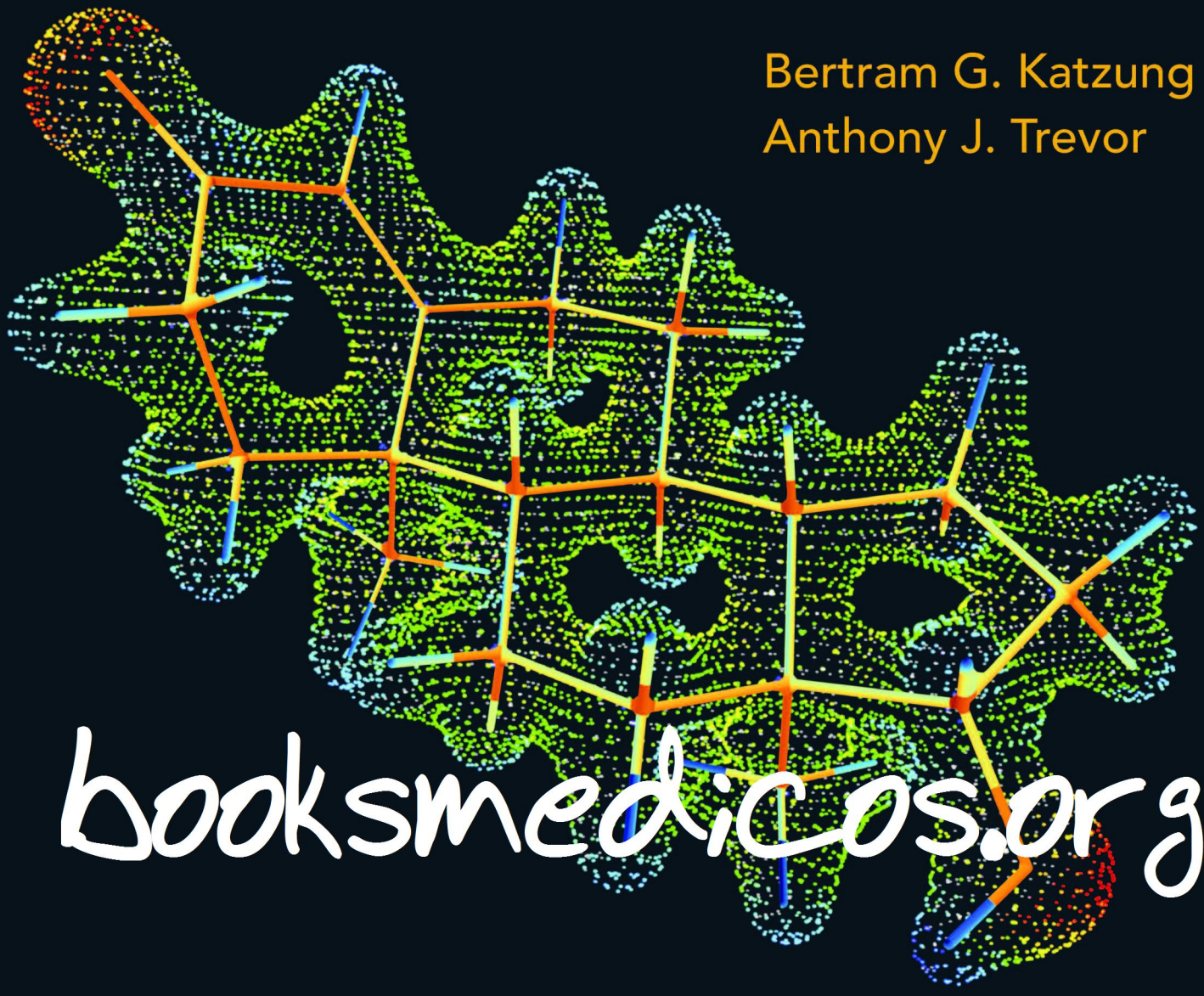
Bertram G. Katzung
Anthony J. Trevor



booksmedicos.org

FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA

13ª Edição

Mc Graw Hill Education
artmed
LANGE®

Equipe de tradução

Ademar Valadares Fonseca
Geraldo Serra
José Eduardo Ferreira de Figueiredo
Luís Fernando Marques Dorvillé
Patricia Lydie Voeux

Revisão técnica desta edição

Almir Lourenço da Fonseca

Diretor-Científico do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF).
Redator-Chefe do Jornal Brasileiro de Medicina (JBM).
Ex-Diretor da Divisão Médica do Posto de Atendimento Médico (PAM) César Pernetta
da Secretária Municipal da Saúde (SMS) do Rio de Janeiro.
Ex-Diretor do Serviço Médico-Assistencial da Policlínica José Paranhos Fontenelle da SMS do Rio de Janeiro.

F233 Farmacologia básica e clínica [recurso eletrônico] / Organizador, Bertram G. Katzung ; Organizador Associado, Anthony J. Trevor ; [tradução: Ademar Valadares Fonseca ... et al. ; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 13. ed. – Porto Alegre : AMGH, 2017.

Editado como livro impresso em 2017.
ISBN 978-85-8055-597-4

1. Farmacologia. I. Katzung, Bertram G. II. Trevor, Anthony J.

CDU 615

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

Um livro médico LANGE

Organizador
Bertram G. Katzung, MD, PhD
Professor Emeritus
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

Organizador Associado
Anthony J. Trevor, PhD
Professor Emeritus
Department of Cellular & Molecular Pharmacology
University of California, San Francisco

FARMACOLOGIA
BÁSICA E CLÍNICA

13ª Edição

booksmedicos.org

Versão impressa
desta obra: 2017

AMGH Editora Ltda.
2017

Obra originalmente publicada sob o título *Basic and clinical pharmacology*, 13th edition
ISBN 0071825053 / 9780071825054

Original edition copyright ©2015, McGraw-Hill Education Global Holdings, LLC.
All rights reserved.

Portuguese language translation copyright ©2017 AMGH Editora Ltda., a Grupo A Educação S.A. company.
All rights reserved.

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Coordenador editorial: *Alberto Schwanke*

Preparação de originais: *Caroline Vieira*

Leitura final: *Tiele Patricia Machado*

Arte sobre capa original: *Kaéle Finalizando Ideias*

Editoração: *Estúdio Castellani*

Nota

A farmacologia é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. e McGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

Unidade São Paulo
Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque
01221-020 São Paulo SP
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Autores

Achilles J. Pappano, PhD
Professor Emeritus, Department of Cell Biology and Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut Health Center, Farmington

Adrienne D. Briggs, MD
Clinical Director, Bone Marrow Transplant Program, Banner Good Samaritan Hospital, Phoenix

Alan C. Sartorelli, PhD
Alfred Gilman Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven

Allan I. Basbaum, PhD
Professor and Chair, Department of Anatomy and W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco

Anthony J. Trevor, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Augustus O. Grant, MD, PhD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Duke University Medical Center, Durham

Bertram G. Katzung, MD, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP
Professor of Clinical Pharmacy and Clinical Professor of Family and Community Medicine, Department of Clinical Pharmacy and Department of Family and Community Medicine, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Brian S. Meldrum, MB, PhD
Professor Emeritus, GKT School of Medicine, Guy's Campus, London

Candy Tsourounis, PharmD
Professor of Clinical Pharmacy, Medication Outcomes Center, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Cathi E. Dennehy, PharmD
Professor, Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Charles DeBattista, MD
Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford

Christian Lüscher, MD
Departments of Basic and Clincial Neurosciences, Medical Faculty, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Daniel D. Bikle, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine, and Co-Director, Special Diagnostic and Treatment Unit, University of California, San Francisco, and Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

Daniel E. Furst, MD
Carl M. Pearson Professor of Rheumatology, Director, Rheumatology Clinical Research Center, Department of Rheumatology, University of California, Los Angeles

Daniel H. Deck, PharmD
Associate Clinical Professor, School of Pharmacy, University of California, San Francisco; Infectious Diseases Clinical Pharmacist, San Francisco General Hospital

Daniel S. Maddix, PharmD
Associate Clinical Professor of Pharmacy, University of California, San Francisco

Daniel T. Teitelbaum, MD
Adjunct Professor of Occupational and Environmental Health, Colorado School of Public Health, Denver, Colorado; and Adjunct Professor, Civil and Environmental Engineering, Colorado School of Mines, Golden, Colorado

David Robertson, MD
Elton Yates Professor of Medicine, Pharmacology and Neurology, Vanderbilt University; Director, Clinical & Translational Research Center, Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research, Nashville

Dirk B. Robertson, MD
Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta

Don Sheppard, MD
Associate Professor, Departments of Microbiology and Immunology and Medicine, McGill University; Program Director, McGill Royal College Training Program in Medical Microbiology and Infectious Diseases, Montreal

Douglas F. Lake, PhD
Associate Professor, The Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe

Edward Chu, MD
Professor of Medicine and Pharmacology & Chemical Biology; Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh

Emer M. Smyth, PhD
Associate Professor, Department of Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

Francis S. Greenspan, MD, FACP
Clinical Professor Emeritus of Medicine and Radiology and Chief, Thyroid Clinic, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Garret A. FitzGerald, MD
Chair, Department of Pharmacology; Director, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia

George P. Chrousos, MD
Professor & Chair, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Athens

Gideon Koren MD, FRCPC, FACMT
Director, The Motherisk Program
Professor of Pediatrics, Pharmacology, Pharmacy and Medical Genetics The University of Toronto; Professor of Medicine, Pediatrics and Physiology/Pharmacology and the Ivey Chair in Molecular Toxicology The University of Western Ontario

Hakan Cakmak, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Harlan E. Ives, MD, PhD
Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Harry W. Lampiris, MD
Professor of Clinical Medicine, UCSF, Interim Chief, ID Section, Medical Service, San Francisco VA Medical Center

Helge Eilers, MD
Professor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Homer A. Boushey, MD
Chief, Asthma Clinical Research Center and Division of Allergy & Immunology; Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Howard I. Maibach, MD
Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of California, San Francisco

Ian A. Reid, PhD
Professor Emeritus, Department of Physiology, University of California, San Francisco

Italo Biaggioni, MD
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville

James L. Zehnder, MD
Professor of Pathology and Medicine, Pathology Department,
Stanford University School of Medicine, Stanford

John A. Gray, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Neurology, Center for Neuroscience, University of California, Davis

John P. Kane, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine; Professor of Biochemistry and Biophysics; Associate Director, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

John R. Horn, PharmD, FCCP
Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Washington; Associate Director of Pharmacy Services, Department of Medicine, University of Washington Medicine, Seattle

Joseph R. Hume, PhD
Emeritus Chairman of Pharmacology and Professor of Pharmacology & Physiology; University of Nevada School of Medicine, Reno, NV 89557

Joshua M. Galanter, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Kenneth Drasner, MD
Profesor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Kenneth R. McQuaid, MD
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco; Chief of Gastroenterology, San Francisco Veterans Affairs Medical Center

Kent R. Olson, MD
Clinical Professor, Departments of Medicine and Pharmacy, University of California, San Francisco; Medical Director, San Francisco Division, California Poison Control System

Lisa G. Winston, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco; Hospital Epidemiologist, San Francisco General Hospital

Lundy Campbell, MD
Professor, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of California San Francisco, School of Medicine, San Francisco

Maria Almira Correia, PhD
Professor of Pharmacology, Pharmaceutical Chemistry and Biopharmaceutical Sciences, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Marieke Kruidering-Hall, PhD
Academy Chair in Pharmacology Education; Associate Professor, Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Mark A. Schumacher, PhD, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Mark von Zastrow, MD, PhD
Professor, Departments of Psychiatry and Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Martha S. Nolte Kennedy, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Mary J. Malloy, MD
Clinical Professor of Pediatrics and Medicine, Departments of Pediatrics and Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco

Michael J. Kosnett, MD, MPH
Associate Clinical Professor of Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver

Nabeel H. Borazan, MD
Department of Medicine, University of California, Los Angeles

Neal L. Benowitz, MD
Professor of Medicine and Bioengineering & Therapeutic Science, University of California, San Francisco, San Francisco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP
Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, University of Auckland Medical School, Auckland

Paul W. Lofholm, PharmD
Clinical Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Philip J. Rosenthal, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco General Hospital

Ramana K. Naidu, MD
Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Robin L. Corelli, PharmD
Clinical Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Roger A. Nicoll, MD
Professor of Pharmacology and Physiology, Departments of Cellular & Molecular Pharmacology and Physiology, University of California, San Francisco

Roger J. Porter, MD
Adjunct Professor of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia; Adjunct Professor of Pharmacology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda

Samie R. Jaffrey, MD, PhD
Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Cornell University Weill Medical College, New York City

Sharon Safrin, MD
Associate Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; President, Safrin Clinical Research

Spencer Yost, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco; Medical Director, UCSF-Mt. Zion ICU, Chief of Anesthesia, UCSF-Mt. Zion Hospital

Stephen M. Rosenthal, MD
Professor of Pediatrics, Associate Program Director, Pediatric Endocrinology; Director, Pediatric Endocrine Outpatient Services, University of California, San Francisco

Susan B. Masters, PhD
Associate Dean, School of Medicine; Professor of Pharmacology
Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Prefácio

A 13ª edição de *Farmacologia básica e clínica* mantém as alterações importantes introduzidas na 11ª edição, utilizando muitas ilustrações coloridas e ampliando as informações sobre transportadores, farmacogenômica e novos fármacos. Os estudos de casos e suas respectivas respostas ao final de cada capítulo tornam o processo de aprendizado ainda mais interessante. Como em edições anteriores, este livro foi projetado para ser abrangente, confiável e acessível para estudantes das ciências da saúde. São necessárias revisões frequentes para acompanhar as rápidas mudanças na farmacologia e terapêutica. Este livro também oferece tópicos especiais que fazem dele uma referência útil para estudantes, residentes e médicos na prática clínica.

As informações estão organizadas de acordo com a sequência utilizada em cursos e disciplinas de farmacologia e em currículos integrados: princípios básicos; fármacos autonômicos; fármacos cardiovasculares e renais; fármacos com ações importantes sobre o músculo liso; fármacos que agem no sistema nervoso central; fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota; fármacos endócrinos; fármacos quimioterápicos; toxicologia e tópicos especiais. Essa sequência adiciona novas informações sobre o conhecimento já assimilado. A apresentação antecipada da farmacologia do sistema nervoso autônomo permite que os estudantes integrem fisiologia e neurociências aprendidas a partir de outras fontes com a farmacologia que estão aprendendo, e os prepara para entender os efeitos autonômicos de outros fármacos. Isso é especialmente importante para os grupos de fármacos cardiovasculares e do sistema nervoso central. Entretanto, os capítulos podem ser igualmente utilizados em cursos e currículos que apresentem esses tópicos em uma sequência diferente.

Em cada capítulo, busca-se enfatizar os grupos e protótipos de fármacos, e não os detalhes repetitivos sobre fármacos individuais. A seleção dos assuntos e a ordem de sua apresentação baseiam-se na experiência acumulada de ensinar este conteúdo a milhares de estudantes de medicina, farmácia, odontologia, enfermagem e outras ciências da saúde.

Os aspectos que tornam este livro particularmente útil em currículos integrados incluem seções que abordam especificamente a escolha e o uso clínico dos medicamentos em pacientes, e a monitoração de seus efeitos. No final de cada capítulo, são apresentadas listas de preparações disponíveis como uma referência fácil e rápida para o residente ou médico na prática clínica, ao escrever uma prescrição no prontuário ou elaborar uma receita.

Algumas revisões importantes desta edição:

- Inclusão de um capítulo sobre farmacogenômica – área de importância crescente em todos os aspectos da farmacologia. O conteúdo sobre regulação e desenvolvimento de fármacos, anteriormente abordado no Capítulo 5, agora foi incorporado ao Capítulo 1.
- Uma tabela de preparações disponíveis é apresentada no final da maioria dos capítulos, oferecendo uma referência para consulta rápida.
- Novas ilustrações coloridas fornecem mais informações sobre mecanismos e efeitos de fármacos e ajudam a esclarecer conceitos importantes.
- São apresentadas revisões importantes dos capítulos sobre simpatomiméticos, diuréticos, antipsicóticos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-inflamatórios e antivirais, prostaglandinas, óxido nítrico, hormônios hipotalâmicos e hipofisários, neurotransmissores do sistema nervoso central, imunofarmacologia e toxicologia.
- Ampla abordagem dos conceitos gerais relativos a receptores, mecanismos de receptores e transportadores de fármacos descobertos recentemente.
- São descritos novos fármacos importantes liberados até agosto de 2014.

Esta edição marca o 32º ano de publicação do *Farmacologia básica e clínica*. A adoção disseminada das primeiras doze edições indica que este livro preenche uma necessidade importante. Acreditamos que a 13ª edição satisfará essa necessidade com sucesso ainda maior. Esta obra já foi traduzida do inglês para espanhol, português, italiano, francês, indonésio, japonês, coreano, turco e ucraniano. Traduções para outras línguas estão em andamento.

Gostaria de agradecer a dedicação de meus autores e as contribuições importantes das equipes da Lange Medical Publications, Appleton & Lange e McGraw-Hill, bem como dos editores desta edição: Donna Frassetto e Rachel D'Annucci Henriquez. Também quero agradecer a Alice Camp e Katharine Katzung por suas contribuições na revisão dos textos.

Sugestões e comentários sobre este novo *Farmacologia básica e clínica* são sempre bem-vindos.

Bertram G. Katzung, MD, PhD

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Sumário

SEÇÃO I — Princípios básicos 1

1 Introdução: natureza, desenvolvimento e regulação de fármacos 1
Bertram G. Katzung, MD, PhD

2 Receptores de fármacos e farmacodinâmica 20
Mark von Zastrow, MD, PhD

3 Farmacocinética e farmacodinâmica: dosagem racional e o curso do tempo de ação dos fármacos 41
Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP

4 Biotransformação de fármacos 56
Maria Almira Correia, PhD

5 Farmacogenômica 74
Jennifer E. Hibma, PharmD, e Kathleen M. Giacomini, PhD

SEÇÃO II — Fármacos autonômicos 87

6 Introdução à farmacologia autonômica 87
Bertram G. Katzung, MD, PhD

7 Fármacos ativadores de colinoceptores e inibidores da colinesterase 105
Achilles J. Pappano, PhD

8 Fármacos bloqueadores de colinoceptores 121
Achilles J. Pappano, PhD

9 Agonistas adrenoceptores e fármacos simpatomiméticos 133
Italo Biaggioni, MD, e David Robertson, MD

10 Fármacos antagonistas de adrenoceptores 152
David Robertson, MD, e Italo Biaggioni, MD

SEÇÃO III — Fármacos cardiovasculares e renais 169

11 Agentes anti-hipertensivos 169
Neal L. Benowitz, MD

12 Vasodilatadores e tratamento da angina de peito 191
Bertram G. Katzung, MD, PhD

13 Fármacos usados na insuficiência cardíaca 209
Bertram G. Katzung, MD, PhD

14 Agentes usados em arritmias cardíacas 224
Joseph R. Hume, PhD, e Augustus O. Grant, MD, PhD

15 Agentes diuréticos 249
Ramin Sam, MD, David Pearce, MD, e Harlan E. Ives, MD, PhD

SEÇÃO IV — Fármacos com ações importantes sobre o músculo liso 271

16 Histamina, serotonina e alcaloides do esporão do centeio (*ergot*) 271
Bertram G. Katzung, MD, PhD

booksmedicos.org

17 Peptídeos vasoativos 294
Ian A. Reid, PhD

18 Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados 313
Emer M. Smyth, PhD, e Garret A. FitzGerald, MD

19 Óxido nítrico 329
Samie R. Jaffrey, MD, PhD

20 Fármacos usados na asma 336
Joshua M. Galanter, MD, e Homer A. Boushey, MD

SEÇÃO V
Fármacos que agem no sistema nervoso central 355

21 Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central 355
John A. Gray, MD, PhD, e Roger A. Nicoll, MD

22 Fármacos sedativos-hipnóticos 369
Anthony J. Trevor, PhD

23 Os alcoóis 384
Susan B. Masters, PhD, e Anthony J. Trevor, PhD

24 Fármacos anticonvulsivantes 396
Roger J. Porter, MD, e Brian S. Meldrum, MB, PhD

25 Anestésicos gerais 421
Helge Eilers, MD, e Spencer Yost, MD

26 Anestésicos locais 440
Kenneth Drasner, MD

27 Relaxantes do músculo esquelético 455
Marieke Kruidering-Hall, PhD, e Lundy Campbell, MD

28 Tratamento farmacológico do parkinsonismo e de outros distúrbios do movimento 472
Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP

29 Agentes antipsicóticos e lítio 490
Charles DeBattista, MD

30 Agentes antidepressivos 510
Charles DeBattista, MD

31 Agonistas e antagonistas opioides 531
Mark A. Schumacher, PhD, MD, Allan I. Basbaum, PhD, e Ramana K. Naidu, MD

32 Drogas de uso abusivo 552
Christian Lüscher, MD

SEÇÃO VI
Fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota 567

33 Fármacos usados nas citopenias e fatores de crescimento hematopoiéticos 567
James L. Zehnder, MD

34 Fármacos usados nos distúrbios da coagulação 584
James L. Zehnder, MD

35 Fármacos usados na dislipidemia 602
Mary J. Malloy, MD, e John P. Kane, MD, PhD

36 Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença, analgésicos não opioides e fármacos usados na gota 618
Nabeel H. Borazan, MD, e Daniel E. Furst, MD

SEÇÃO VII
Fármacos endócrinos 643

37 Hormônios hipotalâmicos e hipofisários 643
Roger K. Long, MD, e Hakan Cakmak, MD

38 Tireoide e fármacos antitireoidianos 663
Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP, e Francis S. Greenspan, MD, FACP

39 Adrenocorticosteroides e antagonistas adrenocorticais 680
George P. Chrousos, MD

40 Hormônios e inibidores gonadais 696
George P. Chrousos, MD

41 Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos 723
Martha S. Nolte Kennedy, MD, e Umesh Masharani, MBBS, MRCP (UK)

42 Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo 747
Daniel D. Bikle, MD, PhD

booksmedicos.org

SEÇÃO VIII Fármacos quimioterápicos 767

43 Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular 769
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

44 Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas 788
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

45 Aminoglicosídeos e espectinomicina 799
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G Winston, MD

46 Sulfonamidas, trimetoprima e quinolonas 807
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

47 Fármacos antimicobacterianos 815
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

48 Agentes antifúngicos 825
Don Sheppard, MD, e Harry W Lampiris, MD

49 Agentes antivirais 835
Sharon Safrin, MD

50 Agentes antimicrobianos diversos; desinfetantes, antissépticos e esterilizantes 865
Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G Winston, MD

51 Uso clínico dos agentes antimicrobianos 873
Harry W. Lampiris, MD, e Daniel S. Maddix, PharmD

52 Fármacos antiprotozoários 886
Philip J. Rosenthal, MD

53 Fármacos anti-helmínticos 908
Philip J. Rosenthal, MD

54 Quimioterapia do câncer 918
Edward Chu, MD, e Alan C. Sartorelli, PhD

55 Imunofarmacologia 946
Douglas F. Lake, PhD, e Adrienne D. Briggs, MD

SEÇÃO IX Toxicologia 971

56 Introdução à toxicologia ocupacional e ambiental 971
Daniel T. Teitelbaum, MD

57 Intoxicação por metais pesados e quelantes 987
Michael J. Kosnett, MD, MPH

58 Tratamento do paciente envenenado 1001
Kent R. Olson, MD

SEÇÃO X Tópicos especiais 1013

59 Farmacologia perinatal e pediátrica 1013
Gideon Koren, MD

60 Farmacologia geriátrica 1024
Bertram G. Katzung, MD, PhD

61 Farmacologia dermatológica 1033
Dirk B. Robertson, MD, e Howard I. Maibach, MD

62 Fármacos usados nas doenças gastrintestinais 1052
Kenneth R. McQuaid, MD

63 Potencial tóxico e terapêutico de agentes de venda livre 1084
Robin L. Corelli, PharmD

64 Suplementos dietéticos e fitoterápicos 1094
Cathi E. Dennehy, PharmD, e Candy Tsourounis, PharmD

65 Prescrição racional e preenchimento da prescrição 1108
Paul W. Lofholm, PharmD, e Bertram G. Katzung, MD, PhD

66 Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos 1118
John R. Horn, PharmD, FCCP

Apêndice: vacinas, imunoglobulinas e outros produtos biológicos complexos 1133
Harry W. Lampiris, MD, e Daniel S. Maddix, PharmD

Índice 1141

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SEÇÃO I

Princípios básicos

CAPÍTULO 1

Introdução: natureza, desenvolvimento e regulação de fármacos

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 26 anos é levado por amigos ao serviço de emergência do hospital porque tem se comportado de modo estranho há vários dias. Usuário conhecido de metanfetamina, ele não come nem dorme há 48 horas. O paciente ameaçou atirar em um de seus amigos, pois acredita que estavam conspirando contra ele. Durante a internação, o homem apresenta-se extremamente agitado, parece estar abaixo do peso e é incapaz de relatar uma história coerente. Foi preciso contê-lo, para que ele não saísse andando do serviço de emergência para o tráfego da rua. O paciente apresenta pressão arterial de 160/100 mmHg, frequência cardíaca de 100, temperatura de 39°C e respirações de 30/min. Seus braços mostram evidências de inúmeras injeções intravenosas, mas no restante do exame físico não há nada digno de nota. Depois da avaliação, o homem recebeu sedativo, hidratação, diurético e cloreto de amônio por via parenteral. Qual é a finalidade do cloreto de amônio?

Farmacologia pode ser definida como o estudo de substâncias que interagem com sistemas vivos por meio de processos químicos, principalmente por ligação a moléculas reguladoras e ativação ou inibição de processos corporais normais. Essas substâncias podem ser produtos químicos administrados para se obter um efeito terapêutico benéfico sobre algum processo no paciente, ou por seus efeitos tóxicos sobre processos reguladores em parasitas que infectam o paciente. Essas aplicações terapêuticas deliberadas consistem na função da **farmacologia médica**, com frequência definida como a ciência das substâncias usadas para prevenir, diagnosticar e tratar doenças. A **toxicologia** é o ramo da farmacologia que lida com os efeitos indesejáveis de produtos químicos sobre sistemas vivos, desde células individuais de seres humanos até ecossistemas complexos (Figura 1-1). A natureza dos fármacos – suas propriedades físicas e suas interações com sistemas biológicos – é discutida na parte I deste capítulo, já o desenvolvimento de novos fármacos e sua regulação por agências governamentais são discutidos na parte II.

*O autor agradece a Barry Berkowitz, PhD, por contribuições à segunda parte deste capítulo.

booksmedicos.org

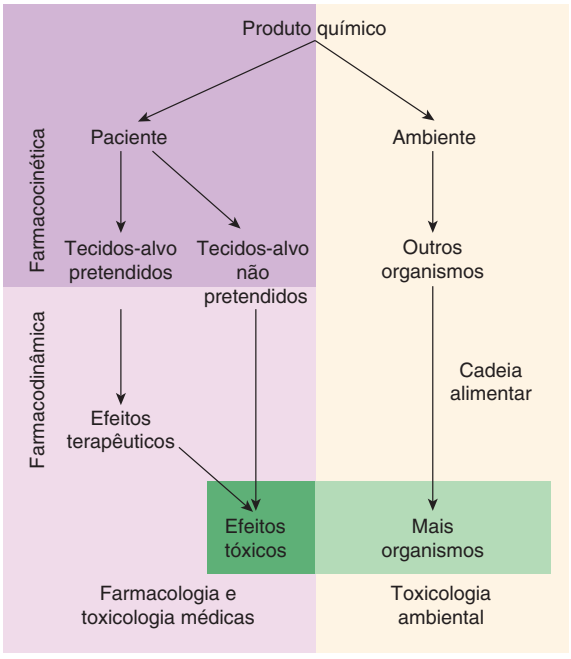


FIGURA 1-1 Principais áreas de estudo na farmacologia. As ações de produtos químicos podem ser divididas em dois grandes domínios. O primeiro (*lado esquerdo*) é o da farmacologia e toxicologia médicas, que visa compreender as ações de fármacos como produtos químicos em organismos individuais, em especial seres humanos e animais domésticos. Tanto efeitos benéficos como tóxicos estão incluídos. A farmacocinética lida com a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos. A farmacodinâmica preocupa-se com as ações do produto químico no organismo. O segundo domínio (*lado direito*) é o da toxicologia ambiental, que se preocupa com os efeitos de produtos químicos sobre todos os organismos e sua sobrevivência em grupos e como espécies.

A HISTÓRIA DA FARMACOLOGIA

Os povos pré-históricos indiscutivelmente reconheciam os efeitos benéficos ou tóxicos de muitas matérias vegetais e animais. Registros escritos iniciais listam remédios de muitos tipos, inclusive uns poucos que ainda são reconhecidos como fármacos úteis até os dias de hoje. A maioria, entretanto, era inútil, ou na verdade prejudicial. Nos últimos 1.500 anos, foram feitas tentativas esporádicas para introduzir métodos racionais na medicina, mas nenhuma foi bem-sucedida devido ao domínio de sistemas de pensamento que professavam explicar toda a biologia e as doenças sem a necessidade de experimentação e observação. Essas escolas promulgavam noções bizarras, como a ideia de que a doença era causada por excessos de bile ou sangue no corpo, que feridas podiam ser cicatrizadas pela aplicação de uma pomada feita da arma que a causou, e assim por diante.

Por volta do fim do século XVII, seguindo o exemplo das ciências físicas, a confiança na observação e na experimentação começou a substituir a teorização na medicina. À medida que o valor desses métodos no estudo das doenças tornou-se claro, médicos na Grã-Bretanha e no Continente* começaram a aplicá-los em suas próprias práticas clínicas. Assim, ***materia medica*** – a ciência do preparo e do uso médico de fármacos – começou a se desenvolver como precursora da farmacologia. Entretanto, qualquer compreensão real dos mecanismos de ação dos fármacos era impedida pela ausência de métodos para purificação dos agentes ativos a partir das matérias brutas disponíveis e – ainda mais – pela falta de métodos para testar hipóteses sobre a natureza das ações dos fármacos.

No fim do século XVIII e início do XIX, François Magendie e, mais tarde, seu discípulo Claude Bernard começaram a desenvolver os métodos de **fisiologia** e **farmacologia experimentais**. Avanços na química e o maior desenvolvimento da fisiologia nos séculos XVIII, XIX e início do XX lançaram as bases necessárias para a compreensão de como os fármacos funcionam nos níveis orgânico e tecidual. Paradoxalmente, os avanços reais da farmacologia básica durante esse período foram acompanhados por uma explosão de alegações não científicas, por parte de fabricantes e propagandistas de "medicamentos patenteados", mas sem valor. Até que os conceitos terapêuticos racionais, principalmente o do estudo clínico controlado, fossem reintroduzidos na medicina – somente cerca de 60 anos atrás – não era possível avaliar com precisão as alegações terapêuticas.

Por volta da mesma época, começou uma grande expansão de esforços de pesquisa em todas as áreas da biologia. À medida que novos conceitos e novas técnicas foram introduzidos, acumularam-se informações sobre a ação de fármacos e sobre o substrato biológico de sua ação, o chamado **receptor do fármaco**. Durante o último meio século, foram introduzidos muitos grupos de fármacos fundamentalmente novos e novos membros nos grupos antigos. As últimas três décadas têm mostrado um crescimento ainda mais rápido de informações e compreensão da base molecular para ação de fármacos. Os mecanismos moleculares da ação de muitos fármacos já foram identificados, e vários receptores têm sido isolados, estruturalmente caracterizados e clonados. De fato, o uso de métodos de identificação de receptores (descritos no Capítulo 2) tem levado à descoberta de muitos receptores órfãos – receptores para os quais nenhum ligante foi descoberto e cuja função só pode ser presumida. Estudos do ambiente molecular local de receptores mostram que receptores e efetores não funcionam isoladamente, pois são bastante influenciados por outros receptores e por proteínas reguladoras associadas.

Farmacogenômica – a relação da composição genética do indivíduo com a resposta a fármacos específicos está perto de se tornar uma parte importante da terapêutica (ver Capítulo 5). A decodificação dos genomas de muitas espécies – de bactérias a seres humanos – tem levado ao reconhecimento de relações não suspeitadas entre famílias de receptores e modos de evolução das proteínas receptoras. A descoberta de que pequenos segmentos de RNA interferem na síntese proteica com extrema seletividade levou à investigação de **RNA pequenos interferentes** (**siRNA**, na sigla em inglês) e **microRNA** (**miRNA**, na sigla em inglês) como agentes terapêuticos. De modo similar, cadeias curtas de nucleotídeos denominadas **oligonucleotídeos antissenso** (**ANO,** na sigla em inglês), sintetizadas para serem complementares ao RNA ou DNA natural, interferem na leitura de genes e na transcrição de RNA. Esses alvos intracelulares podem propiciar os próximos grandes avanços em terapêutica.

A extensão de princípios científicos à terapêutica do cotidiano ainda está em andamento, embora o público consumidor de medicamentos esteja exposto a uma vasta quantidade de informações imprecisas, incompletas ou não científicas com

*N. de R.T. A Europa Continental não incluia a Grã-Bretanha, pois esta, sendo uma ilha e muito orgulhosa desta condição, não se considerava parte do continente.

booksmedicos.org

relação aos efeitos farmacológicos de produtos químicos. Isso tem resultado no uso irracional de inúmeros remédios caros, ineficazes e às vezes nocivos, e no crescimento de uma enorme indústria de "assistência alternativa à saúde". Infelizmente, a manipulação do processo legislativo nos Estados Unidos permite que muitas substâncias desenvolvidas para a saúde, mas não promovidas especificamente como "fármacos", evitem o preenchimento dos padrões da Food and Drug Administration (FDA) descritos na segunda parte deste capítulo. De modo inverso, a falta de compreensão de princípios científicos básicos em biologia e estatística e a ausência de pensamento crítico sobre assuntos de saúde pública têm conduzido à rejeição da ciência médica por um segmento do público, e a uma tendência comum de presumir que todos os efeitos adversos de fármacos resultam de erro médico.

Dois princípios gerais que o estudante deve lembrar são: (1) *todas* as substâncias podem ser tóxicas em certas circunstâncias, e as substâncias químicas botânicas (ervas e extratos de plantas, "nutracêuticos") não são diferentes das de fármacos fabricados, exceto pela proporção muito maior de impurezas nas primeiras; e (2) todos os suplementos dietéticos e todas as terapias promovidas como aumentadoras da saúde devem satisfazer os mesmos padrões de eficácia e segurança que os fármacos convencionais e os tratamentos médicos. Isto é, não deve haver uma separação artificial entre medicina científica e medicina "alternativa" ou "complementar". Idealmente, todas as substâncias nutricionais e botânicas devem ser testadas pelos mesmos ensaios controlados randomizados (ECR) que os compostos sintéticos.

■ PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA

A NATUREZA DOS FÁRMACOS

No senso comum, um fármaco pode ser definido como qualquer substância que altera a função biológica por meio de suas ações químicas. Na maioria dos casos, a molécula do fármaco interage como um **agonista** (ativador) ou **antagonista** (inibidor) com uma molécula específica no sistema biológico que desempenha uma função reguladora. Essa molécula-alvo é chamada de **receptor**. A natureza dos receptores é tratada de forma mais completa no Capítulo 2. Em um número muito pequeno de casos, fármacos conhecidos como **antagonistas químicos** interagem diretamente com outros fármacos, ao passo que poucos fármacos (agentes osmóticos) interagem quase exclusivamente com moléculas de água. Fármacos podem ser sintetizados dentro do corpo (p. ex., **hormônios**) ou ser produtos químicos *não* sintetizados no corpo (p. ex., **xenobióticos**, do grego *xenos*, que significa "estrangeiro"). **Venenos** são fármacos com efeitos quase que exclusivamente maléficos. Entretanto, Paracelsus (1493-1541) fez a declaração famosa de que "a dose faz o veneno", significando que qualquer substância pode ser prejudicial se tomada na dosagem errada. **Toxinas** costumam ser definidas como venenos de origem biológica, i.e., sintetizados por plantas ou animais, em contraste com os venenos inorgânicos, como o chumbo e o arsênico.

Para interagir quimicamente com seu receptor, uma molécula de fármaco deve ter o tamanho, a carga elétrica, o formato e a composição atômica apropriados. Além disso, um fármaco, com frequência, é administrado em uma localização distante de seu sítio de ação pretendido (p. ex., uma pílula ingerida por via oral para aliviar uma dor de cabeça). Portanto, um medicamento útil deve ter as propriedades necessárias para ser transportado de seu sítio de administração para o sítio de ação. Finalmente, um fármaco prático deve ser inativado ou excretado do corpo em uma velocidade razoável, de modo que suas ações tenham a duração apropriada.

A natureza física dos fármacos

Os fármacos podem ser sólidos em temperatura ambiente (p. ex., ácido acetilsalicílico, atropina), líquidos (p. ex., nicotina, etanol) ou gasosos (p. ex., óxido nitroso). Esses fatores geralmente determinam a melhor via de administração. As vias de administração mais comuns são descritas na Tabela 3-3. As várias classes de compostos orgânicos – carboidratos, proteínas, lipídeos e seus componentes – estão todas representadas na farmacologia. Como observado anteriormente, oligonucleotídeos, na forma de segmentos pequenos de RNA, têm entrado em estudos clínicos e estão no limiar de introdução à terapêutica.

Numerosos fármacos úteis ou perigosos são elementos inorgânicos, como lítio, ferro e metais pesados. Muitos fármacos orgânicos são ácidos ou bases fracos. Esse fato tem implicações importantes para o modo como eles são manipulados pelo corpo, porque diferenças de pH nos diversos compartimentos do corpo podem alterar o grau de ionização desses fármacos (ver o texto a seguir).

Tamanho do fármaco

O tamanho molecular dos fármacos varia entre muito pequeno (íon de lítio, peso molecular [PM] 7) e muito grande (p. ex., alteplase [t-PA], uma proteína de PM 59.050). Entretanto, a maioria dos fármacos tem pesos moleculares entre 100 e 1.000. O limite inferior dessa faixa estreita é estabelecido pelas necessidades de especificidade de ação. Para ter um bom "encaixe" a um só tipo de receptor, uma molécula de fármaco deve ser suficientemente peculiar em forma, carga e outras propriedades, para impedir que ele se ligue a outros receptores. Para conseguir essa ligação seletiva, na maioria dos casos, uma molécula deve ter, no mínimo, PM de 100 unidades em tamanho. O limite superior do peso molecular é determinado sobretudo pelo seguinte requisito: os fármacos devem ser capazes de se mover dentro do corpo (p. ex., do sítio de administração ao de ação). Fármacos muito maiores que PM 1.000 não se difundem de imediato entre compartimentos do corpo (ver "Permeação", adiante). Por isso, fármacos muito grandes (geralmente proteínas) com frequência devem ser administrados diretamente no compartimento onde têm seu efeito. No caso da alteplase, uma enzima que dissolve coágulos, o fármaco é administrado no próprio compartimento vascular por infusão intravenosa ou intra-arterial.

Reatividade de fármacos e ligações fármaco-receptor

Os fármacos interagem com receptores por meio de forças químicas ou ligações. Os três tipos principais são: **covalentes**, **eletrostáticas** e **hidrofóbicas**. As ligações covalentes são muito fortes e, em vários casos, irreversíveis em condições biológicas. Assim, a ligação covalente formada entre o grupo acetila do ácido acetilsalicílico e a cicloxigenase, seu alvo enzimático nas plaquetas, não é facilmente desfeita. O efeito bloqueador

booksmedicos.org

de plaquetas do ácido acetilsalicílico dura por muito tempo, bem depois de o ácido acetilsalicílico livre ter desaparecido da corrente sanguínea (cerca de 15 minutos) e só é revertido pela síntese de nova enzima em novas plaquetas, processo que leva vários dias. Outros exemplos de fármacos altamente reativos, formadores de ligações covalentes, são os agentes alquilantes do DNA usados na quimioterapia do câncer para interromper a divisão celular no tumor.

A ligação eletrostática é muito mais comum do que a covalente nas interações entre fármacos e receptores. As ligações eletrostáticas variam desde laços considerados fortes entre moléculas iônicas com carga permanente a ligações de hidrogênio mais fracas e interações de dipolo induzido muito fracas, como forças de van der Waals e fenômenos semelhantes. As ligações eletrostáticas são mais fracas do que as ligações covalentes.

As ligações hidrofóbicas em geral são muito fracas e, provavelmente, importantes nas interações entre fármacos com alta lipossolubilidade e lipídeos das membranas celulares, bem como, talvez, na interação de fármacos com as paredes internas de "bolsas" de receptores.

A natureza específica de uma ligação particular do receptor de fármaco tem menor importância prática do que o fato de fármacos que se prendem por meio de ligações fracas a seus receptores em geral serem mais seletivos do que os fármacos que se prendem por meio de ligações muito fortes. Isso ocorre, porque ligações fracas requerem um encaixe muito preciso do fármaco a seu receptor para que aconteça uma interação. Apenas poucos tipos de receptores têm probabilidade de prover um encaixe tão preciso para uma estrutura de fármaco em particular. Assim, caso se desejasse desenhar um fármaco de ação curta altamente seletivo para um receptor específico, seriam evitadas as moléculas muito reativas que constituíssem ligações covalentes e, em vez disso, escolhidas as que formassem ligações mais fracas.

Poucas substâncias são quase completamente inertes no sentido químico, não obstante têm efeitos farmacológicos significativos. Por exemplo, o xenônio, um gás "inerte", tem efeitos anestésicos em pressões elevadas.

Formato do fármaco

O formato da molécula de um fármaco deve permitir a aglutinação a seu sítio receptor por meio das ligações que acabaram de ser descritas. Em uma condição ideal, o formato do fármaco é complementar ao do sítio receptor, do mesmo modo que uma chave é complementar a uma fechadura. Além disso, o fenômeno da **quiralidade** (**estereoisomerismo**) é tão comum na biologia, que mais da metade dos fármacos úteis são moléculas quirais, ou seja, podem existir como pares enantioméricos. Fármacos com dois centros assimétricos têm quatro diastereômeros (p. ex., efedrina, um fármaco simpatomimético). Na maioria dos casos, um desses enantiômeros é muito mais potente do que seu enantiômero de imagem no espelho, refletindo um melhor encaixe à molécula do receptor. Se imaginarmos que o sítio receptor é como uma luva na qual a molécula do fármaco deve caber para provocar seu efeito, ficará claro porque um fármaco "orientado para a esquerda" é mais efetivo em se ligar a um receptor orientado para a esquerda do que a seu enantiômero orientado para a direita.

O enantiômero mais ativo em um tipo de sítio receptor pode não ser o mais ativo em outro, que pode, por exemplo, ser responsável por algum outro efeito. Por exemplo, o carvedilol, um fármaco que interage com adrenoceptores, tem um centro quiral isolado e, assim, dois enantiômeros (Tabela 1-1). Um desses enantiômeros, o isômero (*S*)(−), é um potente bloqueador de β-receptor. O isômero (*R*)(+) é 100 vezes mais fraco no receptor β. Entretanto, os isômeros são aproximadamente equipotentes como bloqueadores de receptor α. A cetamina é um anestésico intravenoso. O enantiômero (+) é um anestésico mais potente e menos tóxico do que o enantiômero (−). Infelizmente, o fármaco ainda é usado como mistura racêmica.

TABELA 1-1 Constantes de dissociação (K_d) dos enantiômeros e racemato de carvedilol

Forma de carvedilol	Receptores α (K_d, nmol/L[1])	Receptores β (K_d, nmol/L)
Enantiômero *R*(+)	14	45
Enantiômero *S*(−)	16	0,4
Enantiômeros *R*,*S*(±)	11	0,9

[1]K_d é a concentração de saturação de 50% dos receptores e é inversamente proporcional à afinidade do fármaco pelos receptores.

Dados de Ruffolo RR et al: The pharmacology of carvedilol. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38:S82.

Por fim, como as enzimas em geral são estereosseletivas, um enantiômero de um fármaco com frequência é mais suscetível do que o outro a enzimas metabolizadoras de fármacos. Em consequência, a duração da ação de um enantiômero pode ser bastante diferente da do outro. De modo semelhante, os transportadores de fármacos podem ser estereosseletivos.

Infelizmente, a maioria dos estudos de eficácia clínica e eliminação de medicamentos em seres humanos tem sido realizada com misturas racêmicas dos fármacos em vez de com os enantiômeros separados. No presente, apenas uma pequena porcentagem dos fármacos quirais de uso clínico é comercializada como o isômero ativo, o restante só está disponível como misturas racêmicas. O resultado disso é que muitos pacientes recebem doses de medicamentos nas quais 50% são menos ativas, inativas ou ativamente tóxicas. Alguns fármacos estão disponíveis tanto na forma racêmica como na forma isomérica ativa, pura. Contudo, a esperança de que a administração do enantiômero ativo, puro, diminuísse os efeitos adversos relativos aos produzidos pelas formulações racêmicas ainda não foi bem estabelecida.

Desenho racional de fármacos

O desenho racional de fármacos implica na capacidade de inferir a estrutura molecular de um fármaco com base em informações sobre seu receptor biológico. Até pouco tempo atrás, nenhum receptor era conhecido em detalhes suficientes para permitir o desenho do fármaco. Em vez disso, os fármacos eram desenvolvidos por meio de testes randômicos de produtos químicos, ou modificações de fármacos já conhecidos por seus efeitos. Entretanto, a caracterização de muitos receptores durante as últimas três décadas tem mudado esse quadro. Uns poucos fármacos em uso atual foram desenvolvidos por meio de desenho molecular baseado no conhecimento da estrutura tridimensional do sítio receptor. Programas de computador que otimizam estruturas de fármacos para encaixar receptores conhecidos de forma interativa estão agora disponíveis. Quanto mais se sabe sobre a estrutura de receptores, mais comum se torna o desenho racional de fármacos.

booksmedicos.org

Nomenclatura de receptores

O sucesso espetacular de maneiras mais novas e mais eficientes de identificar e caracterizar receptores (ver Capítulo 2) tem resultado em uma variedade de sistemas de nomenclatura diferenciados e, às vezes confusos. Por sua vez, isso tem levado a inúmeras sugestões com relação a métodos mais racionais de nomear os receptores. O leitor interessado encontra detalhes nos esforços do Comitê sobre Nomenclatura de Receptores e Classificação de Fármacos da International Union of Pharmacology (IUPHAR) (relatados em vários números do Pharmacological Reviews) e em Alexander SPH, Mathie A, Perers JA: Guide to receptors and channels (GRAC), 5th ed. *Br J Pharmacol* 2011;164(Suppl 1): S1–S324. Essas são as principais fontes usadas para nomenclatura de receptores neste livro.

INTERAÇÕES FÁRMACO-CORPO

As interações entre um fármaco e o corpo são divididas convenientemente em duas classes. As ações do fármaco no corpo são denominadas processos **farmacodinâmicos** (Figura 1-1), e seus princípios são apresentados em maiores detalhes no Capítulo 2. Essas propriedades determinam o grupo em que o fármaco é classificado e desempenham uma função importante na escolha de determinado grupo, como a terapia apropriada para um sintoma ou doença em particular. As ações do corpo sobre o fármaco são denominadas processos **farmacocinéticos** e constam nos Capítulos 3 e 4. Os processos farmacocinéticos governam a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos, e são de grande importância prática na escolha e administração de determinados medicamentos para um paciente em particular, por exemplo alguém com função renal dificultada. Nos parágrafos seguintes, há uma breve introdução à farmacodinâmica e à farmacocinética.

Princípios farmacodinâmicos

A maioria dos fármacos precisa se ligar a um receptor para provocar um efeito. Entretanto, ao nível celular, a ligação do fármaco é apenas o primeiro em uma sequência de passos:

- Fármaco (F) + receptor-efetor (R) → complexo fármaco--receptor-efetor → efeito
- F + R → complexo fármaco-receptor → molécula efetora → efeito
- F + R → complexo F – R → ativação de molécula de acoplamento → molécula efetora → efeito
- Inibição do metabolismo de ativador endógeno → ação aumentada do ativador sobre uma molécula efetora → efeito aumentado

Note-se que a mudança de função final é alcançada por um mecanismo **efetor**. O efetor pode ser parte da molécula do receptor, ou pode ser uma molécula separada. Um número muito grande de receptores comunica-se com seus efetores por meio de moléculas de acoplamento, como descrito no Capítulo 2.

A. Tipos de interações fármaco-receptor

Fármacos **agonistas** ligam-se ao receptor e o *ativam* de maneira a provocar o efeito direta ou indiretamente (Figura 1-2A). A ativação do receptor envolve uma mudança de conformação, nos casos que têm sido estudados no nível da estrutura molecular. Alguns receptores incorporam maquinaria do efetor na mesma molécula, de modo que a ligação com o fármaco traz o efeito diretamente, por exemplo, abrindo um canal iônico ou causando atividade enzimática. Outros receptores são ligados por meio de uma ou mais moléculas de acoplamento intervenientes a uma molécula efetora separada. Os cinco tipos principais de sistemas de acoplamento fármaco-receptor-efetor serão discutidos no Capítulo 2. Os **antagonistas farmacológicos**, ao se ligarem a um receptor, competem e previnem a ligação por outras moléculas. Por exemplo, bloqueadores do receptor de acetilcolina, como a atropina, são antagonistas porque impedem o acesso da acetilcolina e fármacos agonistas similares ao sítio receptor de acetilcolina, e estabilizam o receptor em seu estado inativo (ou algum outro estado que não o estado ativado de acetilcolina). Esses agentes reduzem os efeitos da acetilcolina e moléculas semelhantes no corpo (Figura 1-2B), mas sua ação pode ser superada pelo aumento da dose do agonista. Alguns antagonistas ligam-se fortemente ao sítio receptor, de modo irreversível ou pseudoirreversível, e não podem ser deslocados pelo aumento da concentração do agonista. Diz-se que os fármacos que se ligam à mesma molécula do receptor, mas não impedem a ligação do agonista, atuam de forma **alostérica** e podem ampliar (Figura 1-2C) ou inibir (Figura 1-2D) a ação da molécula agonista. A inibição alostérica não é superada pelo aumento da dose do agonista.

B. Agonistas que inibem suas moléculas de ligação

Alguns fármacos mimetizam fármacos agonistas inibindo as moléculas responsáveis pelo término da ação de um agonista endógeno. *Inibidores* da acetilcolinesterase, por exemplo, ao tornarem mais lenta a destruição da acetilcolina endógena, causam efeitos colinomiméticos, que se assemelham às ações de moléculas *agonistas* colinorreceptoras, embora os inibidores da colinesterase não se liguem ou só se liguem incidentalmente, aos colinorreceptores (ver Capítulo 7). Como ampliam os efeitos de ligantes agonistas liberados fisiologicamente, seus efeitos às vezes são mais seletivos e menos tóxicos do que os dos agonistas exógenos.

C. Agonistas, agonistas parciais e agonistas inversos

A Figura 1-3 descreve um modelo útil de interação fármaco--receptor. Como indicado, postula-se que o receptor existe na forma inativa (R_i), não funcional, e na forma ativada (R_a). Considerações termodinâmicas indicam que, mesmo na ausência de algum agonista, parte do *pool* de receptor deve existir na forma R_a em algum tempo e produzir o mesmo efeito fisiológico da atividade induzida por agonista. Esse efeito, ocorrendo na ausência do agonista, é denominado **atividade constitutiva**. Os agonistas têm uma afinidade muito mais alta pela configuração R_a, e a estabilizam de modo a uma grande porcentagem do *pool* total residir na fração R_a-F e um efeito grande ser produzido. O reconhecimento da atividade constitutiva depende da densidade do receptor, da concentração de moléculas de acoplamento (se for um sistema acoplado) e do número de efetores no sistema.

Muitos fármacos agonistas, quando administrados em concentrações suficientes para saturar o *pool* de receptores, podem ativar seus sistemas receptor-efetor ao máximo de sua capacidade; isto é, eles causam um desvio de quase todo o *pool* de receptores para o *pool* R_a-F. Esses fármacos são denominados **agonistas totais**. Outros fármacos, chamados de **agonistas parciais**, ligam-se aos mesmos receptores e os ativam do mesmo

booksmedicos.org

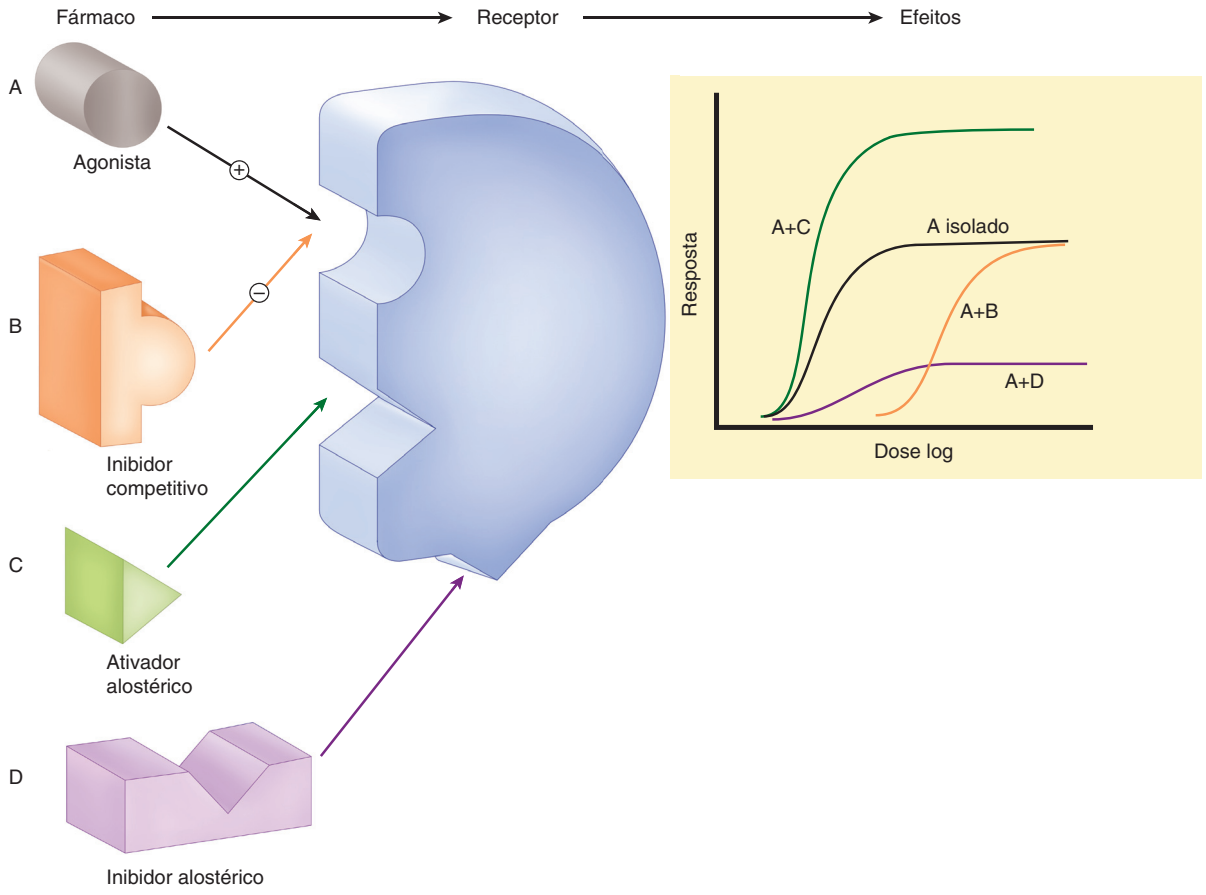


FIGURA 1-2 Os fármacos podem interagir com receptores de várias maneiras. Os efeitos resultantes dessas interações estão diagramados nas curvas de resposta de dose à direita. Os fármacos que alteram a resposta agonista podem (**A**) ativar o sítio de ligação agonista ou competir com o agonista (inibidores competitivos, **B**), aumentar (**C**) ou diminuir (**D**) a resposta do agonista. Ativadores alostéricos (**C**) podem aumentar a eficácia do agonista ou sua afinidade de ligação. A curva mostrada reflete um aumento em eficácia; o aumento em afinidade resultaria em um desvio da curva para a esquerda.

modo, mas não evocam uma resposta tão grande, não importa quão alta seja a concentração. No modelo na Figura 1-3, *agonistas parciais* não estabilizam a configuração R_a tão plenamente quanto os agonistas totais, de modo que existe uma fração significante de receptores no *pool* R_i. Diz-se que esses fármacos têm baixa **eficácia intrínseca**. Assim, o pindolol, um agonista parcial β-adrenoceptor, pode atuar como agonista (se nenhum agonista total estiver presente) ou como antagonista (se um agonista total como a epinefrina estiver presente) (ver Capítulo 2). A eficácia intrínseca não depende de afinidade (como mensurada em geral) pelo receptor.

No mesmo modelo, explica-se a ação antagonista convencional como fixadora das frações de R_i e R_a ligadas ao fármaco nas mesmas quantidades relativas que na ausência de qualquer fármaco. Nessa situação, nenhuma mudança de atividade é observada, de modo que o fármaco parece não ter efeito. Entretanto, a presença do antagonista no sítio receptor bloqueia o acesso de agonistas ao receptor e previne o efeito agonista habitual. Essa ação bloqueadora é chamada de **antagonismo neutro**.

O que acontecerá se um fármaco tiver uma afinidade muito mais forte pelo estado R_i do que pelo R_a e estabilizar uma grande fração do *pool* R_i – F? Nesse cenário, o fármaco reduz qualquer atividade constitutiva, resultando assim em efeitos opostos aos produzidos por agonistas convencionais àquele receptor. Esses fármacos são chamados de **agonistas inversos** (Figura 1-3). Um dos melhores exemplos documentados desse sistema é o receptor-efetor do ácido γ-aminobutírico (GABA) (um canal de cloreto) no sistema nervoso. Esse receptor é ativado pelo GABA transmissor endógeno e causa inibição de células pós-sinápticas. Agonistas convencionais exógenos, como os benzodiazepínicos, também facilitam o sistema receptor-efetor e causam inibição semelhante ao GABA, com sedação como resultado terapêutico. Essa sedação pode ser revertida por antagonistas neutros convencionais como o flumazenil. Agonistas inversos desse sistema receptor causam ansiedade e agitação, o inverso de sedação (ver Capítulo 22). Agonistas inversos similares têm sido encontrados para β-adrenoceptores, receptores de histamina H_1 e H_2 e vários outros sistemas receptores.

D. Duração da ação do fármaco

O término da ação de um fármaco resulta de um de vários processos. Em alguns casos, o efeito dura somente o tempo pelo qual o fármaco ocupa o receptor, e a dissociação de ambos elimina o efeito automaticamente. Em muitos casos, entretanto, a ação persiste depois de o fármaco haver se dissociado, porque, por exemplo, alguma molécula de acoplamento ainda está presente na forma ativada. No caso de fármacos que se ligam ao sítio receptor de forma covalente, o efeito pode persistir até que

booksmedicos.org

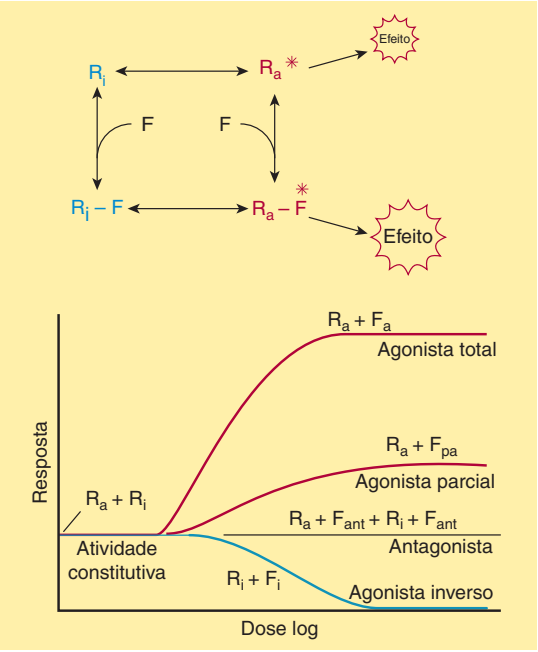


FIGURA 1-3 Um modelo de interação fármaco-receptor. O receptor é capaz de assumir duas conformações. Na conformação R_i, é inativo e não produz efeito algum, mesmo quando combinado a uma molécula de fármaco. Na conformação R_a, o receptor ativa mecanismos a jusante que produzem um pequeno efeito observável, mesmo na ausência do fármaco (atividade constitutiva). Na ausência de fármacos, as duas isoformas estão em equilíbrio, e a forma R_i é favorecida. Os fármacos agonistas totais convencionais têm uma afinidade muito mais alta pela conformação R_a, e, assim, a ação de massa favorece a formação do complexo R_a – F, com um efeito observado muito maior. Os fármacos agonistas parciais têm uma afinidade intermediária tanto com a forma R_i como com a R_a. Os antagonistas convencionais, de acordo com essa hipótese, têm afinidade igual com ambas as formas de receptores e mantêm o mesmo nível de atividade constitutiva. Os agonistas inversos, por outro lado, têm uma afinidade muito mais alta com a forma R_i, reduzem a atividade constitutiva e podem produzir um resultado fisiológico contrastante.

o complexo fármaco-receptor seja destruído e novos receptores ou enzimas sejam sintetizados, como descrito anteriormente no caso do ácido acetilsalicílico. Além disso, vários sistemas receptor-efetor incorporam mecanismos de dessensibilização para prevenir ativação excessiva quando moléculas agonistas continuam presentes por períodos longos. (Ver Capítulo 2 para detalhes adicionais.)

E. Receptores e sítios de ligação inertes

Para funcionar como um receptor, uma molécula endógena deve, em primeiro lugar, ser **seletiva** na escolha dos ligantes (moléculas de fármacos) aos quais pretende se associar; em segundo lugar, deve **mudar sua função** ao se ligar, de maneira que a função do sistema biológico (célula, tecido, etc.) seja alterada. A característica de seletividade é necessária para evitar a ativação constante do receptor por ligação indiscriminada a muitos ligantes diferentes. A capacidade de mudar de função é necessária para que o ligante cause um efeito farmacológico, entretanto, o corpo contém um vasto arsenal de moléculas capazes de se ligarem a fármacos, e nem todas essas moléculas endógenas são reguladoras. A ligação de um fármaco a uma molécula não reguladora, como a albumina plasmática, não resulta em alguma mudança detectável na função do sistema biológico, razão pela qual essa molécula endógena é chamada de **sítio de ligação inerte**. Entretanto, essa ligação não é completamente sem significado, porque ela afeta a distribuição do fármaco dentro do corpo e determina a quantidade de fármaco livre na circulação. Ambos esses fatores têm importância farmacocinética (ver também Capítulo 3).

Princípios farmacocinéticos

Na terapêutica prática, um fármaco deve ser capaz de alcançar seu sítio pretendido de ação após administração por alguma via conveniente. Em vários casos, a molécula do fármaco ativo é suficientemente lipossolúvel e estável para ser dada como tal. Em outros, contudo, um precursor químico inativo de imediata absorção e distribuição deve ser administrado e, então, convertido ao fármaco ativo por processos biológicos – dentro do corpo. Esse precursor químico é chamado de **profármaco**.

Apenas em poucas situações é possível aplicar um medicamento diretamente em seu tecido-alvo (p. ex., aplicação tópica de um agente anti-inflamatório à pele ou membrana mucosa inflamada). O mais comum é a administração do fármaco em um compartimento corporal, como o intestino, do qual se move para seu sítio de ação, em outro compartimento, como o cérebro, no caso de medicação anticonvulsivante. Isso requer que o fármaco seja **absorvido** no sangue a partir de seu sítio de administração e **distribuído** para seu sítio de ação, **permeando** várias barreiras que separam esses compartimentos. Para que um medicamento administrado por via oral produza um efeito no sistema nervoso central, deve permear os tecidos que compõem a parede do intestino, as paredes dos capilares que fazem a perfusão do órgão, e a barreira hematencefálica, as paredes dos capilares que irrigam o cérebro. Finalmente, depois de provocar seu efeito, o fármaco deve ser **eliminado** a uma velocidade razoável por inativação metabólica, por excreção do corpo ou por uma combinação desses processos.

A. Permeação

A permeação do fármaco ocorre por vários mecanismos. A difusão passiva em um meio aquoso ou lipídico é comum, mas há processos ativos no movimento de muitos fármacos, em especial daqueles cujas moléculas são grandes demais para se difundirem de imediato (Figura 1-4). **Veículos** de fármacos podem ser muito importantes em facilitar o transporte e a permeação, por encapsular o agente ativo em lipossomos e regular a liberação, como em preparados de liberação lenta. Métodos mais novos de facilitar o transporte de fármacos por seu acoplamento a **nanopartículas** estão sendo pesquisados.

1. ***Difusão aquosa*** – A difusão aquosa ocorre dentro dos maiores compartimentos aquosos do corpo (espaço intersticial, citosol, etc.) e por meio de junções apertadas da membrana epitelial e do revestimento endotelial de vasos sanguíneos, por poros aquosos que – em alguns tecidos – permitem a passagem de moléculas tão grandes quanto PM 20.000-30.000.* Ver Figura 1-4A.

*Os capilares do cérebro, os testículos e alguns outros tecidos caracterizam-se pela ausência de poros que permitem a difusão aquosa. Também podem conter altas concentrações de bombas de exportação do fármaco (bombas MDR; ver texto). Por isso, esses tecidos são sítios protegidos ou "santuários" contra muitos fármacos circulantes.

booksmedicos.org

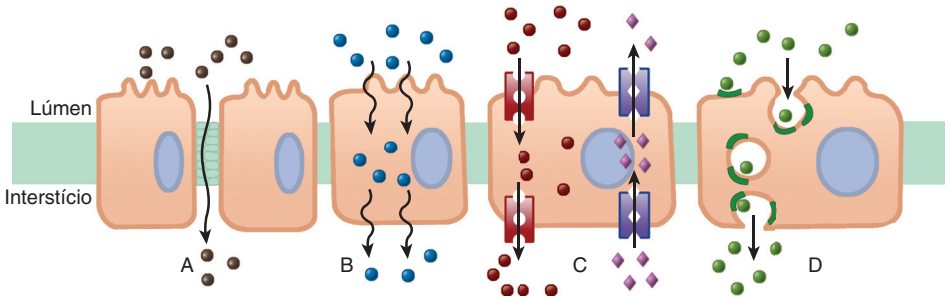


FIGURA 1-4 Mecanismos de permeação de fármacos. Os fármacos podem se difundir passivamente através de canais aquosos nas junções intercelulares (p. ex., junções apertadas) (**A**) ou através de membranas celulares lipídicas (**B**). Fármacos com as características apropriadas são transportados por portadores para dentro ou para fora das células (**C**). Fármacos muito impermeáveis também se ligam a receptores da superfície da célula (sítios de ligação escuros), são engolfados pela membrana celular (endocitose) e liberados dentro da célula, ou expelidos através das vesículas limitadas à membrana para fora da célula, para o espaço extracelular (exocitose) (**D**).

A difusão aquosa de moléculas de fármacos, em geral é dirigida pelo gradiente de concentração do fármaco em permeância, ou seja, um movimento de queda descrito pela lei de Fick (ver adiante). Moléculas de fármaco que estão ligadas a grandes proteínas do plasma (p. ex., albumina) não permeiam a maioria dos poros aquosos vasculares. Se o fármaco possui carga, seu fluxo também é influenciado por campos elétricos (p. ex., o potencial de membrana e – em partes do néfron – o potencial transtubular).

2. ***Difusão lipídica*** – A difusão lipídica é o fator limitante mais importante para permeação do fármaco por causa do grande número de barreiras lipídicas que separam os compartimentos do corpo. Como essas barreiras lipídicas separam compartimentos aquosos, o **coeficiente de partição lipídica:aquosa** de um fármaco determina quão rapidamente a molécula se move entre os meios aquoso e lipídico. No caso de ácidos fracos e bases fracas (que ganham ou perdem prótons ao portarem carga elétrica, de acordo com o pH), a capacidade de se mover do aquoso para o lipídico, ou vice-versa, varia com o pH do meio, porque moléculas carregadas atraem moléculas de água. A razão da forma lipossolúvel para a forma hidrossolúvel de um ácido fraco ou base fraca é expressa pela equação de Henderson-Hasselbalch (descrita a seguir). Ver Figura 1-4B.
3. ***Portadoras especiais*** – Existem moléculas portadoras especiais de muitas substâncias importantes para a função celular e grandes demais, ou demasiado insolúveis em lipídeos, para que se difundam de forma fácil através de membranas, por exemplo, peptídeos, aminoácidos e glicose. Essas moléculas portadoras provocam movimento por transporte ativo ou difusão facilitada e, ao contrário da difusão passiva, são seletivas, saturáveis e passíveis de inibição. Visto que são ou se parecem com peptídeos, aminoácidos ou açúcares de ocorrência natural, vários fármacos podem usar essas portadoras para atravessar membranas. Ver Figura 1-4C.

   Muitas células também contêm portadoras de membrana menos seletivas, especializadas na expulsão de moléculas estranhas. Uma família grande dessas portadoras liga-se ao trifosfato de adenosina (ATP) e é chamada de família ABC, (do inglês *ATP-binding cassette*, cassete de ligação ao ATP). Essa família inclui a **glicoproteína-P**, ou **transportadora de resistência a múltiplos fármacos tipo 1** (**MDR1**, na sigla em inglês), encontrada no cérebro, nos testículos, em outros tecidos e em algumas células neoplásicas resistentes a medicamentos (Tabela 1-2). Moléculas de transporte semelhantes à família ABC, as **transportadoras de proteína associada à resistência a múltiplos fármacos** (**MRP**, na sigla em inglês), desempenham funções importantes na excreção de alguns fármacos ou de seus metabólitos para a urina e bile, e na resistência de alguns tumores a agentes quimioterápicos. Várias outras famílias transportadoras, que não se ligam ao ATP, mas usam gradientes de íons para dirigir o transporte têm sido identificadas. Algumas delas (a família portadora de solutos [SLC]) são de particular relevância na captação de neurotransmissores através das membranas de terminações nervosas. Essas últimas portadoras são discutidas em mais detalhe no Capítulo 6.
4. ***Endocitose e exocitose*** – Algumas substâncias são tão grandes ou impermeáveis que só podem entrar nas células por meio de endocitose, processo pelo qual a substância liga-se a um receptor da superfície celular, é engolfada pela membrana da célula e carreada para dentro dela por compressão da vesícula recém-formada dentro da membrana. A substância pode então ser liberada dentro do citosol por ruptura da membrana da vesícula (Figura 1-4D). Esse processo é responsável pelo transporte da vitamina B_{12} em complexo com uma proteína de ligação (fator intrínseco) por meio da parede do intestino para o sangue. De modo similar, o ferro é transportado por precursores de eritrócitos sintetizadores de hemoglobina em associação com a proteína transferrina. Receptores específicos das proteínas transportadoras devem estar presentes para que o processo funcione.

   O processo inverso (exocitose) é responsável pela secreção de várias substâncias pelas células. Por exemplo, muitas substâncias neurotransmissoras são armazenadas em vesículas presas a membranas nas terminações nervosas, a fim de serem protegidas da destruição metabólica no citoplasma. A ativação apropriada da terminação nervosa causa a fusão da vesícula de armazenamento com a membrana celular e a expulsão de seu conteúdo para o espaço extracelular (ver Capítulo 6).

B. Lei da difusão de Fick

O fluxo passivo de moléculas para baixo em um gradiente de concentração ocorre por meio da lei de Fick:

$$\text{Fluxo (moléculas por unidade de tempo)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{Área} \times \text{Coeficiente de permeabilidade}}{\text{Espessura}}$$

booksmedicos.org

TABELA 1-2 Algumas moléculas de transporte importantes na farmacologia

Transportadora	Função fisiológica	Importância farmacológica
NET	Recaptação de norepinefrina da sinapse	Alvo da cocaína e de alguns antidepressivos tricíclicos
SERT	Recaptação de serotonina da sinapse	Alvo de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de alguns antidepressivos tricíclicos
VMAT	Transporte de dopamina e norepinefrina para dentro de vesículas adrenérgicas em terminações nervosas	Alvo da reserpina e da tetrabenazina
MDR1	Transporte de muitos xenobióticos para fora das células	Expressão aumentada confere resistência a certos medicamentos anticâncer; a inibição aumenta níveis sanguíneos de digoxina
MRP1	Secreção de leucotrienos	Confere resistência a certos fármacos anticâncer e antifúngicos

MDR1, proteína 1 de resistência a múltiplos fármacos; MRP1, proteína 1 associada à resistência a múltiplos fármacos; NET, transportadora de norepinefrina; SERT, transportadora de recaptação de serotonina; VMAT, transportadora vesicular de monoaminas.

em que C_1 é a concentração mais alta; C_2 é a concentração mais baixa; área é a área a de corte transversal da via de difusão; coeficiente de permeabilidade é uma medida da mobilidade das moléculas do fármaco no meio da via de difusão; e espessura é o comprimento da via de difusão. No caso da difusão lipídica, o coeficiente de partição lipídica:aquosa é um determinante importante da mobilidade do fármaco, porque determina a rapidez com que ele penetra a membrana lipídica a partir do meio aquoso.

C. Ionização de ácidos fracos e bases fracas; a equação de Henderson-Hasselbalch

A carga eletrostática de uma molécula ionizada atrai dipolos de água e resulta em um complexo polar, relativamente hidrossolúvel e insolúvel em lipídeos. Como a difusão lipídica depende de solubilidade lipídica relativamente alta, a ionização de fármacos pode reduzir bastante sua capacidade de permear membranas. Uma porcentagem muito grande dos fármacos em uso é de ácidos fracos ou bases fracas; a Tabela 1-3 lista alguns exemplos. No caso de fármacos, um ácido fraco é mais bem definido como uma molécula neutra que se dissocia reversivelmente em um ânion (molécula com carga negativa) e um próton (íon de hidrogênio). O ácido acetilsalicílico dissocia-se conforme mostrado a seguir:

$$C_8H_7O_2COOH \rightleftharpoons C_8H_7O_2COO^- + H^+$$

Ácido acetilsalicílico neutro	Ânion ácido acetilsalicílico	Próton

Uma base fraca pode ser definida como uma molécula neutra que pode formar um cátion (uma molécula com carga positiva) por combinação com um próton. A pirimetamina, por exemplo, que é um fármaco antimalárico, sofre o seguinte processo de associação-dissociação:

$$C_{12}H_{11}ClN_3NH_3^+ \rightleftharpoons C_{12}H_{11}ClN_3NH_2 + H^+$$

Cátion de pirimetamina	Pirimetamina neutra	Próton

Observe que a forma protonada de um ácido fraco é a forma neutra, mais lipossolúvel, ao passo que a não protonada de uma base fraca é a forma neutra. A lei da ação das massas exige que essas reações se movam para a esquerda em um ambiente ácido (pH baixo, excesso de prótons disponíveis) e para a direita em um ambiente alcalino. A equação de Henderson-Hasselbalch correlaciona a razão ácido fraco ou base fraca nas formas protonada ou não protonada, ao pK_a da molécula e ao pH do meio, como a seguir:

$$\log \frac{(\text{Protonado})}{(\text{Não protonado})} = pK_a - pH$$

Essa equação se aplica tanto a fármacos ácidos como alcalinos. A inspeção confirma que, quanto mais baixo o pH em relação ao pK_a, maior será a fração do fármaco na forma protonada. Como a forma sem carga é a mais lipossolúvel, a maior parte de um ácido fraco estará na forma lipossolúvel em pH ácido, ao passo que a maior parte de uma base estará na forma lipossolúvel em pH alcalino.

A aplicação desse princípio é feita na manipulação da excreção do fármaco pelo rim. Quase todos os medicamentos são filtrados pelo glomérulo. Se um fármaco estiver em uma forma lipossolúvel durante sua passagem pelo túbulo renal abaixo, uma fração significativa será reabsorvida por difusão passiva simples. Se a meta for acelerar a excreção do fármaco (p. ex., em um caso de superdosagem por fármaco), é importante prevenir sua reabsorção a partir do túbulo. Isso com frequência é obtido pelo ajuste de pH da urina para se assegurar de que a maior parte do fármaco encontre-se no estado ionizado, como mostra a Figura 1-5. Em consequência desse efeito de partição, o fármaco é "aprisionado" na urina. Assim, os ácidos fracos em geral são excretados mais rapidamente na urina alcalina; as bases fracas, na urina ácida. Outros líquidos corpóreos, nos quais diferenças de pH em relação ao pH do sangue podem causar aprisionamento ou reabsorção, são os conteúdos do estômago e intestino delgado, leite da mama, humor aquoso e secreções vaginais e prostáticas.

Conforme sugerido pela Tabela 1-3, um grande número de fármacos são bases fracas. A maioria dessas bases é de moléculas que contêm aminas. O nitrogênio de uma amina neutra tem três átomos associados mais um par de elétrons não compartilhados (ver a exposição que se segue). Os três átomos consistem em um carbono (designado "R") e dois hidrogênios (uma **amina primária**), dois carbonos e um hidrogênio (uma **amina secundária**) ou três átomos de carbono (uma **amina terciária**). Cada uma dessas três formas pode se ligar de forma reversível a um próton com os elétrons não compartilhados. Alguns fármacos têm uma quarta ligação carbono-nitrogênio, que são as **aminas quaternárias**. Contudo, a amina quaternária é permanentemente carregada e não tem elétrons não compartilhados com os quais se ligar a um próton de modo reversível. Portanto, as aminas primárias, secundárias e terciárias podem sofrer

booksmedicos.org

TABELA 1-3 Constantes de ionização de alguns fármacos comuns

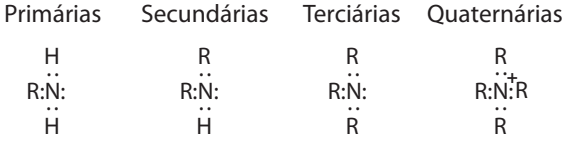
Fármaco	pK_a[1]	Fármaco	pK_a[1]	Fármaco	pK_a[1]
Ácidos fracos		**Bases fracas**		**Bases fracas (*cont.*)**	
Acetazolamida	7,2	Alopurinol	9,4; 12,3[2]	Flufenazina	8,0; 3,9[2]
Ácido acetilsalicílico	3,5	Alprenolol	9,6	Hidralazina	7,1
Ácido etacrínico	2,5	Amilorida	8,7	Imipramina	9,5
Ácido salicílico	3,0	Amiodarona	6,6	Isoproterenol	8,6
Ampicilina	2,5	Anfetamina	9,8	Lidocaína	7,9
Ciprofloxacino	6,1; 8,7[2]	Atropina	9,7	Metadona	8,4
Clorotiazida	6,8; 9,4[2]	Bupivacaína	8,1	Metanfetamina	10
Clorpropamida	5,0	Ciclizina	8,2	Metaraminol	8,6
Fenitoína	8,3	Clonidina	8,3	Metildopa	10,6
Fenobarbital	7,4	Clordiazepóxido	4,6	Metoprolol	9,8
Furosemida	3,9	Clorfeniramina	9,2	Morfina	7,9
Ibuprofeno	4,4; 5,2[2]	Cloroquina	10,8; 8,4	Nicotina	7,9; 3,1[2]
Levodopa	2,3	Clorpromazina	9,3	Norepinefrina	8,6
Metildopa	2,2; 9,2[2]	Cocaína	8,5	Pentazocina	7,9
Metotrexato	4,8	Codeína	8,2	Pilocarpina	6,9; 1,4[2]
Nedocromil	2,0	Desipramina	10,2	Pindolol	8,6
Paracetamol	9,5	Diazepam	3,0	Pirimetamina	7–7,3[3]
Penicilamina	1,8	Difenidramina	8,8	Procaína	9
Pentobarbital	8,1	Difenoxilato	7,1	Procainamida	9,2
Propiltiouracila	8,3	Efedrina	9,6	Prometazina	9,1
Sulfadiazina	6,5	Epinefrina	8,7	Propranolol	9,4
Sulfapiridina	8,4	Ergotamina	6,3	Pseudoefedrina	9,8
Teofilina	8,8	Escopolamina	8,1	Quinidina	8,5; 4,4[2]
Tolbutamida	5,3	Estricnina	8; 2,3[2]	Salbutamol (albuterol)	9,3
Varfarina	5,0	Fenilefrina	9,8	Terbutalina	10,1
		Fisostigmina	7,9; 1,8[2]	Tioridazina	9,5

[1] pK_a é o pH em que as concentrações das formas ionizadas e não ionizadas são iguais.

[2] Mais de um grupo ionizável.

[3] Ponto isoelétrico

protonação reversível e variar sua solubilidade lipídica com o pH, mas as aminas quaternárias sempre estão na forma carregada pouco lipossolúvel.



GRUPOS DE FÁRMACOS

Aprender os fatos pertinentes sobre cada um das muitas centenas de fármacos mencionados neste livro seria uma meta impraticável e, felizmente, desnecessária. Quase todos os milhares de fármacos disponíveis podem ser organizados em cerca de 70 grupos. Muitos dos fármacos dentro de cada grupo assemelham-se bastante quanto às ações farmacodinâmicas, bem como quanto às suas propriedades farmacocinéticas. Na maioria dos grupos, um ou mais **protótipos de fármacos** são identificados como típicos das características mais relevantes do grupo. Isso permite a classificação de outros fármacos importantes no grupo como variantes do protótipo, de modo que somente o protótipo precisa ser aprendido em detalhe; quanto aos fármacos remanescentes, basta conhecer as diferenças em relação ao protótipo.

■ DESENVOLVIMENTO E REGULAÇÃO DE FÁRMACOS

Um fármaco realmente novo (que não imita simplesmente a estrutura e ação de fármacos já disponíveis) requer a descoberta de um novo *alvo* medicamentoso, isto é, o processo fisiopatológico ou substrato de uma doença. Essas descobertas geralmente são feitas em instituições do setor público (universidades e institutos de pesquisa), e as moléculas que têm efeitos benéficos sobre esses alvos, com frequência, são identificadas nos mesmos laboratórios. Entretanto, o *desenvolvimento* de novos

booksmedicos.org

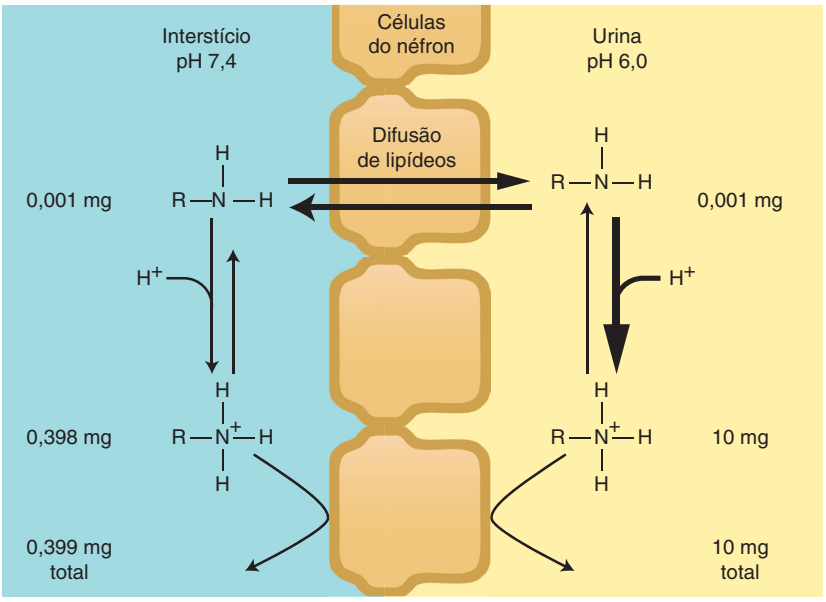


FIGURA 1-5 Aprisionamento de uma base fraca (metanfetamina) na urina quando ela é mais ácida do que o sangue. No caso hipotético ilustrado, a forma difusível não carregada do fármaco equilibrou-se através da membrana, mas a concentração total (carregada somada à não carregada) na urina (mais de 10 mg) é 25 vezes mais alta do que no sangue (0,4 mg).

fármacos geralmente tem lugar em laboratórios industriais, porque a otimização de uma classe de novos medicamentos requer pesquisas químicas, farmacológicas e toxicológicas detalhadas e dispendiosas. De fato, muitos dos progressos recentes na aplicação de fármacos a problemas mórbidos são atribuídos à indústria farmacêutica, inclusive a "*big pharma*", as corporações multibilionárias que se especializam na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos. Essas companhias têm habilidades peculiares para transformar achados básicos em avanços terapêuticos comercialmente bem-sucedidos.

Contudo, esses avanços têm um preço, e o valor ascendente dos medicamentos contribuiu de modo significativo para o aumento inflacionário do custo da assistência à saúde. O desenvolvimento de novos fármacos é enormemente dispendioso, mas controvérsias consideráveis envolvem os preços de fármacos. Os críticos alegam que os custos de desenvolvimento e comercialização são muito inflados por atividades de *marketing*, propaganda e outros esforços promocionais, que podem consumir 25% ou mais do orçamento de uma companhia. Além disso, as margens de lucro para as grandes companhias farmacêuticas são relativamente altas. Por fim, os esquemas de preços de muitos fármacos variam muito de um país para outro, pois as grandes organizações podem negociar preços favoráveis e as pequenas, não. Alguns países já abordaram essas desigualdades, e parece provável que todos os países terão que fazê-lo durante as próximas décadas.

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

As primeiras e mais comuns etapas no desenvolvimento de um fármaco novo são a descoberta ou a síntese de um novo composto farmacológico em potencial, ou a elucidação de um novo alvo para o fármaco. Quando uma nova molécula farmacológica é sintetizada ou descoberta, as etapas subsequentes buscam uma compreensão das interações do fármaco com seus alvos biológicos. A aplicação repetida dessa abordagem leva a compostos com eficácia, potência e seletividade aumentadas (Figura 1-6). Nos Estados Unidos, a segurança e eficácia de fármacos devem ser definidas antes que a comercialização possa ser efetuada legalmente. Além de estudos *in vitro*, efeitos biológicos relevantes, metabolismo farmacológico, perfis farmacocinéticos e segurança relativa do fármaco devem ser caracterizados *in vivo* em animais, antes que ensaios farmacológicos humanos possam ser iniciados. Com a aprovação reguladora, os testes em seres humanos podem então avançar (em geral em três fases), antes que o fármaco seja aprovado para uso geral. Uma quarta fase de coleta de dados e monitoramento da segurança está se tornando cada vez mais importante e se segue após a aprovação para comercialização. Uma vez aprovados, a maioria dos fármacos torna-se disponível para uso por qualquer profissional de saúde licenciado. Fármacos muito tóxicos, não obstante considerados valiosos em doenças letais, podem ser aprovados para uso restrito por profissionais que tenham passado por treinamento especial e que mantenham registros detalhados.

DESCOBERTA DE FÁRMACOS

A maioria dos novos fármacos ou produtos farmacêuticos é descoberta ou desenvolvida por meio das seguintes abordagens: (1) identificação ou elucidação de um novo alvo para fármaco; (2) projeto racional de uma nova molécula com base na compreensão de mecanismos biológicos e da estrutura do receptor do fármaco; (3) triagem da atividade biológica de grande número de produtos naturais, bancos de entidades químicas previamente descobertas ou coleções de arquivos de peptídeos, ácidos nucleicos e outras moléculas orgânicas; e (4) modificação química de uma molécula ativa conhecida resultando em

booksmedicos.org

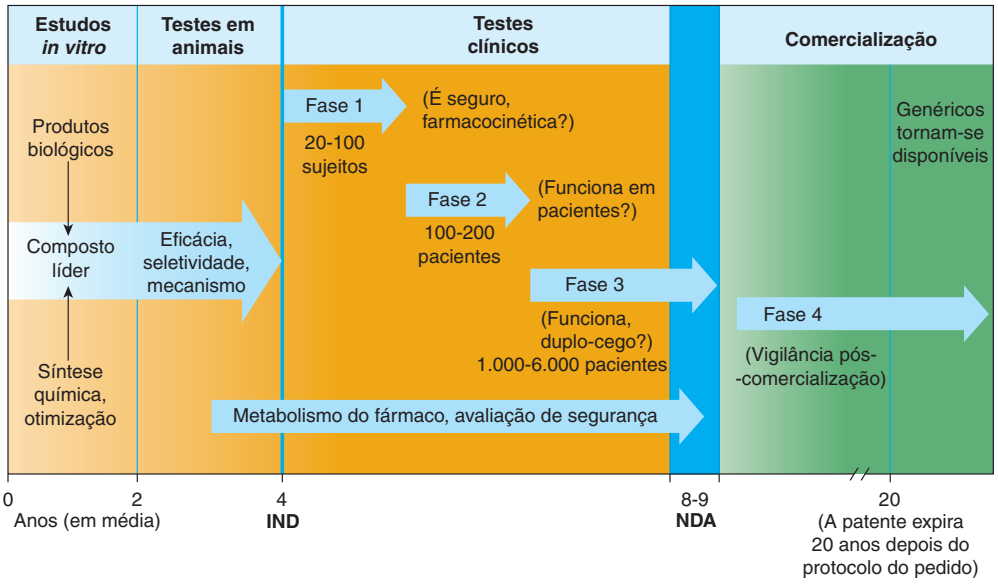


FIGURA 1-6 O processo de desenvolvimento e testes necessário para levar um fármaco ao mercado nos EUA. Algumas das exigências são diferentes para fármacos usados em doenças potencialmente fatais (ver texto). IND, novo fármaco em investigação; NDA, pedido de novo fármaco.

um análogo do tipo "eu também". As etapas (1) e (2) com frequência são conduzidas em laboratórios de pesquisa acadêmicos, mas os custos das etapas (3) e (4) geralmente exigem que a indústria os realize.

Identificado um novo alvo de fármaco ou molécula promissora, começa o processo de mudança do laboratório de ciências básicas para a clínica. Essa **pesquisa translacional** envolve as etapas pré-clínicas e clínicas descritas a seguir.

Triagem de fármacos

A triagem de fármacos envolve uma variedade de experimentos ao nível molecular, celular, de sistema orgânico e do animal como um todo para definir o **perfil farmacológico**, por exemplo, a atividade e seletividade do fármaco. O tipo e o número de testes de triagem iniciais dependem da meta farmacológica e terapêutica. Por exemplo, fármacos anti-infecciosos são testados contra uma variedade de organismos infecciosos, alguns dos quais são resistentes a agentes padrão; fármacos hipoglicemiantes são testados para sua capacidade de baixar o açúcar no sangue, etc.

A molécula também será estudada quanto a um leque amplo de outras ações, a fim de se determinar o mecanismo de ação e a seletividade do fármaco. Isso pode revelar efeitos tóxicos, esperados ou inesperados. Ocasionalmente, uma ação terapêutica inesperada é descoberta por um observador cuidadoso. A seleção de compostos para desenvolvimento é conduzida de maneira mais eficiente em modelos animais de doença humana. Onde existem bons modelos preditivos pré-clínicos (p. ex., antibacterianos, hipertensão ou doença trombótica), em geral existem fármacos bons ou excelentes. Faltam bons fármacos ou melhorias revolucionárias para doenças sobre as quais modelos pré-clínicos são escassos ou ainda indisponíveis, (p. ex., autismo e doença de Alzheimer).

No nível molecular, o composto deve ser planejado para atividade sobre o alvo, por exemplo, afinidade de ligação a receptores das membranas celulares que contêm os receptores animais homólogos (ou, se possível, sobre os receptores humanos clonados). Estudos iniciais são feitos para predizer efeitos que mais tarde podem causar metabolismo indesejado do fármaco ou complicações toxicológicas. Por exemplo, estudos das enzimas hepáticas do citocromo P450 são realizados para determinar se a molécula de interesse tem probabilidade de constituir um substrato ou um inibidor dessas enzimas, ou de interferir no metabolismo de outros fármacos.

Os efeitos sobre a função celular determinam se um fármaco é agonista, agonista parcial, agonista inverso ou antagonista dos receptores relevantes. Tecidos isolados são usados para caracterizar a atividade farmacológica e a seletividade do novo composto em comparação com compostos de referência. A comparação com novos fármacos também pode ser empreendida em uma variedade de estudos *in vivo*. A cada etapa desse processo, o composto deve satisfazer critérios específicos de desempenho e seletividade para que seja levado adiante.

Estudos em animais como um todo geralmente são necessários para determinar o efeito do fármaco sobre sistemas orgânicos e modelos de doença. Estudos das funções cardiovascular e renal de novos fármacos costumam ser realizados primeiro em animais normais. Estudos sobre modelos de doença, se disponíveis, são então efetuados. No caso de um fármaco candidato a anti-hipertensivo, animais com hipertensão são tratados para verificar se a pressão sanguínea diminuiria de maneira relacionada com a dose e para caracterizar outros efeitos do composto. São coletadas evidências sobre duração de ação e eficácia após administração oral e parenteral. Se o agente possuir atividade útil, é mais estudado para possíveis efeitos colaterais sobre outros órgãos importantes, inclusive os sistemas respiratório, gastrintestinal, endócrino e nervoso central.

Esses estudos podem sugerir a necessidade de modificação química adicional (otimização do composto) a fim de se conseguir propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas mais desejáveis. Por exemplo, estudos de administração oral podem mostrar que o fármaco foi mal absorvido ou rapidamente metabolizado no fígado; é indicada, então, modificação para melhorar sua biodisponibilidade. Se o fármaco for usado

booksmedicos.org

para administração de longa duração, é realizada uma avaliação do desenvolvimento de tolerância. Para fármacos correlatos ou com mecanismos de ação semelhantes àqueles sabidamente causadores de dependência física ou psicológica, o potencial para abuso também deve ser estudado. Interações medicamentosas são examinadas.

O resultado desejado desse procedimento de triagem (que pode ter de ser repetido várias vezes com análogos ou congêneres da molécula original) é um **composto líder**, isto é, um candidato principal a um novo fármaco de sucesso. Assim, é protocolado um pedido de patente para um composto novo (acordo de patente de substância) que é eficaz, ou para um uso terapêutico novo e não óbvio (uma patente de uso) para uma entidade química previamente conhecida.

TESTES DE SEGURANÇA E TOXICIDADE PRÉ-CLÍNICOS

Todos os fármacos são tóxicos em alguns indivíduos em alguma dose. Os candidatos a fármacos que sobrevivem aos procedimentos iniciais de triagem devem ser avaliados cuidadosamente quanto a riscos potenciais, antes e durante os testes clínicos. De acordo com o uso proposto para o medicamento, os testes pré-clínicos de toxicidade incluem a maioria ou todos os procedimentos mostrados na Tabela 1-4. Embora nenhum produto químico possa ser certificado como completamente "seguro" (livre de risco), o objetivo é estimar o risco associado à exposição do candidato ao fármaco e considerar isso no contexto das necessidades terapêuticas e da provável duração do uso do medicamento.

As metas dos estudos pré-clínicos de toxicidade incluem a identificação de efeitos tóxicos potenciais em seres humanos, o planejamento de testes para melhor definição dos mecanismos tóxicos e a previsão das toxicidades mais relevantes a serem monitoradas em estudos clínicos. Em adição aos estudos mostrados na Tabela 1-4, várias estimativas quantitativas são desejáveis. Elas compreendem a **dose sem efeito** – a dose máxima na qual um efeito tóxico especificado não é visto; a **dose letal mínima** –, a menor dose observada que mata algum animal experimental e, se necessário, a **dose letal mediana** ($\mathbf{LD_{50}}$) – que mata aproximadamente 50% dos animais. Atualmente, a LD_{50} é estimada a partir do menor número possível de animais. Essas doses são usadas para cálculo da dose inicial a ser testada em seres humanos, geralmente tomada como um centésimo a um décimo da dose sem efeito em animais.

É importante reconhecer as limitações dos testes pré-clínicos, que incluem:

1. Os testes de toxicidade consomem tempo e são caros. Dois a seis anos são necessários para coleta e análise de dados sobre a toxicidade antes que o fármaco possa ser considerado pronto para testes em seres humanos.
2. É necessário um grande número de animais para que se obtenham dados pré-clínicos válidos. Os cientistas estão apropriadamente preocupados com essa situação e tem sido feito progresso na direção de reduzir o número de animais necessários, mantendo-se dados válidos. Métodos de cultura de células e tecidos *in vitro* e de modelagem em computador estão sendo usados de modo crescente, mas seu valor preditivo ainda é limitado. Não obstante, alguns segmentos do público tentam deter todos os testes em animais, na crença infundada de que se tornaram desnecessários.
3. Extrapolações do índice terapêutico e de dados de toxicidade a partir de animais são razoavelmente preditivas para muitos, mas não todos os efeitos tóxicos.
4. Por motivos estatísticos, é improvável que efeitos colaterais raros sejam detectados em testes pré-clínicos.

AVALIAÇÃO EM SERES HUMANOS

Uma fração muito pequena de compostos-líder atinge experimentos clínicos, e menos de um terço dos fármacos aos quais se concede o título de novo fármaco em investigação (IND) sobrevivem aos ensaios clínicos e alcançam o mercado. A legislação federal dos EUA e as considerações éticas exigem que os estudos de novos medicamentos em seres humanos sejam conduzidos em conformidade com diretrizes estritas. Resultados válidos do ponto de vista científico não são garantidos simplesmente pela observância de regulamentações governamentais, e o desenho e a execução de um bom estudo clínico requerem equipe de trabalho interdisciplinar, incluindo pesquisadores de ciências básicas, farmacologistas clínicos, especialistas clínicos, estatísticos e outros. A necessidade de desenho e execução cuidadosos baseia-se em três fatores importantes de confusão, inerentes ao estudo de qualquer fármaco em seres humanos.

TABELA 1-4 Testes de segurança

Tipo de teste	Abordagem e metas
Toxicidade aguda	Geralmente duas espécies, duas vias. Determinar a dose sem efeito e a dose máxima tolerada. Em alguns casos, determinar a dose aguda que é letal em aproximadamente 50% dos animais
Toxicidade subaguda ou subcrônica	Três doses, duas espécies. Duas semanas a 3 meses de testes podem ser necessários antes dos ensaios clínicos. Quanto maior a duração do uso clínico esperado, mais longo o teste subagudo. Determinar efeitos bioquímicos e fisiológicos
Toxicidade crônica	Espécie de roedor e pelo menos um não roedor por ≥ 6 meses. Necessário quando se pretende usar o fármaco por períodos longos. Geralmente feito concomitantemente aos ensaios clínicos. Determinar os mesmos pontos de desfecho que os testes de toxicidade subaguda
Efeito sobre o desempenho reprodutivo	Duas espécies, geralmente roedores e coelhos. Efeitos dos testes sobre o comportamento de acasalamento do animal, reprodução, parturição, prole, defeitos congênitos, desenvolvimento pós-natal
Potencial carcinogênico	Dois anos, duas espécies. Necessário quando se pretende usar o fármaco por períodos longos. Determinar anatomia patológica macroscópica e histológica
Potencial mutagênico	Testar os efeitos sobre estabilidade genética e mutações em bactérias (teste de Ames) ou células de mamíferos em cultura; teste letal dominante e clastogenicidade em camundongos

booksmedicos.org

Fatores de confusão em estudos clínicos

A. A história natural variável da maioria das doenças

Muitas doenças tendem a aumentar e a diminuir em gravidade; algumas desaparecem espontaneamente, até mesmo o câncer. Um bom desenho experimental leva em conta a história natural da doença, pela avaliação de uma população bastante grande durante um período de tempo suficiente. Proteção adicional contra erros de interpretação causados pelas flutuações da doença é fornecida, às vezes, pelo uso de um **desenho cruzado**, que consiste em alternar períodos de administração do fármaco em teste, preparação do placebo (o controle) e tratamento-padrão (controle positivo), se houver, em cada sujeito. Essas sequências variam sistematicamente, de modo que subgrupos diferentes de pacientes recebem cada uma das sequências de tratamento possíveis.

B. A presença de outras doenças e fatores de risco

Doenças e fatores de risco, conhecidos e desconhecidos (inclusive estilos de vida dos indivíduos), podem influenciar os resultados de um estudo clínico. Por exemplo, algumas doenças alteram a farmacocinética de fármacos (ver Capítulos 3 a 5). Outros fármacos e alguns alimentos modificam a farmacocinética de muitos medicamentos. Concentrações no sangue ou em tecidos de componentes monitorados como uma medida do efeito do novo agente podem ser influenciadas por outras doenças ou fármacos. Tentativas para evitar esse perigo geralmente envolvem a técnica de estudo cruzado (quando factível) e a seleção e alocação apropriadas dos pacientes a cada um dos grupos de estudo. Isso requer a obtenção de testes diagnósticos acurados, histórias médicas e farmacológicas (inclusive uso de drogas recreativas) e o uso de métodos de randomização estatisticamente válidos na alocação de sujeitos a grupos de estudo em particular. Há interesse crescente em analisar variações genéticas como uma parte do experimento que pode influenciar a resposta de um indivíduo a um fármaco em particular. Tem se mostrado que idade, gênero e gravidez influenciam a farmacocinética de alguns medicamentos, mas esses fatores não foram estudados de forma adequada por causa de restrições legais e relutância em expor essas populações a riscos desconhecidos.

C. Viés de sujeito e observador e outros fatores

A maioria dos pacientes tende a responder de maneira positiva a qualquer intervenção terapêutica por pessoal médico interessado, cuidadoso e entusiástico. A manifestação desse fenômeno no sujeito é a **resposta-placebo** (originado do latim, "*I shall please*" [vou agradar]*) e pode envolver alterações fisiológicas e bioquímicas objetivas, bem como mudanças nas queixas subjetivas associadas à doença. A resposta-placebo geralmente é quantificada pela administração de um material inerte com exatamente a mesma aparência física, odor, consistência, etc., da forma de dosagem ativa. A magnitude da resposta varia consideravelmente de paciente para paciente e também pode ser influenciada pela duração do estudo. Em algumas condições, uma resposta positiva é notada em 30 a 40% dos sujeitos que recebem placebo. Efeitos colaterais e "toxicidade" do placebo também ocorrem, mas em geral envolvem efeitos subjetivos: mal-estar gástrico, insônia, sedação e assim por diante.

Os efeitos do viés de sujeito são quantificados – e minimizados em relação à resposta mensurada durante a terapia ativa – pelo desenho **simples-cego**. Isso envolve o uso de um placebo como descrito antes, administrado aos mesmos sujeitos em um desenho cruzado, se possível, ou a um grupo controle de sujeitos bem pareados. É possível evitar o viés de observador disfarçando a identidade do medicamento usado – placebo ou forma ativa – tanto dos sujeitos de pesquisa quanto do pessoal que avalia as respostas desses sujeitos (desenho **duplo-cego**). Nesse método, um terceiro fica com o código que identifica cada embalagem do medicamento, e o código não é quebrado até o término da coleta de todos os dados clínicos.

Os efeitos de fármacos vistos em ensaios clínicos são obviamente afetados pelo paciente que os toma na dose e frequência prescritas. Em um estudo recente de fase 2, verificou-se por análise do sangue que um terço dos pacientes que relataram tomar o fármaco não o haviam tomado. Confirmação da **aquiescência** com protocolos (também conhecida como **adesão**) é um elemento necessário a se considerar.

Os vários tipos de estudos e as conclusões que podem ser extraídas deles estão descritos no texto subsequente. (Ver texto: Estudos de fármacos – os tipos de evidências).

*N. de R.T. Do texto latino da Bíblia, versão Vulgata, por Jerônimo "*Placebo Domino in regione vivorum*. [*I shall please the Lord in the land of the living*]. No Dicionário Médico Medsi (Manuila), encontramos placebo – palavra latina que significa "eu gosto".

Estudos de fármacos – os tipos de evidências*

Conforme descrito neste capítulo, os fármacos são estudados de diversas maneiras, desde teste de 30 minutos em tubo de ensaio com enzimas e receptores isolados até observações de populações de pacientes com décadas de duração. As conclusões obtidas desses tipos diferentes de estudos podem ser resumidas como detalhado a seguir.

A *pesquisa básica* é planejada para responder a questões específicas, em geral isoladas, sob condições de laboratório rigidamente controladas – por exemplo, o fármaco X inibe a enzima Y? A questão básica pode, então, ser estendida – por exemplo, se o fármaco X inibe a enzima Y, qual é a relação concentração-resposta? Esses estudos geralmente são reprodutíveis e, com frequência, levam a percepções confiáveis do mecanismo de ação do fármaco.

Os estudos *primeiro-em-humanos* incluem ensaios de fase 1 a 3. Depois de um fármaco receber aprovação da FDA para uso em seres humanos, relatos de casos e séries de casos consistem em observações por clínicos dos efeitos dos tratamentos medicamentosos (ou outros) em um ou mais pacientes. Esses resultados, muitas vezes, revelam benefícios e toxicidades imprevisíveis, mas geralmente não testam uma hipótese pré-especificada e não podem comprovar causa e efeito. Os *estudos epidemiológicos analíticos* consistem em observações planejadas para testar uma hipótese especificada, por exemplo, se os fármacos antidiabéticos tiazolidinedionas estão associados a eventos cardiovasculares adversos. Estudos epidemiológicos de *coortes* utilizam populações de pacientes que foram (grupo exposto) e não foram (grupo con-

booksmedicos.org

trole) expostas aos agentes em estudo e perguntam se os grupos expostos mostram uma incidência mais alta ou mais baixa do efeito. Estudos epidemiológicos de *caso-controle* utilizam populações de pacientes que apresentaram o ponto de desfecho em estudo e perguntam se foram expostas ou não aos fármacos em questão. Esses estudos epidemiológicos acrescentam peso a conjecturas, mas não podem controlar todas as variáveis obscuras e, portanto, não podem provar conclusivamente causa e efeito.

As *metanálises* utilizam avaliação rigorosa e agrupamento de estudos semelhantes para aumentar o número de sujeitos estudados e, consequentemente, a força estatística de resultados obtidos em múltiplos estudos publicados. Ainda que os números sejam muito aumentados por metanálises, os estudos individuais ainda padecem por seus métodos e pontos de desfecho variados, e uma metanálise não pode comprovar causa e efeito.

Grandes **ensaios controlados randomizados** (**ECR**) são desenhados para responder questões específicas sobre os efeitos de medicações em pontos de resultados clínicos, ou pontos de desfecho substitutos importantes, usando amostras suficientemente grandes de pacientes e as alocando a tratamentos de controle e experimentais, usando métodos rigorosos de randomização. A randomização é o melhor método para distribuir todos os fatores de confusão previstos e desconhecidos, entre os grupos experimentais e controle. Quando adequadamente efetuados, esses estudos são invalidados e, poucas vezes, considerados o padrão ouro na avaliação de fármacos.

Um fator crítico na avaliação dos dados referentes a um fármaco novo é o *acesso a todos os dados*. Infelizmente, muitos estudos grandes nunca são publicados porque os resultados são negativos, por exemplo, o fármaco novo *não* é melhor que a terapia padrão. Esse fenômeno de dados faltantes exagera falsamente os benefícios de fármacos novos, pois resultados negativos são escondidos.

*Agradeço a Ralph Gonzales, MD, pelos comentários úteis.

Food and Drug Administration (FDA – Administração de Alimentos e Fármacos)

A FDA é o órgão administrativo que supervisiona o processo de avaliação de fármacos nos Estados Unidos e concede aprovação para a comercialização de novos produtos medicamentosos. Para receber aprovação da FDA para comercialização, a instituição ou companhia de origem (quase sempre a última) precisa submeter evidência de segurança e efetividade. Fora dos Estados Unidos, o processo regulador e de aprovação de fármacos geralmente é similar ao americano.

Como seu nome sugere, a FDA também é responsável por certos aspectos de segurança de alimentos, função que compartilha com o US Department of Agriculture (USDA) (Ministério da Agricultura dos Estados Unidos). A responsabilidade compartilhada resulta em complicações quando surgem questões relativas ao uso de fármacos, como, por exemplo, antibióticos, em animais destinados à alimentação. Um tipo de problema diferente aparece quando se verifica que os assim chamados suplementos alimentares contêm fármacos ativos, como análogos da sildenafila em suplementos alimentares "energéticos".

A autoridade da FDA para regulamentar fármacos emana de legislação específica (Tabela 1-5). Se não foi demonstrado, por meio de testes adequadamente controlados, que um medicamento é "seguro e efetivo" para um uso específico, ele não pode ser vendido para esse uso no comércio interestadual.*

Infelizmente, "seguro" pode significar coisas diferentes para paciente, médico e sociedade. É impossível demonstrar a ausência completa de risco, mas esse fato pode não ser compreendido pelo público, o qual com frequência presume que qualquer medicamento vendido com a aprovação da FDA deve estar livre de "efeitos colaterais" sérios. Essa confusão é um fator importante em litígios e insatisfação com aspectos dos fármacos na assistência médica.

A história da regulação de fármacos nos Estado Unidos (Tabela 1-5) reflete vários eventos de saúde que precipitaram mudanças importantes na opinião pública. Por exemplo, o Federal Food, Drug and Cosmetic Act (Decreto Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos) de 1938 foi, em grande parte, uma reação a mortes associadas ao uso de um preparado de sulfanilamida comercializado antes que ele e seu veículo fossem adequadamente testados. De modo semelhante, as Emendas Kefauver-Harris de 1962 foram, em parte, o resultado de um desastre com um fármaco teratogênico envolvendo a talidomida. Esse agente foi introduzido na Europa em 1957-1958 e foi comercializado como um hipnótico "não tóxico" e promovido como especialmente útil durante a gravidez. Em 1961, foram publicados relatos sugerindo que a talidomida era responsável por um aumento drástico da incidência de um raro defeito de nascença chamado de focomelia, uma condição de encurtamento ou ausência completa de braços e pernas. Estudos epidemiológicos forneceram evidências fortes da associação desse defeito com o uso de talidomida por mulheres durante o primeiro trimestre da gravidez, e o fármaco foi retirado do mercado em todo o mundo. Estima-se que 10 mil crianças nasceram com defeitos congênitos por causa da exposição materna a esse único agente. A tragédia levou à exigência de testes mais abrangentes de novos medicamentos para efeitos teratogênicos e estimulou a aprovação das emendas Kefauver-Harris de 1962, embora o fármaco não estivesse então aprovado para uso nos Estados Unidos. Apesar de sua toxicidade fetal e dos efeitos desastrosos na gravidez, a talidomida é um fármaco relativamente seguro para seres humanos, que não o feto. Mesmo os riscos mais sérios de toxicidade são evitados ou controlados se compreendidos, e, apesar de sua toxicidade, a talidomida atualmente é aprovada pela FDA para uso limitado como um agente imunorregulador potente e para tratamento de certas formas de hanseníase.

Ensaios clínicos: IND e NDA

Depois que um fármaco novo é considerado pronto para estudo em seres humanos, uma Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug (IND) (notificação de isenção para investigação requisitada para um fármaco novo) deve ser protocolada na FDA (Figura 1-6). A IND inclui (1) informações sobre a composição e a fonte do fármaco, (2) informações

*Embora a FDA não controle diretamente o comércio de medicamentos dentro dos Estados Unidos, uma variedade de leis estaduais e federais controlam a produção e comercialização interestadual de fármacos.

booksmedicos.org

TABELA 1-5 Parte importante da legislação pertinente a fármacos nos Estados Unidos

Lei	Propósito e efeito
Pure Food and Drug Act of 1906 (Decreto de Alimentos e Medicamentos Puros de 1906)	Proibiu informações erradas no rótulo e adulteração de fármacos
Opium Exclusion Act of 1909 (Decreto de Exclusão do Ópio de 1909)	Proibiu a importação de ópio
Amendment (1912) to the Pure Food and Drug Act [Emenda (1912) ao Decreto de Alimentos e Medicamentos Puros]	Proibiu alegações de propaganda falsas ou fraudulentas
Harrison Narcotic Act of 1914 (Decreto de Narcóticos de Harrison de 1914)	Estabeleceu regulamentos para o uso de ópio, opiáceos e cocaína (maconha acrescentada em 1937)
Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938 (Decreto de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos de 1938)	Exigiu que novos fármacos fossem seguros bem como puros (mas não exigiu comprovação de eficácia). Fiscalização pela FDA.
Durham-Humphrey Act of 1952 (Decreto Durham-Humphrey de 1952)	Investiu a FDA do poder de determinar que produtos podiam ser vendidos sem prescrição
Kefauver-Harris Amendments (1962) to the Food, Drug, and Cosmetic Act [Emendas Kefauver-Harris (1962) ao Decreto de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos]	Exigiu prova de eficácia e de segurança para fármacos novos e fármacos liberados desde 1938; estabeleceu diretrizes para notificação de informações sobre reações adversas, testes clínicos e propaganda de fármacos novos
Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (1970) [Decreto Abrangente da Prevenção e Controle do Abuso de Drogas (1970)]	Delineou controles estritos na fabricação, distribuição e prescrição de drogas formadoras de hábito; estabeleceu esquemas de drogas e programas para prevenir e tratar adição a drogas
Orphan Drug Amendment of 1983 (Emenda de Fármacos Órfãos de 1983)	Forneceu incentivos para o desenvolvimento de fármacos para tratar doenças com menos de 200 mil pacientes nos EUA
Drug Price Competition and Patent Restoration Act of 1984 (Decreto da Competição de Preços e Restabelecimento de Patentes de Medicamentos de 1984)	Abreviou os pedidos de novas aplicações para fármacos genéricos. Exigiu dados de bioequivalência. Estendeu a vida das patentes pela quantidade de tempo de atraso do fármaco pelo processo de revisão da FDA. Não pode ultrapassar 5 anos extra nem estender-se por mais de 14 anos após aprovação da NDA
Prescription Drug User Fee Act (Decreto de Taxa de Usuário de Fármacos de Prescrição Obrigatória) (1992, reautorizado 2007, 2012)	Fabricantes pagam taxas de usuário por certas aplicações de fármacos novos. Produtos de "avanços" podem receber aprovação em categoria especial após ensaios de fase 1 expandidos (2012).
Dietary Supplement Health and Education Act (1994) [Decreto de Educação e Saúde dos Suplementos Dietéticos (1994)]	Estabeleceu padrões com respeito a suplementos dietéticos, mas proibiu revisão completa da FDA de suplementos e produtos fitoterápicos como fármacos. Exigiu o estabelecimento de rótulos com informações sobre ingredientes específicos e nutrição que definem suplementos dietéticos e os classificam como parte do suprimento de alimentos, mas permite propaganda não regulamentada.
Bioterrorism Act of 2002 (Decreto do Bioterrorismo de 2002)	Aumentou os controles sobre agentes biológicos perigosos e toxinas. Busca proteger a segurança de alimentos, água e suprimento de fármacos
Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (Decreto de Emendas da Food and Drug Administration de 2007)	Concedeu à FDA maior autoridade sobre *marketing* de fármacos, rotulagem e propaganda direta ao consumidor; exigiu estudos pós-aprovação, estabeleceu sistemas de vigilância ativa, tornou as operações e os resultados de ensaios clínicos mais visíveis para o público
Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (Decreto de Competição de Preços e Inovação de Produtos Biológicos de 2007)	Autorizou a FDA a estabelecer um programa com vias abreviadas para aprovação de produtos biológicos "biossimilares" (versões genéricas de anticorpos monoclonais, etc.)
FDA Safety and Innovation Act of 2012 (Decreto de Segurança e Inovação da FDA de 2012)	Renovou a autorização à FDA para aprovação acelerada de fármacos urgentemente necessários; estabeleceu novo processo acelerado, "terapia de avanço", em adição a "revisão de prioridade", "aprovação acelerada" e procedimentos de "registro rápido".

químicas e de fabricação, (3) todos os dados de estudos em animais, (4) planos propostos para ensaios clínicos, (5) nomes e credenciais dos médicos que conduzirão os estudos clínicos, e (6) uma compilação dos dados-chave relevantes ao estudo do fármaco em seres humanos que tenha sido disponibilizada aos pesquisadores e suas comissões de revisão institucional.

Com frequência, são necessários 4 a 6 anos de testes clínicos para acúmulo e análise de todos os dados necessários. Os testes em seres humanos só são iniciados depois que estudos suficientes de toxicidade aguda e subaguda em animais foram completados. Testes de segurança crônica em animais, inclusive estudos de carcinogênese, em geral, são feitos concomitantemente aos ensaios clínicos. Em cada fase dos ensaios clínicos, voluntários ou pacientes devem ser informados sobre o estado do fármaco em investigação, bem como possíveis riscos e devem ser autorizados a desistir ou consentir em participar e receber o fármaco. Além da aprovação da organização patrocinadora e da FDA, uma comissão de revisão institucional (IRB) interdisciplinar, na unidade onde o ensaio clínico do fármaco será conduzido, deve rever e aprovar os planos científicos e éticos para testes em seres humanos.

Na **fase 1**, os efeitos do fármaco como uma função da dosagem são estabelecidos em um número pequeno (20 a 100) de voluntários sadios. Caso se espere que o fármaco tenha toxicidade significativa, como pode ser o caso na terapia do câncer e da Aids, pacientes voluntários com a doença são usados na fase 1, em vez de voluntários normais. Os ensaios de fase 1 são feitos para determinar os prováveis limites da variação de dosagem

booksmedicos.org

clínica segura. Esses ensaios podem ser "não cegos" ou "abertos"; isto é, tanto os pesquisadores como os sujeitos sabem o que está sendo administrado. Alternativamente, eles podem ser "cegos" e controlados por placebo. Muitas toxicidades previsíveis são detectadas nessa fase. Mensurações farmacocinéticas de absorção, meia-vida e metabolismo frequentemente são feitas. Os estudos de fase 1 em geral são realizados em centros de pesquisa, por farmacologistas clínicos treinados.

Na **fase 2**, o fármaco é estudado em pacientes com a doença-alvo para determinação de sua eficácia ("prova de conceito") e das doses a serem usadas em algum ensaio de seguimento. Um número modesto de pacientes (100 a 200) é estudado em detalhe. Um estudo simples-cego pode ser usado, com um placebo inerte e um fármaco ativo estabelecido (controle positivo) em adição ao agente em investigação. Os ensaios de fase 2 geralmente são feitos em centros clínicos especiais (p. ex., hospitais universitários). Uma faixa mais ampla de efeitos tóxicos pode ser detectada nessa fase. Os ensaios de fase 2 têm a taxa mais alta de falhas de fármacos, e somente 25% dos fármacos inovadores passam para a fase 3.

Na **fase 3**, o fármaco é avaliado em números muito maiores de pacientes com a doença-alvo – geralmente milhares – para melhor estabelecimento e confirmação de sua segurança e eficácia. Usando informações coletadas nas fases 1 e 2, os ensaios de fase 3 são projetados para minimizar erros causados por efeitos placebo, curso variável da doença, etc. Por isso, técnicas duplo-cegas e cruzadas são usadas com frequência. Os ensaios de fase 3 geralmente são realizados em cenários similares àqueles previstos para o uso final do fármaco. Os estudos de fase 3 podem ser difíceis de planejar e executar, e costumam ser dispendiosos por causa do grande número de pacientes envolvidos e do volume de dados que devem ser coletados e analisados. O fármaco é formulado como pretendido para o mercado. Os pesquisadores geralmente são especialistas na doença a ser tratada. Certos efeitos tóxicos, em especial aqueles causados por processos imunológicos, podem se tornar aparentes pela primeira vez na fase 3.

Se os resultados da fase 3 satisfizerem as expectativas, faz-se o pedido para permissão de comercialização do novo agente. A aprovação para comercialização requer a submissão de um NDA, ou, para produtos biológicos, uma BLA, do inglês *biological licence application* (pedido de licença para produto biológico) à FDA. O pedido contém, com frequência, centenas de volumes, relatórios completos de todos os dados pré-clínicos e clínicos pertinentes ao fármaco sob revisão. O número de sujeitos estudados em suporte ao pedido de fármaco novo tem sido crescente e, atualmente, é em média de mais de 5 mil pacientes para fármacos novos com estrutura nova (novas entidades moleculares). A duração da revisão da FDA que leva à aprovação (ou negação) do pedido de fármaco novo pode variar de meses a anos. Se surgem problemas, por exemplo, efeitos tóxicos esperados, mas potencialmente sérios, estudos adicionais são exigidos, e o processo de aprovação pode se estender por vários anos.

Em casos de necessidade urgente (p. ex., quimioterapia de câncer) o processo de testes pré-clínicos e clínicos e revisão da FDA pode ser acelerado. Para doenças graves, a FDA pode permitir comercialização extensa, mas controlada, de um fármaco novo antes que os estudos de fase 3 estejam completos; para doenças potencialmente fatais, pode permitir a comercialização controlada mesmo antes que os estudos de fase 2 tenham sido completados. "Registro rápido", "aprovação prioritária" e "aprovação acelerada" são programas da FDA que têm sido usados para agilizar o ingresso de fármacos novos no mercado. Em 2012, uma categoria especial adicional de produtos de "avanços" (p. ex., para fibrose cística) foi aprovada para comercialização restrita após ensaios de fase 1 expandidos (Tabela 1-5). Grosso modo, 50% dos fármacos em ensaios de fase 3 envolvem comercialização precoce controlada. Essa "aprovação acelerada" geralmente é concedida com a exigência de que seja feito um monitoramento cuidadoso da efetividade e da toxicidade do fármaco, com relatório para a FDA. Infelizmente, nem sempre a fiscalização dessa exigência pela FDA tem sido adequada.

Uma vez obtida a aprovação para comercialização do fármaco, começa a **fase 4**, que compreende o monitoramento da segurança do novo fármaco sob condições reais de uso em grande número de pacientes. A importância da notificação cuidadosa e completa de toxicidade por médicos depois que a comercialização começa é apreciada pela observação de que muitos efeitos importantes induzidos por fármacos têm uma incidência de 1 em 10 mil, ou menos, e de que alguns efeitos colaterais podem só se tornar aparentes depois da administração crônica. O tamanho de amostra necessária para revelar eventos ou efeitos tóxicos induzidos por fármacos é muito grande para situações tão raras. Por exemplo, várias centenas de milhares de pacientes podem ter que ser expostos antes que se observe o primeiro caso de um efeito tóxico que ocorre em uma incidência média de 1 em 10 mil. Portanto, os efeitos de fármacos com baixa incidência geralmente não são detectados antes da fase 4, não importa quão cuidadosamente os estudos sejam executados. A fase 4 não tem duração fixa. Assim como o monitoramento de fármaco com concessão de aprovação acelerada, o monitoramento da fase 4 com frequência tem sido ineficiente.

O tempo desde o protocolo de um pedido de patente até a aprovação para comercialização de um fármaco novo pode ser de cinco anos, ou consideravelmente mais longo. Como o tempo de vida de uma patente é de 20 anos nos Estados Unidos, o proprietário (geralmente uma companhia farmacêutica) tem direitos exclusivos de comercialização do produto somente por um período de tempo limitado depois da aprovação do pedido de fármaco novo. Como o processo de revisão da FDA pode ser longo (300-500 dias para avaliação de NDA), o tempo consumido pela revisão às vezes é adicionado à vida da patente. Entretanto, a extensão (até cinco anos) não pode aumentar a vida total da patente em mais de 14 anos, depois da aprovação do pedido de fármaco novo. O Decreto de Proteção do Paciente e Assistência Acessível de 2010 concede 12 anos de proteção de patente para fármacos novos. Após a expiração da patente, qualquer companhia pode produzir o fármaco, protocolar um pedido abreviado de fármaco novo (ANDA), demonstrar a equivalência exigida e, com a aprovação da FDA, comercializar o fármaco como um produto **genérico**, sem pagar honorários de licença ao proprietário original da patente. Atualmente, mais de metade das prescrições nos Estados Unidos são para fármacos genéricos. Mesmo fármacos com base em biotecnologia, como anticorpos e outras proteínas, estão agora se qualificando para designação genérica, e isso tem servido de combustível para preocupações reguladoras. Mais informações sobre patentes de fármacos estão disponíveis no *site*: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079031.htm, da FDA.

Uma **marca registrada** é o nome comercial do proprietário do fármaco, esse nome registrado é protegido legalmente enquanto for usado. Um produto genérico equivalente, a menos que tenha uma licença especial, não pode ser vendido com o nome de marca e com frequência é designado pelo nome genérico oficial. A prescrição de genéricos será descrita no Capítulo 65.

booksmedicos.org

Conflitos de interesse

Vários fatores no desenvolvimento e na comercialização de fármacos resultam em conflitos de interesse. O uso de custeio da indústria farmacêutica para dar suporte a processos de aprovação da FDA levanta a possibilidade de conflitos de interesse dentro dessa organização. Os que apoiam essa política assinalam que o subfinanciamento crônico da FDA pelo governo permite poucas alternativas. Outra fonte importante de conflitos de interesse é a dependência da FDA de painéis externos de especialistas, recrutados da comunidade científica e clínica para assessorar a agência governamental sobre questões relativas à aprovação ou suspensão de fármacos. Esses peritos com frequência recebem subvenções das companhias produtoras dos fármacos em questão. A necessidade de dados favoráveis ao pedido de fármaco novo leva a ensaios de fases 2 e 3, em que o novo agente é comparado apenas com placebo, e não com fármacos mais antigos, efetivos. Em consequência, os dados relativos à eficácia e toxicidade do fármaco novo *em relação a um agente efetivo conhecido* podem não estar disponíveis no início da comercialização do novo fármaco.

Os fabricantes que promovem um agente novo podem pagar a médicos para usá-lo preferencialmente, em lugar dos fármacos mais antigos com os quais estão familiarizados. Os fabricantes patrocinam estudos clínicos pequenos e, frequentemente, mal projetados depois da aprovação da comercialização, e ajudam na publicação de resultados favoráveis, mas podem retardar a publicação de resultados desfavoráveis. A necessidade dos médicos de satisfazer exigências de educação médica continuada (CME), a fim de manter suas licenças, encoraja os fabricantes a patrocinar conferências e cursos, muitas vezes em pontos de férias altamente atrativos, e os fármacos novos são apresentados nesses cursos. Finalmente, a prática comum de distribuir amostras grátis de medicamentos novos a médicos praticantes tem efeitos tanto positivos como negativos. As amostras possibilitam que os médicos experimentem fármacos novos sem incorrer em algum custo para o paciente. Por outro lado, os medicamentos novos geralmente são mais caros do que os antigos e, quando as amostras gratuitas acabam, o paciente (ou o plano de saúde) pode ser forçado a pagar muito mais pelo tratamento do que se os fármacos antigos, mais baratos e, possivelmente, com a mesma eficácia, fossem usados. Por fim, quando a patente de um medicamento está prestes a expirar, o fabricante que a detém pode tentar estender seu privilégio de exclusividade na comercialização pagando a fabricantes de genéricos para que não introduzam uma versão genérica ("pagar para retardar").

Reações adversas a medicamentos

Um evento adverso a fármaco ou reação adversa a fármaco (RAF) é uma resposta prejudicial ou não intencional. Alega-se que reações adversas a um fármaco representam a quarta causa principal de morte, mais alta do que doença pulmonar, Aids, acidentes e mortes por automóveis. A FDA tem estimado adicionalmente que 300 mil eventos adversos preveníveis ocorrem em hospitais, muitos consequentes a informações médicas confusas ou a falta de informação (p. ex., relativos a incompatibilidades de fármacos). Algumas reações adversas, como superdosagem, efeitos excessivos e interações medicamentosas podem ocorrer com qualquer um. As reações adversas que ocorrem apenas em pacientes suscetíveis compreendem intolerância, idiossincrasia (com frequência de origem genética) e alergia (em geral mediada imunologicamente). Durante estudos de IND e ensaios clínicos antes da aprovação da FDA, todos os eventos adversos (sérios, potencialmente fatais, incapacitantes, razoavelmente relacionados com o fármaco ou inesperados) devem ser relatados. Após a aprovação da FDA para comercialização de um fármaco, a vigilância, a avaliação e a notificação devem continuar no caso de quaisquer eventos adversos relacionados ao uso do fármaco, inclusive superdosagem, acidente, falta da ação esperada, eventos ocorridos depois da suspensão do fármaco e inesperados não listados na bula. Os eventos graves e os inesperados devem ser notificados à FDA em 15 dias. A capacidade de prever e evitar reações adversas a fármacos e de otimizar o índice terapêutico de um fármaco é um foco crescente da medicina farmacogenética e personalizada. Espera-se que o uso maior de registros eletrônicos de saúde reduza alguns desses riscos (ver Capítulo 65).

Fármacos-órfãos e tratamento de doenças raras

Fármacos para tratamento de doenças raras – assim chamados fármacos-órfãos – podem ser difíceis de pesquisar, desenvolver e comercializar. A prova da eficácia e segurança do fármaco deve ser estabelecida em populações pequenas, mas fazê-lo é um processo complexo. Além disso, como a pesquisa básica da fisiopatologia e os mecanismos de doenças raras recebe pouca atenção ou recursos, em cenários tanto acadêmicos como industriais, os alvos racionais reconhecidos para ação de fármacos são poucos. Adicionalmente, o custo de desenvolvimento de um fármaco pode influenciar muito as prioridades quando a população alvo é relativamente pequena. O custeio do desenvolvimento de fármacos para tratamento de doenças raras ou ignoradas, sem atenção prioritária da indústria tradicional, tem recebido suporte crescente por meio de fundos filantrópicos ou similares, provenientes de fundações não lucrativas, como a Cystic Fibrosis Foundation, a Huntington's Disease Society of America e a Gates Foundation.

As Orphan Drug Amendments, de 1983, propiciam incentivos ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento de uma doença rara, ou condição definida como "qualquer doença ou condição que (a) afete menos de 200 mil pessoas nos Estados Unidos, ou (b) afete mais de 200 mil pessoas nos Estados Unidos, mas para a qual não exista expectativa razoável de que o custo de desenvolver e tornar disponível no país um fármaco para essa doença ou condição seja recuperado nas suas vendas." Desde 1983, A FDA aprovou para comercialização mais de 300 fármacos-órfãos, para tratamento de mais de 82 doenças raras.

FONTES DE INFORMAÇÃO

Estudantes que desejem rever o campo da farmacologia em preparação para um exame são referidos para *Pharmacology Examination and Board Review*, por Trevor, Katsung, Kruidering-Hall e Masters (McGraw-Hill, 2013. Esse livro fornece aproximadamente 1.000 questões e explicações em formato USMLE*. Um guia de estudo sucinto é *USMLE Road Map Pharmacology* de Katzung e Trevor (McGraw-Hill, 2006). *Road Map* contém inúmeras tabelas, figuras, métodos mnemônicos e vinhetas clínicas do tipo USMLE.

*N. de T. USMLE = United States Medical Licensig Examination (Exame para Licenciamento Médico nos Estados Unidos).

booksmedicos.org

As referências no fim de cada capítulo deste livro foram selecionadas para fornecer revisões de publicações clássicas sobre temas específicos àqueles capítulos. Questões mais detalhadas relativas a pesquisas básicas ou clínicas são mais bem respondidas consultando-se as revistas que tratam de farmacologia geral e especialidades clínicas. Para estudantes e médicos, recomendam-se três periódicos como fontes especialmente úteis de informações atualizadas sobre medicamentos: *The New England Journal of Medicine*, que publica muitas pesquisas clínicas originais relacionadas com fármacos, bem como revisões frequentes de tópicos em farmacologia; *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, que publica revisões críticas curtas de terapias novas e antigas; e *Prescriber's Letter*, uma comparação mensal de tratamentos medicamentosos recentes e antigos com muitos conselhos úteis. Na internet, duas fontes podem ser particularmente recomendadas: a Cochrane Collaboration e o *site* da FDA (ver lista de referências adiante).

Outras fontes de informação pertinentes aos Estados Unidos também devem ser mencionadas. A "bula" consiste em um resumo de informações que o fabricante é obrigado a colocar na embalagem do medicamento prescrito; o *Physician's Desk Reference* (*PDR*) é um compêndio de bulas publicado anualmente, com suplementos duas vezes por ano, que é vendido em livrarias e distribuído gratuitamente a médicos licenciados. A bula consiste em uma breve descrição da farmacologia do produto, e contém muitas informações práticas, sendo usada também como um meio de desviar a responsabilidade por reações medicamentosas indesejáveis do fabricante para o médico. Portanto, geralmente o fabricante lista todos os efeitos tóxicos já relatados, não importando sua raridade. *Micromedex* é um *site* por assinatura extenso e mantido pela Truven Corporation (www.micromedexsolutions.com). Fornece *downloads* para aparelhos digitais pessoais de assistência, informações *online* sobre dosagem e interações de fármacos, e informações toxicológicas. Um manual trimestral útil e objetivo que apresenta informações sobre toxicidade de fármacos e interações medicamentosas é o *Drug Interactions: Analysis and Management*. Finalmente, a FDA mantém um *site* na internet que traz notícias referentes a aprovações recentes de fármacos, retiradas, avisos, etc. Ele pode ser acessado em http://www.fda.gov. O programa de segurança de fármacos MedWatch é um serviço gratuito da FDA de notificações por e-mail sobre avisos e retiradas de fármacos. As assinaturas podem ser obtidas em https://service.govdelivery.com/service/user.html?code=USFDA.

REFERÊNCIAS

Avorn J: Debate about funding comparative effectiveness research. N Engl J Med 2009;360:1927.

Avorn J: *Powerful Medicines: The Benefits and Risks and Costs of Prescription Drugs.* Alfred A. Knopf, 2004.

Bauchner H, Fontanarosa PB: Restoring confidence in the pharmaceutical industry. JAMA 2013;309:607.

Boutron I et al: Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. JAMA 2010;303:2058.

Brown WA: The placebo effect. Sci Am 1998;1:91.

Cochrane Collaboration website: www.thecochranelibrary.com.

DiMasi JA: Rising research and development costs for new drugs in a cost containment environment. J Health Econ 2003;22:151.

Downing NS et al: Regulatory review of novel therapeutics–Comparison of three regulatory agencies. N Engl J Med 2012;366:2284.

Drug Interactions: Analysis and Management (quarterly). Wolters Kluwer Publications.

Emanuel EJ, Menikoff J: Reforming the regulations governing research with human subjects. N Engl J Med 2011;365:1145.

Evans RP: *Drug and Biological Development: From Molecule to Product and Beyond.* Springer, 2007.

FDA accelerated approval website: http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/SpeedingAccesstoImportantNewTherapies/ucm128291.htm.

FDA website: http://www.fda.gov.

Goldacre B: *Bad Pharma*. Faber & Faber, 2012.

Hennekens CMH, DeMets D: Statistical association and causation. Contributions of different types of evidence. JAMA 2011;305:1134.

Huang S-M, Temple R: Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. Clin Pharmacol Ther 2008;84:287; or http://www.fda.gov/cder/genomics/publications.htm.

Kesselheim AS et al: Whistle-blowers experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. N Engl J Med 2010;362:1832.

Koslowski S et al: Developing the nation's biosimilar program. N Engl J Med 2011;365:385.

Landry Y, Gies J-P: Drugs and their molecular targets: An updated overview. Fund & Clin Pharmacol 2008;22:1.

Lee C-J et al: *Clinical Trials of Drugs and Biopharmaceuticals*. CRC Publishing, 2005.

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. The Medical Letter, Inc.

Ng R: *Drugs from Discovery to Approval*. Wiley-Blackwell, 2008.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America website: http://www.phrma.org.

Pharmacology: Examination & Board Review, 10th ed. 2013 McGraw-Hill-Companies, Inc.

Prescriber's Letter. Stockton, California; prescribersletter.com. Rockey SJ, Collins FS: Managing financial conflict of interest in biomedical research. JAMA 2010;303:2400.

Scheindlin S: Demystifying the new drug application. Mol Interventions 2004;4:188.

Sistare FD, DeGeorge JJ: Preclinical predictors of clinical safety: Opportunities for improvement. Clin Pharmacol Ther 2007;82(2):210.

Stevens AJ et al: The role of public sector research in the discovery of drugs and vaccines. N Engl J Med 2011;364:535.

Top 200 Drugs of 2011: http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/July2012/Top-200-Drugs-of-2011.

USMLE Road Map: Pharmacology. McGraw-Hill Companies, Inc. 2006.

Zarin DA et al: Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. JAMA 2012;307:1838.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

No caso em estudo, o paciente ingeriu metanfetamina, uma base fraca, por via intravenosa. Esse fármaco é filtrado livremente no glomérulo, mas pode ser reabsorvido com rapidez no túbulo renal. A administração de cloreto de amônio acidifica a urina, convertendo uma fração maior do fármaco à forma protonada e carregada, que é mal absorvida e, assim, eliminada mais rapidamente. Nem todos os especialistas recomendam diurese forçada e manipulação do pH urinário depois de superdosagem por metanfetamina, por causa do risco de lesão renal (ver Figura 1-5).

booksmedicos.org

CAPÍTULO

2 Receptores de fármacos e farmacodinâmica

Mark von Zastrow, MD, PhD*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 51 anos procura atendimento médico por causa de uma dificuldade em respirar. O paciente está afebril e normotenso, porém taquipneico. A ausculta do tórax revela sibilos difusos. O médico faz o diagnóstico provisório de asma brônquica e administra epinefrina por injeção intramuscular, melhorando a respiração do paciente após alguns minutos. Foi feita uma radiografia de tórax que não apresentou anormalidades, e na história médica relata-se apenas hipertensão leve, recentemente tratada com propranolol. O médico instrui o paciente a suspender o uso do propranolol e substituir a medicação anti-hipertensiva por verapamil. Por que o médico está correto em suspender o propranolol? Por que o verapamil é uma escolha melhor para o controle da hipertensão neste paciente?

Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos fármacos resultam de suas interações com moléculas do paciente. A maioria dos fármacos atua por associação a macromoléculas específicas, de modo a alterar suas atividades bioquímicas e biofísicas. Essa ideia, que tem mais de um século de idade, está incorporada no termo **receptor**: o componente de uma célula ou organismo que interage com um fármaco e inicia a cadeia de eventos que leva aos efeitos observados desse fármaco.

Os receptores têm se tornado o foco central da investigação de efeitos de fármacos e seus mecanismos de ação (farmacodinâmica). O conceito de receptor, estendido a endocrinologia, imunologia e biologia molecular, tem se provado essencial para explicar muitos aspectos de regulação biológica. Vários receptores de fármacos têm sido isolados e caracterizados em detalhe, possibilitando assim o entendimento preciso da base molecular da ação do fármaco.

O conceito de receptor tem consequências práticas importantes para o desenvolvimento de fármacos e para a tomada de decisões terapêuticas na prática clínica. Essas consequências formam a base para a compreensão das ações e dos usos clínicos de fármacos descritos em quase todos os capítulos deste livro. Elas podem ser resumidas da seguinte forma:

1. **Os receptores determinam as relações quantitativas entre dose ou concentração de fármacos e efeitos farmacológicos.** A afinidade do receptor para se ligar a um fármaco determina a sua concentração necessária para formar um número significativo de complexos fármaco-receptor, e o número total de receptores pode limitar o efeito máximo que um fármaco produz.
2. **Os receptores são responsáveis pela seletividade da ação do fármaco.** O tamanho, o formato e a carga elétrica molecular de um fármaco determinam se – e com que afinidade – ele se prenderá a um receptor em particular dentro da vasta coleção de sítios de ligação quimicamente diferentes disponíveis em uma célula, tecido ou paciente. Em conformidade, mudanças na estrutura química de um fármaco podem aumentar ou diminuir drasticamente as afinidades de um novo fármaco por classes diferentes de receptores, com alterações resultantes em efeitos terapêuticos e tóxicos.
3. **Os receptores medeiam as ações de agonistas e antagonistas farmacológicos.** Alguns fármacos e muitos ligantes naturais, como hormônios e neurotransmissores, regulam a função de macromoléculas receptoras como **agonistas**; isso significa que eles ativam o receptor para sinalizar como um resultado direto de sua ligação. Alguns agonistas ativam um só tipo de receptor para produzir todas as suas funções biológicas, enquanto outros seletivamente promovem uma função de receptor mais do que outra.

Outros fármacos atuam como **antagonistas**; isto é, se ligam a receptores, mas não ativam a geração de um sinal; consequentemente, interferem na capacidade de um agonista ativar o receptor. O efeito de um, assim chamado, antagonista "puro" sobre uma célula ou sobre um paciente depende inteiramente de que ele impeça a ligação de moléculas agonistas e bloqueie suas ações biológicas. Outros antagonistas, além de prevenir a ligação do agonista, suprimem a

*O autor agradece a Henry R. Bourne, MD, por contribuições importantes a este capítulo.

booksmedicos.org

atividade "constitutiva" (sinalização basal) de receptores. Alguns dos medicamentos mais úteis na medicina clínica são antagonistas farmacológicos.

NATUREZA MACROMOLECULAR DOS RECEPTORES DE FÁRMACOS

A maioria dos receptores para fármacos clinicamente relevantes e todos os receptores que discutimos neste capítulo são proteínas. Tradicionalmente, a ligação de fármacos foi usada para identificar ou purificar receptores em extratos de tecidos; por conseguinte, os receptores foram descobertos por meio dos fármacos que se ligam a eles. Avanços em biologia molecular e sequenciamento de genoma tornaram possível identificar receptores por homologia estrutural prevista a outros receptores (previamente conhecidos). Esse esforço revelou que muitos fármacos conhecidos se ligam a uma diversidade maior de receptores do que previsto anteriormente, motivando mais esforços para o desenvolvimento de fármacos crescentemente seletivos. Isso também identificou numerosos **receptores "órfãos"**, chamados assim porque seus ligantes são atualmente desconhecidos, eles podem se comprovar alvos úteis para o desenvolvimento futuro de fármacos.

Os receptores de fármacos mais bem caracterizados são **proteínas reguladoras**, que medeiam as ações de sinais químicos endógenos, como neurotransmissores, autacoides e hormônios. Essa classe de receptores medeia os efeitos de muitos dos agentes terapêuticos mais úteis. As estruturas moleculares e os mecanismos bioquímicos desses receptores reguladores são descritos em uma seção posterior intitulada "Mecanismos de sinalização e ação de fármacos".

Outras classes de proteínas que têm sido identificadas como receptores de fármacos incluem **enzimas**, que podem ser inibidas (ou, menos comumente, ativadas) por ligação com um fármaco (p. ex., di-hidrofolato redutase, o receptor para o fármaco antineoplásico metotrexato); **proteínas de transporte** (p. ex., Na^+/K^+-ATPase, o receptor de membrana para glicosídeos digitálicos cardioativos); e **proteínas estruturais** (p. ex., tubulina, o receptor para a colchicina, um agente anti-inflamatório).

Este capítulo apresenta três aspectos da função de receptores de fármacos, em ordem crescente de complexidade: (1) receptores como determinantes da relação quantitativa entre a concentração de um fármaco e a resposta farmacológica; (2) receptores como proteínas reguladoras e componentes de mecanismos de sinalização química que fornecem alvos para fármacos importantes; e (3) receptores como determinantes-chave dos efeitos terapêuticos e tóxicos de fármacos em pacientes.

RELAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO E RESPOSTA

A relação entre a dose de um fármaco e a resposta observada clinicamente pode ser complexa. Entretanto, em sistemas *in vitro* cuidadosamente controlados, a relação entre concentração de um fármaco e seu efeito com frequência é simples e pode ser descrita com precisão matemática. Essa relação idealizada está por trás das relações mais complexas entre dose e efeito, que ocorrem quando fármacos são dados a pacientes.

Curvas de concentração-efeito e ligação de agonistas a receptores

Mesmo em pacientes ou animais intactos, as respostas a doses baixas de um fármaco em geral aumentam em proporção direta à dose. À medida que as doses são aumentadas, entretanto, o incremento da resposta diminui; finalmente, podem ser atingidas doses nas quais nenhum aumento adicional de resposta é obtido. Essa relação entre concentração do fármaco e efeito é descrita tradicionalmente por uma curva hiperbólica (Figura 2-1A) conforme a seguinte equação:

$$E = \frac{E_{máx} \times C}{C + EC_{50}}$$

em que E é o efeito observado na concentração C, $E_{máx}$ é a resposta máxima produzida pelo fármaco e EC_{50} é a concentração do fármaco que produz 50% do efeito máximo.

Essa relação hiperbólica assemelha-se à lei de ação das massas que descreve a associação entre duas moléculas de uma determinada afinidade. Essa semelhança sugere que fármacos agonistas agem por ligação ("ocupação") a uma classe distinta de moléculas biológicas com uma afinidade característica pelo receptor do fármaco. Ligantes radiativos do receptor têm sido usados para confirmar o pressuposto de ocupação em muitos sistemas fármaco-receptor. Nesses sistemas, o fármaco ligado a receptores (B) relaciona-se com a concentração de fármaco livre (não ligado) (C), como ilustrado na Figura 2-1B e descrito por uma equação análoga:

$$B = \frac{B_{máx} \times C}{C + K_d}$$

em que $B_{máx}$ indica a concentração total de sítios receptores (p. ex., sítios ligados ao fármaco em concentrações extremamente altas de fármaco livre) e K_d (a constante de equilíbrio de dissociação) representa a concentração de fármaco livre em que se observa metade da ligação máxima. Essa constante caracteriza a afinidade do receptor para ligação ao fármaco de modo recíproco: se a K_d é baixa, a afinidade de ligação é alta, e vice-versa. A EC_{50} e a K_d podem, mas não precisam, ser idênticas, conforme discutido adiante. Dados de dose-resposta frequentemente são apresentados como um gráfico do efeito do fármaco (ordenada) contra o *logaritmo* da dose ou concentração (abscissa), transformando a curva hiperbólica da Figura 2-1 em uma curva sigmoide com uma porção média linear (p. ex., Figura 2-2). Essa transformação é conveniente porque expande a escala do eixo de concentração em concentrações baixas (nas quais o efeito está mudando com rapidez) e a comprime em concentrações altas (nas quais o efeito está mudando lentamente), mas, afora isso, não tem significado biológico ou farmacológico.

Acoplamento receptor-efetor e receptores de reserva

Quando um agonista ocupa um receptor, ocorrem alterações de conformação na proteína do receptor que representa a base fundamental de ativação do receptor e o primeiro de muitos passos necessários para produzir uma resposta farmacológica. O processo geral de transdução, que liga a ocupação de receptores pelo fármaco e a resposta farmacológica, é chamado de

booksmedicos.org

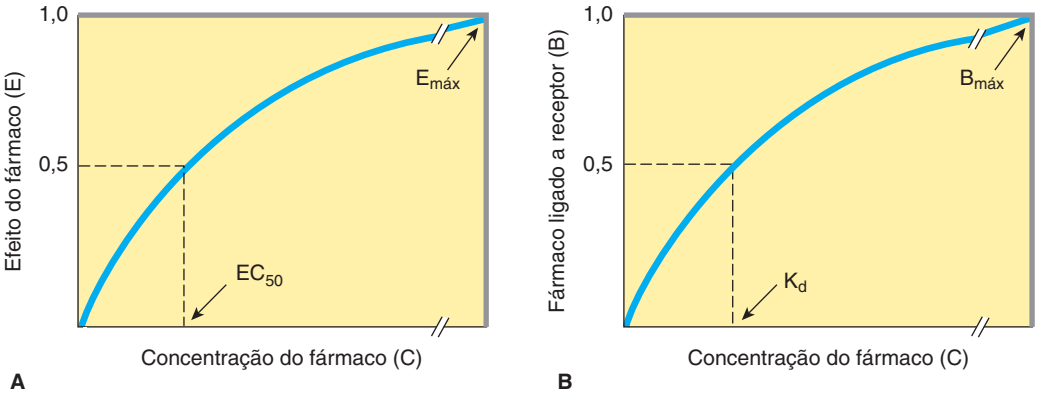


FIGURA 2-1 Relações entre concentração e efeito do fármaco (**A**) ou fármaco ligado a receptor (**B**). As concentrações do fármaco em que o efeito ou a ocupação do receptor está na metade do máximo são indicadas por EC_{50} e K_d, respectivamente.

acoplamento. A eficiência relativa do acoplamento ocupação-resposta é determinada, em parte, no próprio receptor; agonistas totais tendem a desviar o equilíbrio de conformação de receptores mais fortemente que os agonistas parciais (descritos no texto subsequente). O acoplamento também é determinado por eventos bioquímicos "a jusante" que transformam a ocupação de receptor em resposta celular. Para alguns receptores, como os canais iônicos com portão de ligante, a relação entre ocupação pelo fármaco e a resposta pode ser simples, porque a corrente iônica produzida por um fármaco com frequência é diretamente proporcional ao número de receptores (canais iônicos) ligados. Para outros receptores, como aqueles ligados a cascatas enzimáticas de transdução de sinal, a relação ocupação-resposta quase sempre é mais complexa, pois a resposta biológica atinge um máximo antes que a ocupação total do receptor seja conseguida.

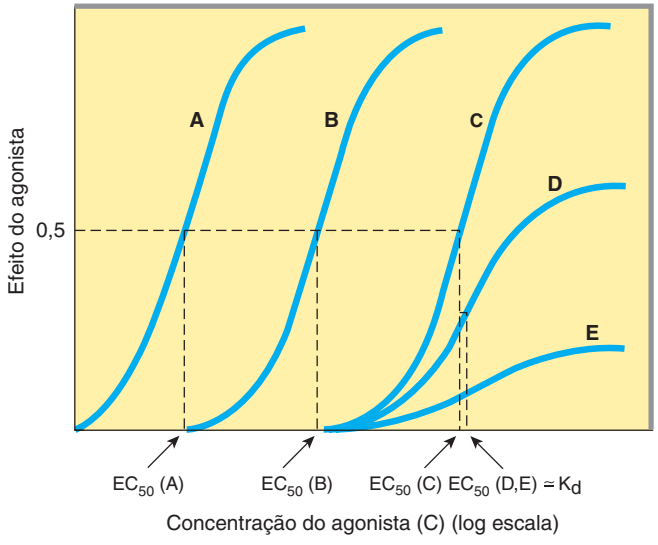


FIGURA 2-2 Transformação logarítmica do eixo da dose e demonstração experimental de receptores de reserva, usando concentrações diferentes de um antagonista irreversível. A curva **A** mostra a resposta do agonista na ausência de antagonista. Depois do tratamento com uma concentração baixa de antagonista (curva **B**), a curva é desviada para a direita. Contudo, a capacidade de resposta máxima é preservada, porque os receptores disponíveis remanescentes ainda excedem o número necessário. Na curva **C**, produzida depois do tratamento com uma concentração maior do antagonista, os receptores disponíveis não estão mais "de reserva"; são suficientes apenas para mediar uma resposta máxima não diminuída. Concentrações ainda mais altas do antagonista (curvas **D** e **E**) reduzem o número de receptores disponíveis ao ponto em que a resposta máxima é diminuída. A EC_{50} aparente do agonista nas curvas **D** e **E** pode se aproximar da K_d, que caracteriza a afinidade de ligação do agonista pelo receptor.

Muitos fatores podem contribuir para o acoplamento ocupação-resposta não linear e, com frequência, são compreendidos apenas em parte. Um conceito útil para se pensar sobre isso é o de **receptor de reserva** ou **receptor sobressalente**. Diz-se que receptores são "reserva" para uma determinada resposta farmacológica se for possível provocar uma resposta biológica máxima em uma concentração de agonista que não resulte na ocupação do complemento completo de receptores disponíveis. De forma experimental, demonstram-se receptores de reserva pelo uso de antagonistas irreversíveis, para impedir a ligação de agonista a uma proporção de receptores disponíveis e mostrar que altas concentrações do agonista ainda podem produzir uma resposta máxima não diminuída (Figura 2-2). Por exemplo, a mesma resposta inotrópica máxima de músculo cardíaco a catecolaminas pode ser provocada ainda quando 90% dos β-adrenoceptores estiverem ocupados por um antagonista quase irreversível. Em conformidade, considera-se que as células miocárdicas contêm uma grande proporção de β-adrenoceptores de reserva.

O que é responsável pelo fenômeno de receptores de reserva? Em alguns casos, os receptores podem simplesmente *sobrar em número* em relação ao número total de mediadores de sinalização a jusante presentes na célula, de modo que uma resposta máxima ocorra sem ocupação de todos os receptores. Em outros casos, a "sobra" de receptores parece ser *temporária*. Por exemplo, a ativação de um receptor β-adrenoceptor por um agonista promove a ligação de trifosfato de guanosina (GTP) a uma proteína G trimérica, um intermediário de sinalização ativado cujo tempo de vida possa ultrapassar em muito a interação agonista-receptor (ver também a seção subsequente "Proteínas G e segundos mensageiros"). Aqui, a resposta máxima é provocada por ativação de poucos receptores, porque a resposta iniciada por um evento individual ligante-receptor-ligação persiste mais tempo que o próprio evento de ligação.

booksmedicos.org

Independentemente da base bioquímica da reserva de receptor, a sensibilidade de uma célula ou tecido a uma concentração particular de agonista depende não somente da *afinidade* do receptor por ligação ao agonista (caracterizada pela K_d), mas também do *grau de sobra* – o número total de receptores presentes comparado com o número realmente necessário para provocar uma resposta biológica máxima.

O conceito de receptores de reserva é muito útil clinicamente, porque permite que se pense com precisão sobre os efeitos da dosagem do fármaco sem necessidade de considerar detalhes bioquímicos da resposta de sinalização. A K_d da interação agonista-receptor determina que fração ($B/B_{máx}$) do total de receptores será ocupada em uma determinada concentração (C) livre do agonista, de forma independente da concentração do receptor:

$$\frac{B}{B_{máx}} = \frac{C}{C + K_d}$$

Imagine uma célula responsiva com quatro receptores e quatro efetores. Aqui, o número de efetores não limita a resposta máxima, e os receptores *não* são sobressalentes em número. Consequentemente, um agonista presente em uma concentração igual à K_d ocupa 50% dos receptores, e metade dos efetores é ativada, produzindo metade da resposta máxima (p. ex., dois receptores estimulam dois efetores). Agora, imagine que o número de receptores aumenta em 10 vezes para 40 receptores, mas que o número total de efetores permanece constante. A maioria dos receptores está agora em número de reserva. Como resultado, uma concentração muito mais baixa do agonista é suficiente para ocupar 2 dos 40 receptores (5% dos receptores), e essa mesma concentração baixa do agonista é capaz de provocar metade da resposta máxima (dois de quatro efetores ativados). Assim, é possível mudar a sensibilidade dos tecidos com receptores de reserva trocando o número de receptores.

Antagonistas competitivos e irreversíveis

Antagonistas de receptor ligam-se a receptores, mas não os ativam; a ação primária dos antagonistas é reduzir os efeitos de agonistas (outros fármacos ou moléculas reguladoras endógenas) que em geral ativam receptores. Mesmo que se pense tradicionalmente que os antagonistas não têm efeito funcional na ausência de um agonista, alguns antagonistas exibem atividade "agonista inversa" (ver Capítulo 1) porque também reduzem a atividade do receptor abaixo dos níveis basais observados na ausência de agonista algum. Os fármacos antagonistas são divididos ainda em duas classes, que dependem se atuam ou não de forma *competitiva* ou *não competitiva* em relação a um agonista presente ao mesmo tempo.

Na presença de uma concentração fixa do agonista, concentrações crescentes de um **antagonista competitivo** inibem de forma progressiva a resposta ao agonista; altas concentrações do antagonista impedem por completo a resposta. Inversamente, concentrações do agonista elevadas o suficiente podem superar o efeito de uma dada concentração do antagonista; isto é, o $E_{máx}$ do agonista permanece o mesmo em qualquer concentração fixa do antagonista (Figura 2-3A). Como o antagonismo é competitivo, a presença do antagonista aumenta a concentração necessária do agonista para um determinado grau de resposta, e, assim, a curva de concentração-efeito do agonista é desviada para a direita.

A concentração (C′) de um agonista necessária à produção de um determinado efeito na presença de uma concentração fixa ([I]) de antagonista competitivo é maior do que a concentração do agonista (C) necessária à produção do mesmo efeito na ausência do antagonista. A razão dessas duas concentrações

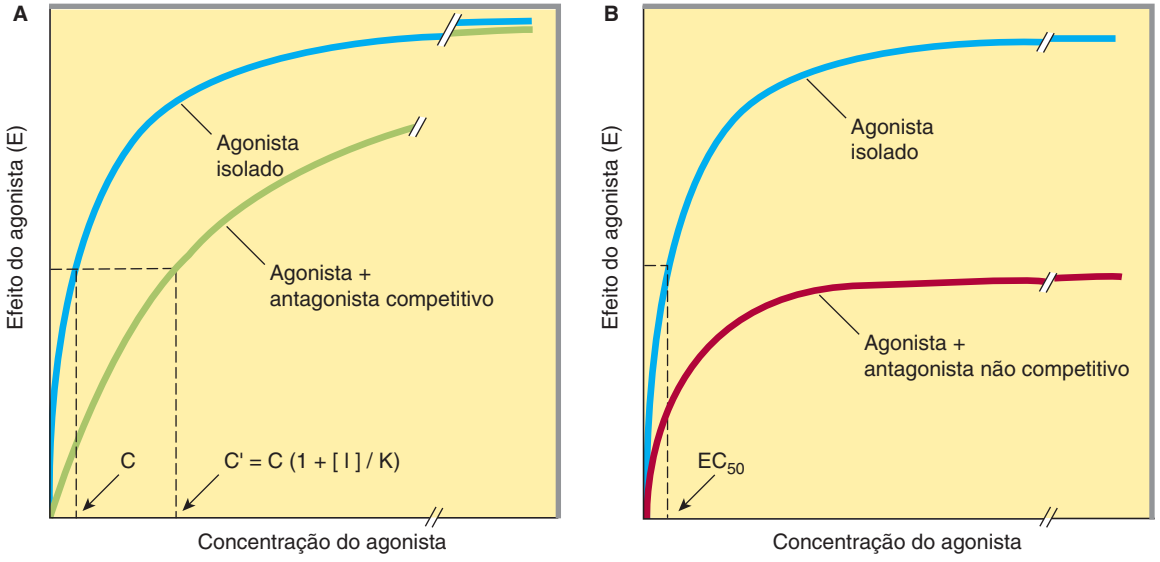


FIGURA 2-3 Mudanças em curvas de efeito da concentração de agonista produzidas por um antagonista competitivo (**A**) ou por um antagonista irreversível (**B**). Na presença de um antagonista competitivo, concentrações mais altas são necessárias para produzir um determinado efeito; assim, a concentração (C′) do agonista necessária para um dado efeito na presença de concentração [I] de um antagonista é desviada para a direita, como mostrado. Altas concentrações do agonista podem suplantar a inibição por um antagonista competitivo. Esse não é o caso de um antagonista irreversível (ou não competitivo), que reduz o efeito máximo obtido pelo agonista, embora não modifique sua EC_{50}.

booksmedicos.org

de agonista (razão de dose) está relacionada com a constante de dissociação (K_i) do antagonista pela equação de Schild:

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

Os farmacologistas com frequência usam essa relação para determinar a K_i de um antagonista competitivo. Mesmo sem conhecimento da relação entre ocupação do receptor pelo agonista e resposta, a K_i pode ser determinada de maneira simples e acurada. Como demonstrado na Figura 2-3, as curvas concentração-resposta são obtidas na presença e na ausência de uma concentração fixa do antagonista competitivo; a comparação das concentrações do agonista necessárias à produção de graus idênticos de efeito farmacológico nas duas situações revela a K_i do antagonista. Se C′ é duas vezes C, por exemplo, então $[I] = K_i$.

Para o clínico, essa relação matemática tem duas implicações terapêuticas importantes:

1. O grau de inibição produzido por um antagonista competitivo depende da concentração do antagonista. O propranolol, antagonista competitivo de β-adrenoceptor, representa um exemplo útil. Os pacientes que recebem uma dose fixa desse fármaco exibem uma variação ampla de concentrações plasmáticas, devido a diferenças individuais na depuração do propranolol. Em consequência, os efeitos inibidores sobre respostas fisiológicas à norepinefrina e epinefrina (agonistas endógenos de receptores adrenérgicos) variam bastante, e a dose do propranolol deve ser ajustada de acordo com essa variação.
2. A resposta clínica a um antagonista competitivo depende da concentração do agonista que compete pela ligação a receptores. Novamente, o propranolol provê um exemplo útil: quando é administrado em doses moderadas suficientes para bloquear o efeito de níveis basais do neurotransmissor norepinefrina, a frequência cardíaca em repouso diminui. Contudo, o aumento na liberação de norepinefrina e epinefrina que ocorre com o exercício, alterações posturais ou estresse emocional pode ser suficiente para suplantar esse antagonismo competitivo. Em conformidade, a mesma dose de propranolol pode ter pouco efeito nessas condições, assim alterando a resposta terapêutica.

As ações de um **antagonista não competitivo** são diferentes porque, uma vez que um receptor seja ligado por um fármaco, agonistas não podem suplantar o efeito inibidor independentemente de sua concentração. Em muitos casos, antagonistas não competitivos ligam-se ao receptor em uma maneira **irreversível**, ou quase irreversível, algumas vezes formando uma ligação covalente com o receptor. Depois de ocupada alguma proporção de receptores por um antagonista, o número remanescente de receptores desocupados pode ser baixo demais para que o agonista (mesmo em altas concentrações) provoque uma resposta comparável à resposta máxima anterior (Figura 2-3B). Entretanto, se receptores de reserva estiverem presentes, uma dose mais baixa de um antagonista irreversível pode deixar receptores desocupados o bastante para permitir a consecução da resposta máxima ao agonista, embora uma concentração mais alta do agonista seja necessária (Figura 2-2B e C; ver "Acoplamento receptor-efetor e receptores de reserva" anteriormente).

Do ponto de vista terapêutico, esses antagonistas irreversíveis apresentam vantagens e desvantagens distintas. Quando houver ocupado o receptor, o antagonista irreversível não precisará estar presente na forma não ligada para inibir respostas ao agonista. Em consequência, a duração da ação do antagonista irreversível será relativamente independente de sua própria velocidade de eliminação e mais dependente da velocidade de renovação das moléculas receptoras.

A fenoxibenzamina, um antagonista α-adrenoceptor irreversível, é usada para controlar a hipertensão causada por catecolaminas liberadas do feocromocitoma, um tumor da medula suprarrenal. Se a administração de fenoxibenzamina diminuir a pressão sanguínea, o bloqueio será mantido mesmo quando o tumor liberar, em raras ocasiões, quantidades muito grandes de catecolaminas. Nesse caso, a capacidade de impedir respostas a concentrações variáveis e altas do agonista é uma vantagem terapêutica. Se ocorrer superdosagem, entretanto, um problema real surge. Se o bloqueio α-adrenoceptor não puder ser superado, os efeitos excessivos do fármaco devem ser antagonizados "fisiologicamente", isto é, pelo uso de um agente vasopressor que não atue via receptores α.

Antagonistas podem funcionar de modo não competitivo em uma maneira diferente; isto é, por ligação a um sítio na proteína do receptor separado do sítio de ligação do agonista; dessa maneira, o fármaco pode modificar a atividade do receptor sem bloquear a ligação do agonista (Figura 1-2C e D). Embora esses fármacos atuem de modo não competitivo, suas ações frequentemente são reversíveis. Esses fármacos são denominados *moduladores alostéricos negativos*, porque agem por ligação a um sítio diferente (p. ex., "alostérico") no receptor em relação ao sítio clássico ("ortostérico") ligado pelo agonista. Nem todos os moduladores alostéricos atuam como antagonistas, alguns se ligam a um sítio alostérico, mas em vez de inibir a ativação do receptor, a potencializam. Por exemplo, os benzodiazepínicos são considerados *moduladores alostéricos positivos*, porque se ligam competitivamente a canais iônicos ativados pelo neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA), aumentando assim o efeito líquido ativador do GABA sobre a condutância de canais. Esse mecanismo alostérico é a razão pela qual os benzodiazepínicos são relativamente seguros em dose excessiva; eles têm pouco efeito por si próprios sobre a condutância iônica, e, mesmo em doses altas, sua capacidade de aumentar a condutância iônica é limitada pela liberação de neurotransmissor endógeno.

Agonistas parciais

Com base na resposta farmacológica máxima que ocorre quando todos os receptores estão ocupados, os agonistas podem ser divididos em duas classes: os **agonistas parciais** que produzem uma resposta mais baixa na ocupação plena dos receptores do que os **agonistas totais**. Os agonistas parciais produzem curvas de concentração-efeito que se parecem com aquelas observadas em agonistas totais na presença de um antagonista que bloqueia irreversivelmente alguns dos sítios de receptores [comparar as Figuras 2-2 (curva D) e 2-4B]. É importante enfatizar que a falta de produção de resposta máxima por agonistas parciais não se deve à diminuição da afinidade por ligação a receptores. De fato, a incapacidade de um agonista parcial causar uma resposta farmacológica máxima, mesmo quando presente em altas concentrações que saturam a ligação a todos os receptores, é indicada pelo fato de que os agonistas parciais inibem de forma competitiva as respostas produzidas pelos agonistas totais (Figura 2-4C). Essa propriedade mista "agonista-antagonista" dos agonistas parciais pode ter efeitos tanto benéficos como deletérios na prática clínica. Por exemplo, a buprenorfina, um

booksmedicos.org

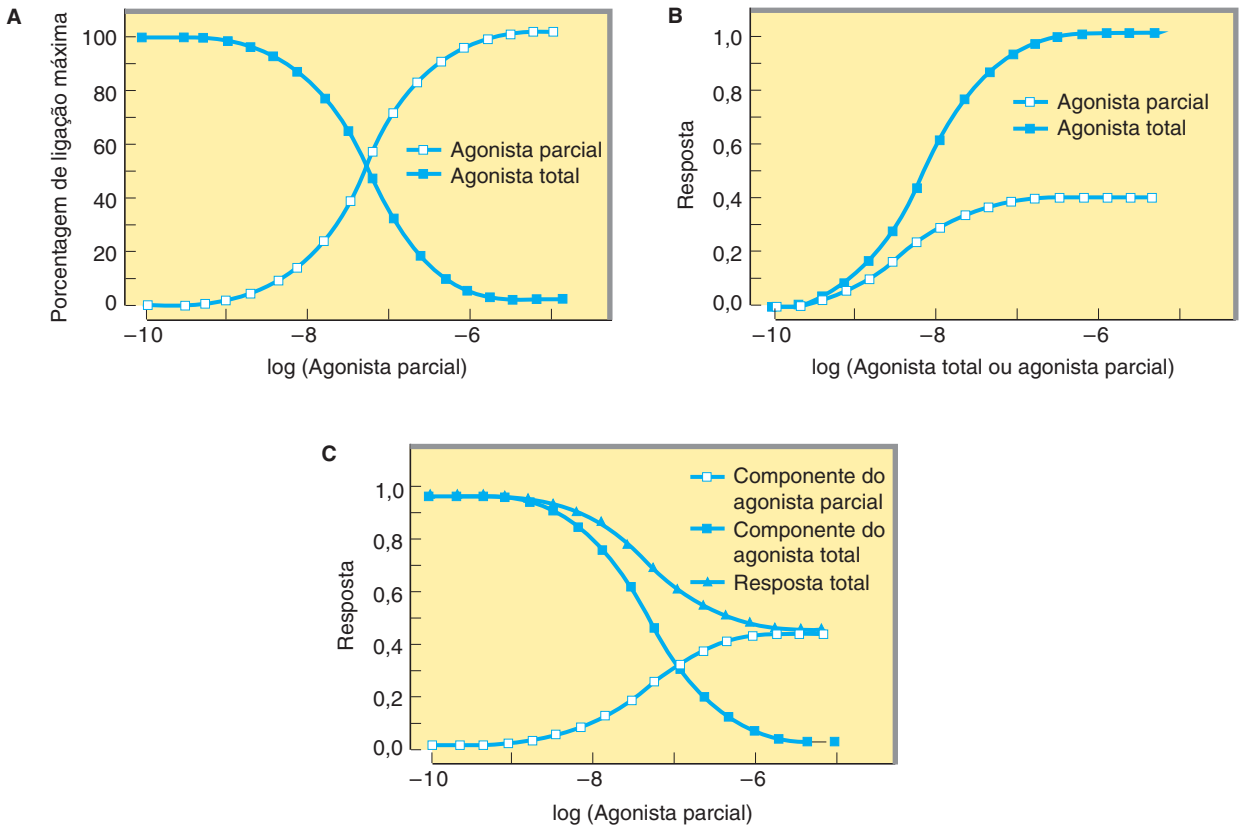


FIGURA 2-4 **A.** A porcentagem de ocupação de receptor resultante da ligação de agonista total (presente em uma concentração única) a receptores na presença de concentrações crescentes de um agonista parcial. Como o agonista total (quadrados cheios) e o agonista parcial (quadrados vazios) competem para se ligar aos mesmos sítios receptores, quando a ocupação pelo agonista parcial aumenta, a ligação com o agonista total diminui. **B.** Quando cada um dos dois fármacos é usado isoladamente e a resposta é mensurada, a ocupação de todos os receptores pelo agonista parcial produz uma resposta máxima mais baixa do que o faz uma ocupação semelhante pelo agonista total. **C.** O tratamento simultâneo com uma concentração única do agonista total e concentrações crescentes do agonista parcial produz os padrões de resposta mostrados no painel inferior. A resposta fracionada causada por uma única concentração elevada do agonista total (quadrados cheios) diminui quando concentrações crescentes do agonista parcial competem para se ligarem ao receptor com aumento do sucesso; ao mesmo tempo, a porção da resposta causada pelo agonista parcial (quadrados vazios) aumenta, enquanto a resposta total – isto é, a soma das respostas aos dois fármacos (triângulos cheios) – diminui gradualmente, por fim alcançando o valor produzido pelo agonista parcial em separado (comparar com B).

agonista parcial de receptores μ-opioides, é um fármaco analgésico em geral mais seguro que a morfina, pois produz menos depressão respiratória no excesso de dose. Entretanto, a buprenorfina é efetivamente antianalgésica quando administrada em combinação com fármacos opioides mais eficazes, e pode precipitar uma síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides.

Outros mecanismos de antagonismo de fármacos

Nem todos os mecanismos de antagonismo envolvem interações de fármacos ou ligantes endógenos a um só tipo de receptor, e alguns tipos de antagonismo não envolvem receptor algum. Por exemplo, a protamina, uma proteína que tem carga positiva em um pH fisiológico, pode ser usada clinicamente para contra-atacar os efeitos da heparina, um anticoagulante que tem carga negativa. Nesse caso, um fármaco age como **antagonista químico** do outro apenas pela ligação iônica que torna o outro fármaco indisponível para interações com proteínas envolvidas na coagulação do sangue.

Outro tipo é o **antagonismo fisiológico** entre vias reguladoras endógenas mediadas por receptores diferentes. Por exemplo, várias ações catabólicas dos hormônios glicocorticoides levam ao aumento da glicemia, efeito ao qual a insulina é um opositor fisiológico. Embora glicocorticoides e insulina atuem em sistemas receptor-efetor bastante diferentes, o médico às vezes precisa administrar insulina para se opor aos efeitos hiperglicemiantes de um hormônio glicocorticoide, se o último estiver elevado por síntese endógena (p. ex., tumor do córtex suprarrenal), ou como resultado de terapia glicocorticoide.

Em geral, o uso de um fármaco como antagonista fisiológico produz efeitos menos específicos e menos fáceis de se controlar do que os efeitos de um antagonista específico para receptor. Assim, por exemplo, para o tratamento da bradicardia causada por liberação aumentada de acetilcolina por terminações do nervo vago, o médico poderia usar isoproterenol, um agonista β-adrenoceptor que aumenta a frequência cardíaca por mimetizar a estimulação simpática do coração. Entretanto, o uso desse antagonista fisiológico seria menos racional

booksmedicos.org

– e potencialmente mais perigoso – do que a utilização de um antagonista receptor específico como a atropina (antagonista competitivo nos receptores em que a acetilcolina torna mais lenta a frequência cardíaca).

MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO E AÇÃO DE FÁRMACOS

Até aqui foram consideradas interações de receptores e efeitos de fármacos em termos de equações e curvas de concentração-efeito. Também é necessário compreender os mecanismos moleculares pelos quais um fármaco atua. Da mesma forma, é preciso considerar famílias estruturais diferentes de proteínas de receptores, e isso induz o surgimento de perguntas básicas com implicações clínicas importantes:

- Por que alguns fármacos produzem efeitos que persistem por minutos, horas, ou mesmo dias, depois que o fármaco não está mais presente?
- Por que respostas a outros fármacos diminuem rapidamente com a administração prolongada ou repetida?
- Como mecanismos celulares para ampliação de sinais químicos externos explicam o fenômeno dos receptores de reserva?
- Por que fármacos quimicamente semelhantes com frequência exibem seletividade extraordinária em suas ações?
- Esses mecanismos fornecem alvos para o desenvolvimento de novos fármacos?

A maior parte da sinalização transmembrana é conseguida por um número pequeno de mecanismos moleculares diferentes. Cada tipo de mecanismo tem sido adaptado, por meio da evolução de famílias distintas de proteínas, para fazer a transdução de muitos sinais diferentes. Essas famílias de proteínas incluem receptores na superfície celular e dentro da célula, bem como enzimas e outros componentes que geram, ampliam, coordenam e terminam a sinalização pós-receptor por segundos mensageiros químicos no citoplasma. Esta seção discute os mecanismos para o transporte de informações químicas através da membrana plasmática e depois delineia aspectos-chave dos segundos mensageiros citoplasmáticos.

Cinco mecanismos básicos de sinalização transmembrana são bem compreendidos (Figura 2-5). Cada um representa uma família diferente de proteína de receptor e usa uma estratégia diferente para contornar a barreira representada pela bicamada lipídica da membrana plasmática. Essas estratégias usam: (1) um ligante lipossolúvel que cruza a membrana e age sobre um receptor intracelular; (2) uma proteína receptora transmembrana cuja atividade enzimática intracelular é regulada de maneira alostérica por um ligante que se prende a um sítio no domínio extracelular da proteína; (3) um receptor transmembrana que se liga e estimula uma proteína tirosina-cinase; (4) um canal iônico transmembrana com portão de ligante que pode ser induzido a se abrir ou fechar pela ligação a um ligante; e (5) uma proteína do receptor transmembrana que estimula uma proteína transdutora de sinal ligadora de GTP (proteína G), a qual por sua vez modula a produção de um mensageiro secundário intracelular.

Embora os cinco mecanismos estabelecidos não deem conta de todos os sinais químicos transmitidos através das membranas celulares, eles realmente fazem a transdução dos sinais mais importantes explorados em farmacoterapia.

Receptores intracelulares para agentes lipossolúveis

Vários ligantes biológicos são suficientemente lipossolúveis para atravessar a membrana plasmática e agir sobre receptores intracelulares. Uma classe desses ligantes inclui esteroides (corticosteroides, mineralocorticoides, esteroides sexuais, vitamina D) e hormônio tireoidiano, cujos receptores estimulam a transcrição de genes por ligação a sequências específicas de DNA (chamadas de **elementos de resposta**) próximas ao gene cuja expressão deve ser regulada.

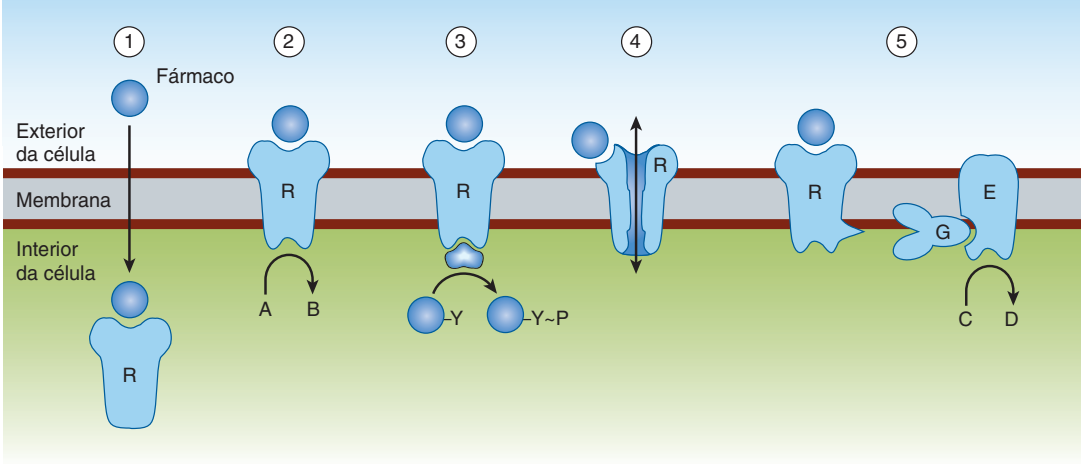


FIGURA 2-5 Mecanismos conhecidos de sinalização transmembrana. **1.** Um sinal químico lipossolúvel atravessa a membrana plasmática e age sobre um receptor intracelular (que pode ser uma enzima ou um regulador de transcrição de genes). **2.** O sinal liga-se ao domínio extracelular de uma proteína transmembrana, dessa maneira acionando uma atividade enzimática de seu domínio citoplasmático. **3.** O sinal liga-se ao domínio extracelular de um receptor transmembrana ligado a uma proteína tirosina-cinase separada, a qual ele ativa. **4.** O sinal liga-se a um canal iônico e regula diretamente sua abertura. **5.** O sinal liga-se a um receptor da superfície celular ligado a uma enzima efetora por uma proteína G. (A, C, substratos; B, D, produtos; R, receptor; G, proteína G; E, efetor [enzima ou canal iônico]; Y, tirosina; P, fosfato.)

booksmedicos.org

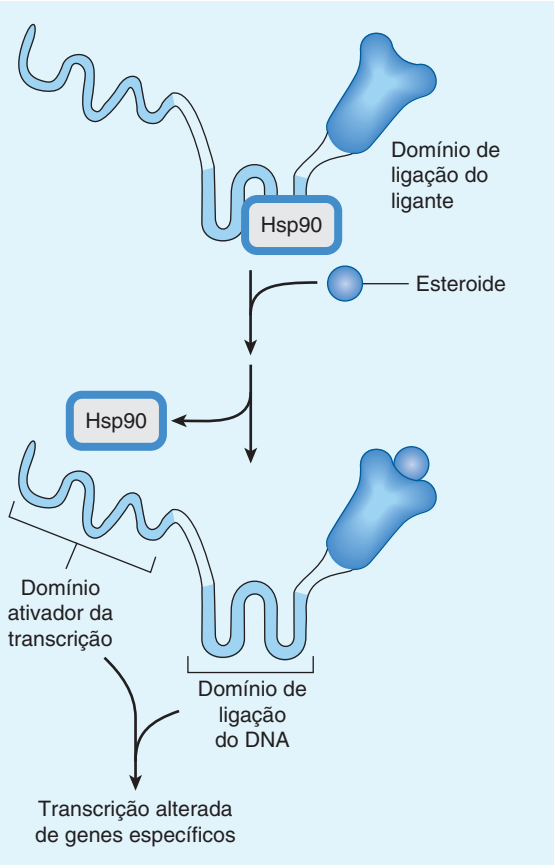


FIGURA 2-6 Mecanismo de ação dos glicocorticoides. O polipeptídeo receptor de glicocorticoide é ilustrado esquematicamente como uma proteína com três domínios distintos. Uma proteína de choque térmico, hsp90, liga-se ao receptor na ausência de hormônio e impede o dobramento para a conformação ativa do receptor. A ligação de um ligante do hormônio (esteroide) causa dissociação do estabilizador hsp90 e permite a conversão para a configuração ativa.

Esses receptores "gene-ativos" pertencem a uma família de proteínas que evoluíram a partir de um precursor comum. A dissecção dos receptores por técnicas de DNA recombinante tem fornecido percepções sobre seu mecanismo molecular. Por exemplo, a ligação de um hormônio glicocorticoide à sua proteína receptora normal alivia uma restrição inibidora sobre a atividade estimuladora de transcrição da proteína. A Figura 2-6 ilustra de forma esquemática o mecanismo molecular de ação dos glicocorticoides: na ausência de hormônio, o receptor liga-se a hsp90, uma proteína que parece impedir o dobramento normal de vários domínios estruturais do receptor. A ligação do hormônio ao domínio de ligação do ligante desencadeia a liberação de hsp90. Isso possibilita que os domínios de ligação de DNA e de ativação de transcrição do receptor se dobrem em suas conformações funcionalmente ativas, de modo que o receptor ativado inicie a transcrição de genes-alvo.

O mecanismo usado por hormônios que atuam pela regulação da expressão de genes tem duas consequências terapêuticas importantes:

1. Todos esses hormônios produzem efeitos depois de um período de defasagem característico de 30 minutos a várias horas – o tempo necessário para a síntese de novas proteínas. Isso significa que não se pode esperar que os hormônios gene-ativos alterem um estado patológico dentro de minutos (p. ex., glicocorticoides não aliviarão de imediato os sintomas da asma brônquica).
2. Os efeitos desses agentes podem persistir por horas ou dias depois que a concentração do agonista tiver sido reduzida a zero. A persistência do efeito deve-se sobretudo à rotatividade relativamente lenta da maioria das enzimas e proteínas, que podem permanecer ativas nas células por horas ou dias depois de sintetizadas. Em consequência, os efeitos benéficos (ou tóxicos) de um hormônio gene-ativo em geral diminuem vagarosamente quando se interrompe sua administração.

Enzimas transmembrana reguladas por ligante, inclusive tirosinas-cinase de receptor

Essa classe de moléculas receptoras medeia as primeiras etapas na sinalização por insulina, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), peptídeo natriurético atrial (ANP), fator de crescimento transformador β (TGF-β) e muitos outros hormônios tróficos. Esses receptores são polipeptídeos, consistindo em um domínio extracelular de ligação de hormônio e um domínio citoplasmático enzimático, que pode ser uma proteína tirosina-cinase, uma serina-cinase ou uma guanililciclase (Figura 2-7). Em todos esses receptores, os dois domínios são conectados por um segmento hidrofóbico do polipeptídeo que atravessa a bicamada lipídica da membrana plasmática.

A via de sinalização do receptor tirosina-cinase começa com a ligação de um ligante, em geral um hormônio polipeptídeo ou fator de crescimento, ao domínio extracelular do receptor. A alteração de conformação do receptor resultante causa a ligação de duas moléculas receptoras uma à outra (dimeriza), o que, por sua vez, junta os domínios da tirosina-cinase, que se tornam enzimaticamente ativos e fosforilam um ao outro, bem como proteínas de sinalização adicionais a jusante. Os receptores ativados catalisam a fosforilação de resíduos de tirosina em diferentes proteínas-alvo de sinalização, permitindo que um só tipo de receptor ativado module vários processos bioquímicos. (Alguns receptores de tirosina-cinase formam complexos oligômeros maiores que dímeros à ativação por ligante, mas o significado farmacológico desses complexos de ordem mais alta é obscuro no presente.)

A insulina, por exemplo, usa uma classe única de receptores para desencadear o aumento da captação de glicose e aminoácidos e para regular o metabolismo do glicogênio e triglicerídeos na célula. A ativação do receptor em células-alvo específicas dirige um programa complexo de eventos celulares, variando desde transporte em membrana alterado de íons e metabólitos a mudanças na expressão de muitos genes.

O uso de inibidores de receptores das tirosinas-cinase tem aumentado em distúrbios neoplásicos, nos quais a sinalização excessiva de fator do crescimento com frequência está envolvida. Alguns desses inibidores são anticorpos monoclonais (p. ex., trastuzumabe, cetuximabe), que se ligam ao domínio extracelular de um receptor particular e interferem na ligação do fator de crescimento. Outros inibidores são produtos químicos de pequenas moléculas capazes de permear membranas (p. ex., gefitinibe, erlotinibe), que inibem a atividade da cinase do receptor no citoplasma.

A intensidade e a duração de ação de EGF, PDGF e outros agentes que atuam por meio de receptor de tirosina-cinase são

booksmedicos.org

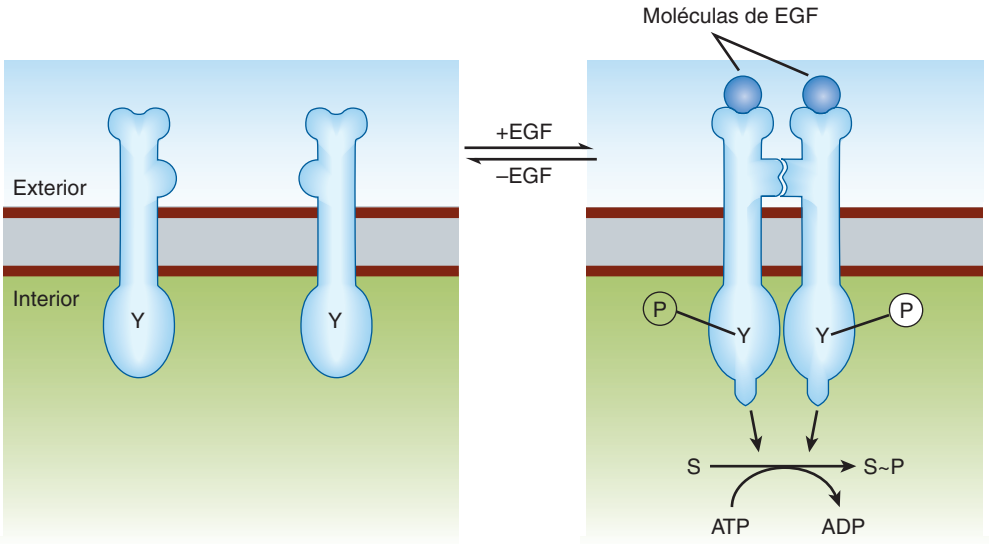


FIGURA 2-7 Mecanismo de ativação do receptor do EGF, um receptor de tirosina-cinase representativo. O polipeptídeo receptor tem domínios extracelulares e citoplasmáticos, ilustrados acima e abaixo da membrana plasmática. Com a ligação de EGF (círculo), o receptor se converte de seu estado monomérico inativo (*esquerda*) para um estado dimérico ativo (*direita*), no qual dois polipeptídeos receptores se ligam de modo não covalente. Os domínios citoplasmáticos se tornam fosforilados (P) sobre resíduos específicos de tirosina (Y), e suas ações enzimáticas são ativadas, catalisando a fosforilação de proteínas do substrato (S).

limitadas por um processo de **regulação para baixo** do receptor. A ligação do ligante costuma induzir à endocitose acelerada de receptores da superfície celular, seguida pela degradação daqueles receptores (e de seus ligantes ligados). Quando esse processo ocorre em uma velocidade mais rápida do que a síntese de novos receptores, o número total de receptores da superfície celular é reduzido (regulado para baixo), e a capacidade de resposta da célula ao ligante, diminuída de modo correspondente. Um exemplo bem compreendido é o do receptor EGF de tirosina-cinase, que sofre endocitose rápida seguida de proteólise em lisossomos depois da ligação com EGF; mutações genéticas que interferem nesse processo causam proliferação celular excessiva induzida pelo fator de crescimento e estão associadas a uma suscetibilidade aumentada a certos tipos de câncer. A endocitose de outros receptores tirosina-cinase, mais notavelmente receptores para fator de crescimento nervoso, serve a uma função muito diferente. Receptores internalizados do fator de crescimento nervoso não se degradam rápido e são translocados em vesículas endocíticas a partir do axônio distal, onde receptores são ativados por fator de crescimento nervoso liberado do tecido inervado para o corpo da célula. No corpo da célula, o sinal do fator de crescimento sofre transdução para fatores de transcrição que regulam a expressão de genes controlando a sobrevida da célula. Esse processo transporta de forma efetiva um sinal crítico de sobrevida do seu sítio de liberação para o de efeito de sinalização, e o faz ao longo de uma distância notavelmente longa (até 1 m em alguns neurônios sensoriais).

Numerosos reguladores de crescimento e diferenciação, inclusive TGF-β, agem sobre outra classe de enzimas receptoras transmembrana que fosforilam resíduos de serina e treonina. O ANP, um regulador importante da volemia e tônus vascular, age como um receptor transmembrana cujo domínio intracelular, uma guanililciclase, gera monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (ver adiante). Receptores em ambos os grupos, como as tirosinas-cinase receptoras, são ativos em suas formas de dímeros.

Receptores de citocinas

Os receptores de citocinas respondem a um grupo heterogêneo de ligantes peptídeos, que incluem hormônio do crescimento, eritropoietina, vários tipos de interferona e outros reguladores de crescimento e diferenciação. Esses receptores usam um mecanismo (Figura 2-8) que se assemelha ao dos receptores de tirosinas-cinase, exceto quanto à atividade de proteína tirosina-cinase, que não é intrínseca à molécula do receptor. Em vez disso, uma proteína tirosina-cinase separada, da família Janus-cinase (JAK), liga-se de forma não covalente ao receptor. Como no caso do receptor EGF, os receptores de citocinas formam dímeros depois que se ligam ao ligante ativador, permitindo que as JAK ligadas se tornem ativadas para fosforilar resíduos de tirosina no receptor. Os resíduos fosforilados de tirosina na superfície citoplasmática do receptor então põem em movimento uma dança complexa de sinalização por ligação a outro grupo de proteínas, denominadas STAT (*signal transducers and activators of transcription* = transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição). As STAT ligadas são fosforiladas pelas JAK, duas moléculas STAT se tornam dímeros (prendendo-se aos fosfatos de tirosina uma da outra), e, finalmente, o dímero STAT/STAT dissocia-se do receptor e dirige-se para o núcleo, onde regula a transcrição de genes específicos.

Canais com portões de ligantes e de voltagem

Muitos dos fármacos mais úteis em medicina clínica agem mimetizando ou bloqueando as ações de ligantes endógenos que regulam o fluxo de íons por meio de canais da membrana plasmática. Os ligantes naturais desses canais incluem acetilcolina, serotonina, GABA e glutamato. Todos esses agentes são transmissores sinápticos.

Cada um desses receptores transmite seu sinal através da membrana plasmática aumentando a condutância transmembrana do íon relevante e, assim, alterando o potencial elétrico

booksmedicos.org

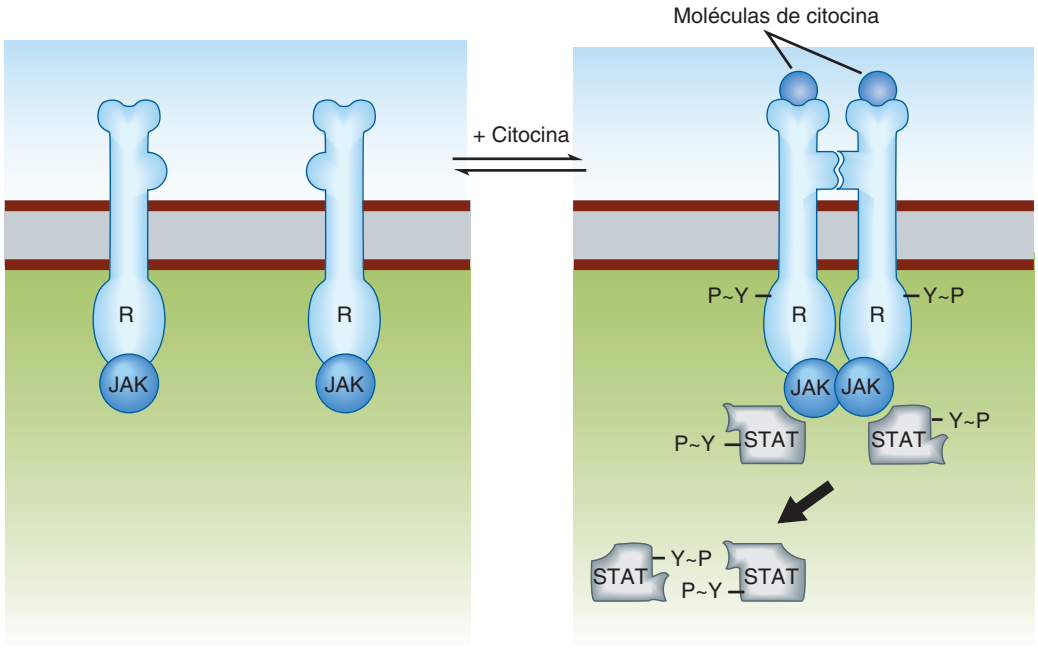


FIGURA 2-8 Os receptores de citocinas, como os de tirosinas-cinase, têm domínios extracelulares e intracelulares e formam dímeros. Entretanto, após ativação por um ligante apropriado, moléculas separadas móveis de proteína tirosina-cinase (JAK) são acionadas, resultando na fosforilação de transdutores de sinais e na ativação de moléculas de transcrição (STAT). Os dímeros de STAT viajam para o núcleo, onde regulam a transcrição.

por meio da membrana. Por exemplo, a acetilcolina causa a abertura do canal iônico no receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), o que permite que o Na^+ flua pelo seu gradiente de concentração para dentro das células, produzindo um potencial excitatório pós-sináptico localizado – uma despolarização.

O nAChR é um dos mais bem caracterizados de todos os receptores da superfície celular de hormônios ou neurotransmissores (Figura 2-9). Uma das formas desse receptor é um pentâmero composto de quatro subunidades diferentes de polipeptídeos (p. ex., duas cadeias α mais uma β, uma γ e uma δ, todas com peso molecular que varia de 43 mil a 50 mil). Esses polipeptídeos, cada um dos quais cruza a bicamada lipídica quatro vezes, formam uma estrutura cilíndrica que tem cerca de 10 nm de diâmetro, mas é impermeável a íons. Quando a acetilcolina liga-se a sítios nas subunidades α, ocorre uma mudança de conformação que resulta na abertura transitória de um canal aquoso central, com aproximadamente 0,5 nm de diâmetro, através do qual íons de sódio penetram do líquido extracelular para a célula.

O tempo decorrido entre a ligação do agonista a um canal com portão controlado por ligante e a resposta celular frequentemente pode ser mensurado em milissegundos. A rapidez desse mecanismo de sinalização é muito importante para a transferência de informações momento a momento por meio das sinapses. Os canais iônicos com canais controlados por ligantes podem ser regulados por múltiplos mecanismos, inclusive fosforilação e endocitose. No sistema nervoso central, esses mecanismos contribuem para a plasticidade sináptica envolvida em aprendizado e memória.

Os canais iônicos com portão controlado por voltagem não ligam neurotransmissores diretamente, mas são controlados por potencial de membrana; esses canais também são alvos importantes de fármacos. Por exemplo, o verapamil inibe os canais de cálcio com portão controlado por voltagem que estão presentes no coração e no músculo liso vascular, produzindo efeitos antiarrítmicos e reduzindo a pressão arterial sem mimetizar ou antagonizar qualquer transmissor endógeno conhecido.

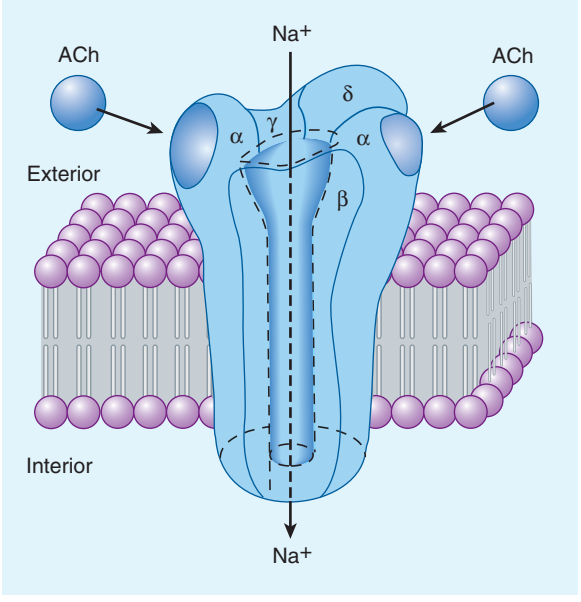


FIGURA 2-9 O receptor nicotínico de acetilcolina (ACh), um canal iônico com portão de ligante. A molécula do receptor é ilustrada como embutida em um pedaço retangular de membrana plasmática, com líquido extracelular acima e citoplasma abaixo. Composto de cinco subunidades (duas α, uma β, uma γ e uma δ), o receptor abre um canal iônico central transmembrana quando ACh se liga a sítios no domínio extracelular de suas subunidades α.

booksmedicos.org

Proteínas G e segundos mensageiros

Muitos ligantes extracelulares agem aumentando as concentrações intracelulares de segundos mensageiros como **3′,5′ monofosfato de adenosina cíclico** (**AMPc**), **íon cálcio**, ou os **fosfoinositídeos** (descritos adiante). Na maioria dos casos, usam um sistema de sinalização transmembrana com três componentes separados. Em primeiro lugar, o ligante extracelular é detectado seletivamente por um receptor da superfície celular. O receptor por sua vez desencadeia a ativação de uma proteína que liga GTP (**proteína G**) localizada na face citoplasmática da membrana plasmática. A proteína G ativada, então, muda a atividade de um elemento efetor, em geral uma enzima ou canal iônico. Esse elemento modifica a concentração do mensageiro secundário intracelular. Para a AMPc, a enzima efetora é a adenililciclase, uma proteína de membrana que converte trifosfato de adenosina (ATP) intracelular em AMPc. A proteína G correspondente, G_s, estimula a adenililciclase depois de ser ativada por hormônios e neurotransmissores que atuam por meio de receptores específicos acoplados a G_s. Há muitos exemplos desses receptores, inclusive β-adrenoceptores, receptores de glucagon, receptores de tireotrofina e certos subtipos de receptores de dopamina e serotonina.

A proteína G_s e outras proteínas G ativam seus efetores a jusante quando ligadas por GTP, e também têm a capacidade de hidrolisar GTP (Figura 2-10); essa reação de hidrólise inativa a proteína G, mas pode ocorrer em uma velocidade relativamente lenta, ampliando de forma efetiva o sinal transduzido, por possibilitar que a proteína G ativada (ligada a GTP) tenha uma meia-vida mais longa na célula do que o próprio receptor ativado. Por exemplo, um neurotransmissor como a norepinefrina pode encontrar seu receptor de membrana por apenas poucos milissegundos. Quando o encontro gera uma molécula G_s ligada a GTP, entretanto, a duração da ativação de adenililciclase depende da longevidade da ligação de GTP a G_s, e não da afinidade do receptor por norepinefrina. De fato, como outras proteínas G, a G_s ligada a GTP pode permanecer ativa por dezenas de segundos,

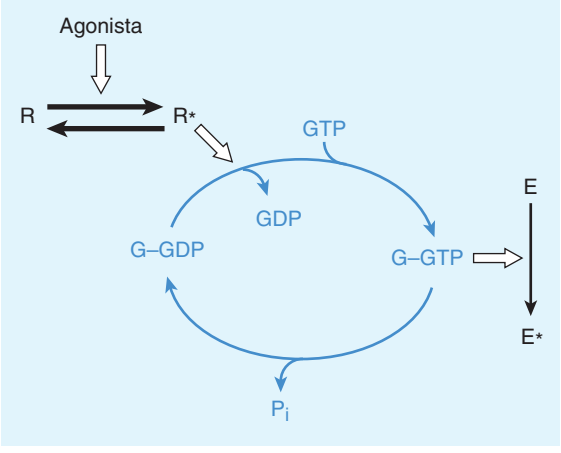


FIGURA 2-10 O ciclo de ativação-inativação de proteínas G dependentes de nucleotídeo de guanina. O agonista ativa o receptor (R→R*), o qual promove liberação de GDP da proteína G (G), possibilitando a entrada de GTP no sítio de ligação do nucleotídeo. Em seu estado de ligação a GTP (GGTP), a proteína G regula a atividade de uma enzima ou canal iônico efetor (E→E*). O sinal é terminado por hidrólise de GTP, seguida pelo retorno do sistema ao estado basal não estimulado. As setas abertas denotam efeitos reguladores. (P_i, fosfato inorgânico.)

amplificando muito o sinal original. Esse mecanismo também ajuda a explicar como a sinalização por proteínas G produz o fenômeno dos receptores de reserva. A família das proteínas G contém várias subfamílias funcionalmente diversas (Tabela 2-1), cada uma das quais medeia efeitos de um conjunto particular de receptores para um grupo distinto de efetores. Note que um ligante endógeno (p. ex., norepinefrina, acetilcolina, serotonina e muitos outros não listados na Tabela 2-1) pode se ligar e estimular receptores que se acoplam a diferentes subgrupos de proteínas G. A promiscuidade aparente de um ligante permite que ele provoque respostas dependentes de proteína G diferentes em diversas células. Por exemplo, o corpo responde ao perigo usando catecolaminas (norepinefrina e epinefrina), tanto para aumentar a frequência cardíaca como para induzir a constrição de vasos sanguíneos na pele, atuando sobre β-adrenoceptores acoplados a G_s e α-adrenoceptores acoplados a G_q, respectivamente. A promiscuidade de ligantes também oferece oportunidades no desenvolvimento de fármacos (ver "Classes de receptores e desenvolvimento de fármacos" a seguir).

Os receptores que sinalizam por meio de proteínas G frequentemente são chamados de receptores acoplados a proteína G **(GPCR)**. Os GPCR compõem a maior família de receptores e também são chamados de receptores "sete-transmembrana" ou receptores "tipo serpentina", porque a cadeia de polipeptídeos do receptor "serpenteia" através da membrana plasmática sete vezes (Figura 2-11). Os receptores para aminas adrenérgicas, serotonina, acetilcolina (muscarínicos, mas não nicotínicos), muitos hormônios peptídeos, odorantes e até mesmo receptores visuais (nas células dos bastonetes e cones da retina) pertencem à família GPCR. Todos derivaram de um precursor evolutivo comum. Uns poucos GPCR (p. ex., receptores de glutamato $GABA_B$ e metabotrópicos) precisam de um agrupamento estável em *homodímeros* (complexos de dois polipeptídeos receptores idênticos) ou *heterodímeros* (complexos de isoformas diferentes) para atividade funcional. Contudo, em contraste com os receptores de tirosina-cinase e de citocinas, pensa-se que a maioria dos GPCR é capaz de funcionar como monômeros.

GPCR podem se prender a agonistas de várias maneiras, mas todas elas parecem transduzir sinais através da membrana plasmática de modo semelhante. A ligação de agonistas (p. ex., uma catecolamina ou acetilcolina, esquematizada na Figura 2-11) estabiliza um estado de conformação do receptor em que as extremidades citoplasmáticas das hélices transmembrana se afastam cerca de 1 nm em relação à conformação inativa, abrindo uma cavidade na superfície citoplasmática do receptor que prende uma superfície reguladora crítica da proteína G. Isso reduz a afinidade do nucleotídeo pela proteína G, possibilitando que GDP se dissocie e GTP o substitua (isso acontece porque GTP normalmente está presente no citoplasma em concentração muito mais alta que GDP). A forma ligada a GTP da proteína G, então, se dissocia do receptor e pode engajar mediadores a jusante. Assim, o acoplamento GPCR-proteína G envolve mudança de conformação coordenada em ambas as proteínas, permitindo que a ligação de agonista ao receptor "dirija" efetivamente uma reação de permuta de nucleotídeos que "troca" a proteína G de sua forma inativa (ligada a GDP) para ativa (ligada a GTP) (Figura 2-11).

Regulação de receptores

As respostas mediadas por proteínas G a fármacos e agonistas hormonais frequentemente se atenuam com o tempo (Figura

booksmedicos.org

TABELA 2-1 Proteínas G e seus receptores e efetores

Proteína G	Receptores	Efetor/via de sinalização
G_s	Aminas β–adrenérgicas, histamina, serotonina, glucagon, e muitos outros hormônios	↑Adenililciclase →↑AMPc
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3}	Aminas α_2-adrenérgicas, acetilcolina (muscarínico), opioides, serotonina e muitos outros	Vários, inclusive: ↓Adenililciclase →↑AMPc Canais de K^+ cardíacos abertos →↓ frequência cardíaca
G_{olf}	Odorantes (epitélio olfatório)	↑Adenililciclase →↑AMPc
G_o	Neurotransmissores no cérebro (ainda não identificados especificamente)	Ainda obscuro
G_q	Acetilcolina (muscarínico), bombesina, serotonina (5-HT_2), e muitos outros	↑ Fosfolipase C →↑, IP_3, diacilglicerol, Ca^{2+} citoplasmático
G_{t1}, G_{t2}	Fótons (rodopsina e opsinas de cores nas células dos bastonetes e cones da retina)	↑ GMPc fosfodiesterase →↓GMPc (fototransdução)

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; IP_3, trifosfato 1,4,5 de inositol.

2-11A). Após alcançar um alto nível inicial, a resposta (p. ex., acúmulo celular de AMPc, influxo de Na^+, contratilidade, etc.) diminui ao longo de segundos ou minutos, mesmo na presença continuada do agonista. Essa "**dessensibilização**" costuma ser rapidamente reversível; uma segunda exposição ao agonista, se feita poucos minutos depois do término da primeira exposição, resulta em uma resposta semelhante à inicial.

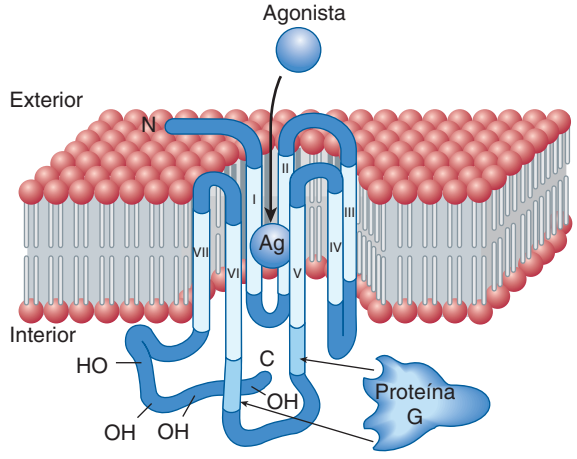


FIGURA 2-11 Topologia transmembrana de um GPCR "tipo serpentina" típico. O terminal amina (N) do receptor é extracelular (acima do plano da membrana), e seu terminal carboxila (C) intracelular, com a cadeia de polipeptídeos "serpenteando" através da membrana sete vezes. Os segmentos hidrofóbicos transmembrana (cor clara) são designados por algarismos romanos (I-VII). O agonista (Ag) aproxima-se do receptor a partir do líquido extracelular e se liga a um sítio circundado pelas regiões transmembrana da proteína receptora. A proteína G interage com regiões citoplasmáticas do receptor, especialmente em volta da terceira alça citoplasmática conectando as regiões transmembrana V e VI. O movimento lateral dessas hélices durante a ativação expõe uma superfície citoplasmática do receptor afora isso enterrada que promove a troca de nucleotídeo de guanina na proteína G e dessa forma a ativa, como discutido no texto. A cauda terminal citoplasmática do receptor contém inúmeros resíduos de serina e treonina, cujos grupos hidroxila (-OH) podem ser fosforilados. Essa fosforilação está associada à diminuição do acoplamento receptor-proteína G, e pode promover endocitose do receptor.

Muitos GPCR são regulados por fosforilação, como ilustrado pela dessensibilização rápida do β-adrenoceptor. A alteração de conformação do receptor induzida pelo agonista faz ele se ligar, ativar e servir como substrato para uma família de cinases receptoras específicas, chamadas de cinases receptoras acopladas à proteína G (GRK). A GRK ativada, então, realiza a fosforilação de resíduos de serina na cauda terminal carboxila do receptor (Figura 2-12, painel B). A presença de fosfosserinas aumenta a afinidade do receptor para se ligar a uma terceira proteína, a β-arrestina. A ligação da β-arrestina a alças citoplasmáticas do receptor diminui a capacidade dele de interagir com G_s, reduzindo assim a resposta ao agonista (p. ex., estimulação de adenililciclase). Com a remoção do agonista, termina a ativação de GRK, e o processo de dessensibilização pode ser revertido por fosfatases celulares.

Para β-adrenoceptores, e muitos outros GPCR, a ligação com β-arrestina também acelera a endocitose de receptores a partir da membrana plasmática. A endocitose de receptores promove sua desfosforilação por uma fosfatase receptora que está presente em alta concentração nas membranas de endossomos, e os receptores retornam à membrana plasmática. Isso ajuda a explicar a capacidade das células de recuperar o poder de resposta à sinalização mediada por receptores de maneira muito eficiente, depois da dessensibilização induzida por agonista. Vários GPCR – inclusive β-adrenoceptores se ativados persistentemente – em vez disso trafegam para lisossomos e são degradados. Esse processo atenua de forma efetiva (em vez de restabelecer) a capacidade de resposta celular, de modo similar ao processo de regulação para baixo descrito anteriormente para o receptor do EGF. Assim, a depender do receptor em particular e da duração da ativação, a endocitose pode regular com flexibilidade os efeitos de fármacos ou agonistas endógenos (Figura 2-12B).

Segundos mensageiros bem estabelecidos

A. Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)

Agindo como um segundo mensageiro intracelular, o AMPc medeia respostas hormonais, como a mobilização de energia armazenada (a quebra de carboidratos no fígado, ou de triglicerídeos em adipócitos, estimulada por catecolaminas β-adrenomiméticas), a conservação de água pelo rim (mediada pela vasopressina), a homeostase do Ca^{2+} (regulada pelo paratormônio) e

booksmedicos.org

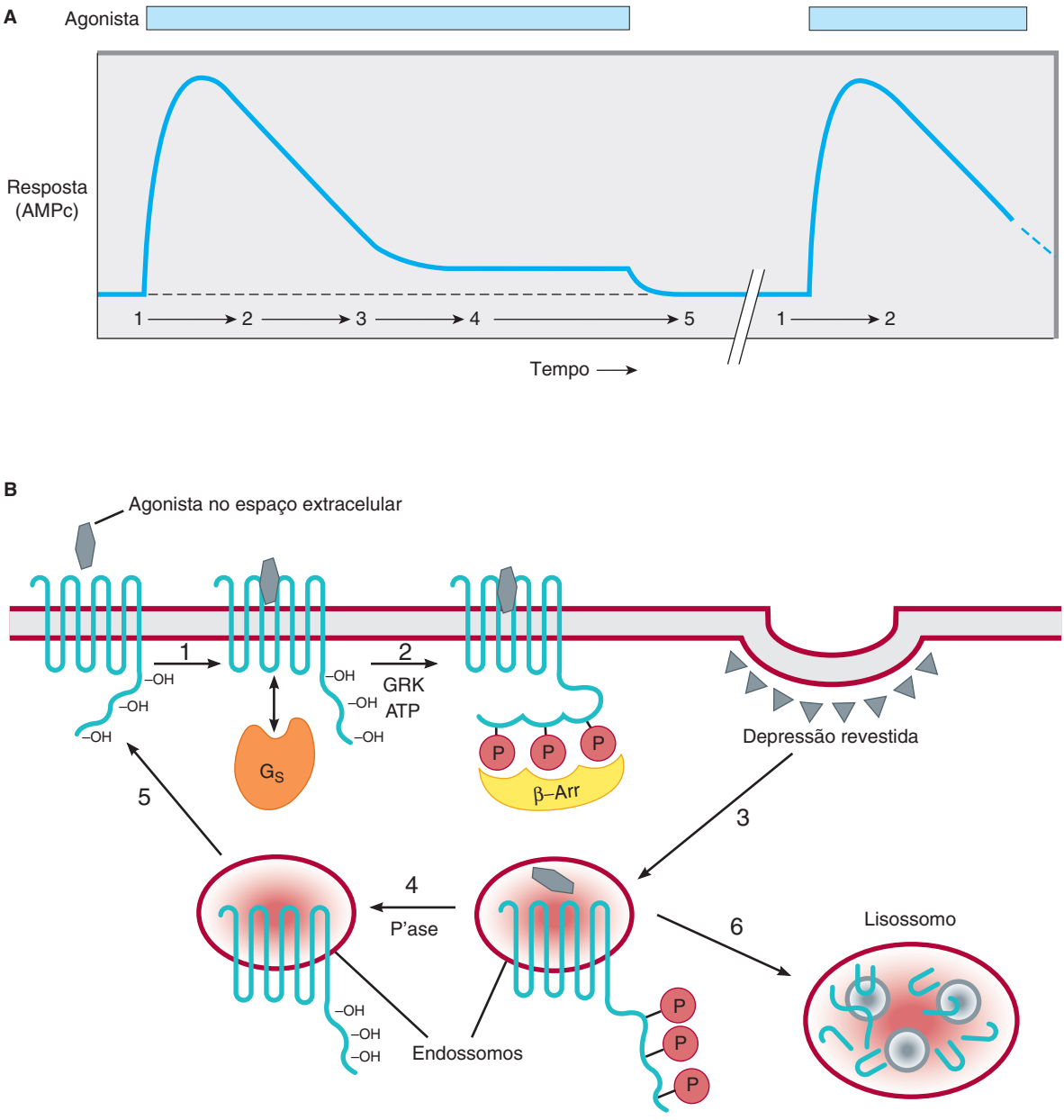


FIGURA 2-12 Rápida dessensibilização, ressensibilização e regulação para baixo de β-adrenoceptores. **A.** Resposta a um agonista β-adrenoceptor (ordenada) *versus* tempo (abscissa). (Os números se referem às fases da função do receptor em B.) A exposição de células ao agonista (indicada pela barra de cor clara) produz uma resposta de AMPc. Uma resposta de AMPc reduzida é observada na presença continuada do agonista; essa "dessensibilização" normalmente ocorre em poucos minutos. Se o agonista é removido depois de pouco tempo (em geral, alguns a dezenas de minutos, indicado pela linha interrompida na abscissa), as células recuperam a capacidade total de resposta a uma adição subsequente de agonista (segunda barra de cor clara). Essa "ressensibilização" deixa de ocorrer, ou ocorre de forma incompleta, se as células são expostas ao agonista repetidamente ou por um período de tempo mais longo. **B.** A ligação do agonista a receptores inicia a sinalização pela promoção da interação do receptor com proteínas G (G_s) localizadas no citoplasma (etapa 1 do diagrama). Os receptores ativados pelo agonista são fosforilados por uma cinase receptora acoplada à proteína G (GRK), impedindo a interação do receptor com G_s e promovendo a ligação de uma proteína diferente, β-arrestina (β-Arr), ao receptor (etapa 2). O complexo receptor-arrestina liga-se a covas revestidas, promovendo a internalização do receptor (etapa 3). A dissociação do agonista de receptores internalizados reduz a afinidade da ligação β-Arr, possibilitando a desfosforilação de receptores por uma fosfatase (P'ase, etapa 4) e o retorno de receptores à membrana plasmática (etapa 5); juntos, esses eventos resultam em ressensibilização eficiente da capacidade de resposta celular. A exposição repetida ou prolongada de células ao agonista favorece o transporte de receptores internalizados para lisossomos (etapa 6), promovendo a regulação para baixo do receptor em vez da ressensibilização.

booksmedicos.org

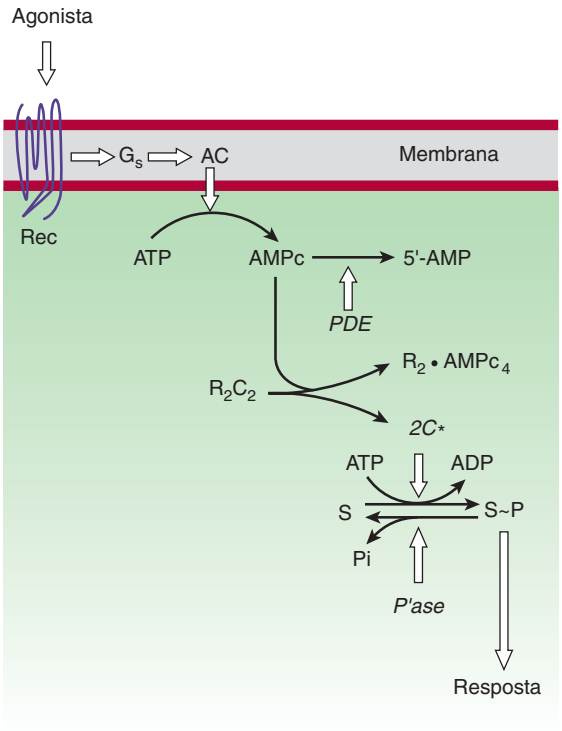


FIGURA 2-13 A via do AMPc segundo mensageiro. Proteínas-chave incluem receptores hormonais (Rec), uma proteína G estimuladora (G_s), adenililciclase (AC) catalítica, fosfodiesterases (PDE) que hidrolisam AMPc, cinases dependentes de AMPc, subunidades reguladoras (R) e catalíticas (C), substratos de proteína (S) das cinases e fosfatases (P'ase), que removem fosfatos das proteínas do substrato. As setas abertas denotam efeitos reguladores.

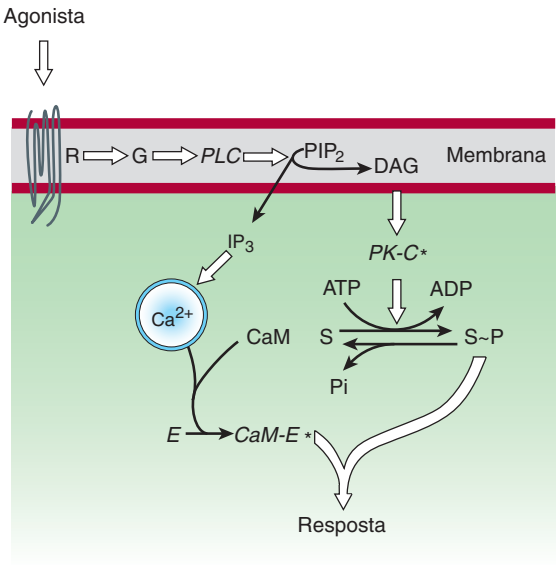


FIGURA 2-14 A via de sinalização Ca^{2+}-fosfoinositídeo. Proteínas-chave incluem receptores hormonais (R), uma proteína G (G), uma fosfolipase C fosfoinositídeo-específica (PLC), substratos da cinase de proteína-cinase C (S), calmodulina (CaM) e enzimas que ligam calmodulina (E), inclusive cinases, fosfodiesterases, etc. (PIP_2, bifosfato de fosfatidilinositol-4,5; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol. (O asterisco denota estado ativado. As setas abertas denotam efeitos reguladores.)

o aumento da frequência e força contrátil do músculo cardíaco (catecolaminas β-adrenomiméticas). O AMPc também regula a produção de esteroides suprarrenais e sexuais (em resposta à corticotrofina ou ao hormônio folículo-estimulante), o relaxamento de músculos lisos e muitos outros processos endócrinos e neurais.

O AMPc exerce a maioria de seus efeitos por estimulação de proteínas-cinase dependentes de AMPc (Figura 2-13). Essas cinases são compostas de um dímero regulador R, que liga AMPc e duas cadeias catalíticas (C). Quando o AMPc se liga ao dímero R, cadeias C ativas são liberadas para se difundir no citoplasma e no núcleo, onde transferem fosfato do ATP para proteínas de substrato apropriadas, frequentemente enzimas. A especificidade dos efeitos reguladores do AMPc reside nos substratos proteicos distintos das cinases, expressos em células diferentes. Por exemplo, o fígado é rico em fosforilase cinase e glicogênio sintetase, enzimas cuja regulação recíproca por fosforilação dependente de AMPc governam o armazenamento e a liberação de carboidratos.

Quando o estímulo hormonal cessa, as ações intracelulares do AMPc são terminadas por uma série elaborada de enzimas. A fosforilação estimulada por AMPc de substratos de enzimas é revertida rapidamente por um grupo distinto de fosfatases específicas e inespecíficas. O próprio AMPc é degradado a 5′-AMP por várias fosfodiesterases de nucleotídeo cíclicas (PDE; Figura 2-13). A milrinona, inibidor seletivo de fosfodiesterases tipo 3 que são expressas em células musculares cardíacas, tem sido usada como agente adjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca aguda. A inibição competitiva da degeneração do AMPc é uma maneira de a cafeína, a teofilina e outras metilxantinas produzirem efeitos (ver Capítulo 20).

B. Fosfoinositídeos e cálcio

Outro sistema bem estudado de mensageiros secundários envolve a estimulação hormonal da hidrólise de fosfoinositídeos (Figura 2-14). Alguns dos hormônios, neurotransmissores e fatores de crescimento que desencadeiam essa via se ligam a receptores presos a proteínas G, ao passo que outros se ligam a tirosinas-cinase receptoras. Em todos os casos, a etapa crucial é a estimulação de uma enzima da membrana, a fosfolipase C (PLC), que parte um componente fosfolipídico menor da membrana plasmática, bifosfato de fosfatidilinositol-4,5 (PIP_2), em dois segundos mensageiros, **diacilglicerol** (**DAG**) e **trifosfato de inositol 1,4,5** (**IP_3** ou **$InsP_3$**). O diacilglicerol é confinado à membrana, onde ele ativa uma proteína-cinase sensível a fosfolipídeos e cálcio, denominada proteína-cinase C. IP_3 é hidrossolúvel e se difunde pelo citoplasma para desencadear a liberação de Ca^{2+} por ligação a canais de cálcio com portões de ligante, nas membranas limitantes das vesículas de armazenamento internas. A concentração citoplasmática elevada de Ca^{2+} resultante da abertura desses canais promovida por IP_3, favorece a ligação de Ca^{2+} à proteína ligadora de cálcio calmodulina, que regula a atividade de outras enzimas, inclusive proteínas-cinase dependentes de cálcio.

Com seus múltiplos segundos mensageiros e proteínas-cinase, a via de sinalização de fosfoinositídeos é muito mais complexa que a via AMPc. Por exemplo, tipos diferentes de células podem conter uma ou mais cinases especializadas dependentes de cálcio e de calmodulina com especificidade de substrato

booksmedicos.org

limitada (p. ex., cinase miosina de cadeia leve) em adição a uma cinase geral dependente de cálcio e de calmodulina capaz de fosforilar uma ampla variedade de substratos proteicos. Além disso, pelo menos nove tipos estruturalmente distintos de proteína-cinase C já foram identificadas.

Como no sistema AMPc, múltiplos mecanismos abafam ou interrompem a sinalização por essa via. O IP_3 é inativado por desfosforilação; o diacilglicerol é fosforilado para gerar ácido fosfatídico e então convertido de volta a fosfolipídeos, ou perde a diacila para gerar ácido araquidônico; o Ca^{2+} é removido ativamente do citoplasma por bombas de Ca^{2+}.

Esses e outros elementos não receptores da via de sinalização cálcio-fosfoinositídeo são de importância considerável em farmacoterapia. Por exemplo, o íon de lítio, usado no tratamento do transtorno bipolar (maníaco-depressivo), afeta o metabolismo celular de fosfoinositídeos (ver Capítulo 29).

C. Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)

Ao contrário do AMPc, portador ubíquo e versátil de diversas mensagens, o GMPc estabeleceu funções de sinalização em somente poucos tipos de células. Na mucosa intestinal e no músculo liso vascular, o mecanismo de transdução de sinais baseado em GMPc é um análogo próximo do mecanismo de sinalização mediado por AMPc. Ligantes detectados por receptores da superfície celular estimulam a guanililciclase ligada à membrana a produzir GMPc, e o GMPc atua estimulando proteínas-cinase dependentes de GMPc. As ações do GMPc nessas células são terminadas por degradação enzimática do nucleotídeo cíclico e por desfosforilação dos substratos de cinase.

A concentração aumentada de GMPc causa relaxamento do músculo liso vascular por um mecanismo mediado por cinases, que resulta em desfosforilação das cadeias leves de miosina (ver Figura 12-2). Nessas células musculares lisas, a síntese de GMPc pode ser elevada por dois mecanismos de sinalização transmembrana, utilizando duas guanililciclases diferentes. O peptídeo natriurético atrial (ANP), hormônio peptídeo veiculado pelo sangue, estimula um receptor transmembrana por ligação a seu domínio extracelular, ativando dessa forma a ação da guanililciclase que reside no domínio intracelular do receptor. O outro mecanismo medeia respostas ao óxido nítrico (NO; ver Capítulo 19), gerado em células endoteliais vasculares em resposta a agentes vasodilatadores naturais, como acetilcolina e histamina. Depois de entrar na célula-alvo, o óxido nítrico se liga e ativa uma guanililciclase citoplasmática (ver Figura 19-2). Vários fármacos vasodilatadores úteis, como nitroglicerina e nitroprusseto de sódio, usados no tratamento de isquemia cardíaca e hipertensão aguda, agem pela geração ou pelo mimetismo de óxido nítrico. Outros fármacos produzem vasodilatação pela inibição de fosfodiesterases específicas, assim interferindo na quebra metabólica de GMPc. Um desses fármacos é a sildenafila, usada no tratamento de disfunção erétil e hipertensão pulmonar (ver Capítulo 12).

Interação entre mecanismos de sinalização

As vias de sinalização de cálcio-fosfoinositídeo e AMPc se opõem uma à outra em algumas células e são complementares em outras. Por exemplo, agentes vasopressores que contraem músculos lisos agem por mobilização de Ca^{2+} mediada por IP_3, ao passo que agentes relaxantes de músculos lisos com frequência atuam por elevação de AMPc. Em contraste, segundos mensageiros de AMPc e fosfoinositídeo atuam juntos para estimular a liberação de glicose do fígado.

Fosforilação: um tema comum

Quase toda a sinalização por segundos mensageiros envolve fosforilação reversível, que desempenha duas funções principais na sinalização: ampliação e regulação flexível. Na **ampliação**, assim como GTP ligado a uma proteína G, a ligação de um grupo fosforila a um resíduo de serina, treonina ou tirosina amplifica poderosamente o sinal regulador inicial pelo registro de uma memória molecular de que a via foi ativada. A desfosforilação apaga a memória, levando um tempo mais longo para fazê-lo do que o necessário à dissociação de um ligante alostérico. Na **regulação flexível**, especificidades diferentes de substratos das múltiplas proteínas-cinase reguladas por segundos mensageiros fornecem pontos de ramificação em vias de sinalização, que podem ser regulados independentemente. Dessa forma, AMPc, Ca^{2+} ou outros segundos mensageiros podem usar a presença ou a ausência de cinases ou substratos de cinases particulares para produzir efeitos bastante diferentes em tipos distintos de células. Os inibidores de proteínas-cinase têm grande potencial como agentes terapêuticos, em particular para doenças neoplásicas. O trastuzumabe, anticorpo que antagoniza a sinalização por receptor de fator de crescimento (discutida anteriormente), é um agente terapêutico útil para o câncer de mama. Outro exemplo dessa abordagem geral é o imatinibe, inibidor de molécula pequena da tirosina-cinase citoplasmática Abl, ativado por vias de sinalização de fator de crescimento. O imatinibe é efetivo no tratamento de leucemia mielógena crônica, causada por um evento de translocação cromossômica que produz fusão proteica ativa Bcr/Abl em células hematopoiéticas.

CLASSES DE RECEPTORES E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Costuma-se inferir a existência de um receptor de fármaco específico a partir do estudo da **relação estrutura-atividade** de um grupo de congêneres estruturalmente semelhantes do fármaco que mimetiza ou antagoniza seus efeitos. Assim, se uma série de agonistas correlatos exibe potências relativas idênticas na produção de dois efeitos distintos, é provável que os dois efeitos sejam mediados por moléculas de receptor similares ou idênticas. Além disso, se receptores idênticos medeiam ambos os efeitos, um antagonista competitivo inibirá ambas as respostas com a mesma K_i; um segundo antagonista competitivo inibirá ambas as respostas com sua própria K_i característica. Dessa forma, estudos da relação entre estrutura e atividade de uma série de agonistas e antagonistas identificam uma espécie de receptor que medeia um conjunto de respostas farmacológicas.

Exatamente o mesmo procedimento experimental pode mostrar que os efeitos observados de um fármaco são mediados por receptores *diferentes*. Nesse caso, os efeitos mediados por receptores diferentes exibem diferentes ordens de potência entre agonistas e valores de K_i distintos para cada antagonista competitivo.

Em todas as observações científicas, é possível ver que a evolução tem criado muitos receptores diferentes, que funcionam para mediar respostas a qualquer sinal químico individual. Em alguns casos, o mesmo produto químico age sobre classes estruturais de receptores completamente diferentes. Por exemplo, a acetilcolina usa canais iônicos com portões de ligantes (AChR nicotínicos) para iniciar um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) rápido (em milissegundos) em

booksmedicos.org

neurônios pós-ganglionares. A acetilcolina também ativa uma classe separada de receptores acoplados à proteína G (AChR muscarínicos), que medeiam efeitos moduladores mais lentos (segundos a minutos) sobre os mesmos neurônios. Além disso, cada classe estrutural em geral inclui múltiplos subtipos de receptores, muitas vezes com propriedades de sinalização ou reguladoras significativamente diferentes. Por exemplo, várias aminas biogênicas (p. ex., norepinefrina, acetilcolina e serotonina) ativam mais de um receptor, cada um dos quais pode ativar uma proteína G diferente, conforme descrito anteriormente (ver também Tabela 2-1). A existência de muitas classes e subtipos de receptores para o mesmo ligante endógeno tem criado oportunidades importantes para o desenvolvimento de fármacos. Por exemplo, o propranolol, um antagonista seletivo de β-adrenoceptores, é capaz de reduzir uma frequência cardíaca acelerada sem impedir o sistema nervoso simpático de causar vasoconstrição, um efeito mediado por receptores α_1.

Pode-se aplicar o princípio da seletividade de fármacos até mesmo a receptores estruturalmente idênticos em células diferentes, como receptores de esteroides, por exemplo estrogênio (Figura 2-6). Tipos de células diferentes expressam proteínas acessórias diferentes, que interagem com receptores de esteroides e mudam os efeitos funcionais da interação fármaco-receptor. Por exemplo, o tamoxifeno atua como *antagonista* sobre receptores de estrogênio expressos no tecido mamário, mas como *agonista* sobre receptores de estrogênio nos ossos. Consequentemente, o tamoxifeno é útil não só no tratamento e na profilaxia do câncer de mama, mas também na prevenção da osteoporose, por aumentar a densidade óssea (ver Capítulos 40 e 42). Entretanto, o tamoxifeno também cria complicações em mulheres pós-menopausa, por exercer uma ação agonista no útero, estimulando a proliferação de células do endométrio.

O desenvolvimento de novos fármacos não está confinado a agentes que atuam sobre receptores de sinais químicos extracelulares. De modo crescente, os químicos farmacêuticos estão determinando se elementos de vias de sinalização distais aos receptores também servem como alvos de fármacos seletivos e úteis. Já foram abordados fármacos que agem sobre fosfodiesterase e algumas cinases intracelulares. Atualmente, há vários inibidores de cinase adicionais em ensaios clínicos, bem como esforços pré-clínicos direcionados ao desenvolvimento de inibidores de proteínas G.

RELAÇÃO ENTRE DOSE DO FÁRMACO E RESPOSTA CLÍNICA

Neste capítulo, estão sendo vistos receptores como moléculas e mostrado como eles podem explicar quantitativamente a relação entre dose ou concentração de um fármaco e respostas farmacológicas, pelo menos em um sistema idealizado. Quando defrontado com um paciente que precisa de tratamento, aquele que prescreve precisa escolher entre uma variedade de fármacos possíveis e delinear um esquema de dosagem que tenha probabilidade de benefício máximo e toxicidade mínima. Para tomar decisões terapêuticas racionais, quem prescreve deve compreender como ocorrem as interações fármaco-receptor e as relações entre dose e resposta nos pacientes, a natureza e as causas de variação da resposta farmacológica, e as implicações clínicas da seletividade de ação dos fármacos.

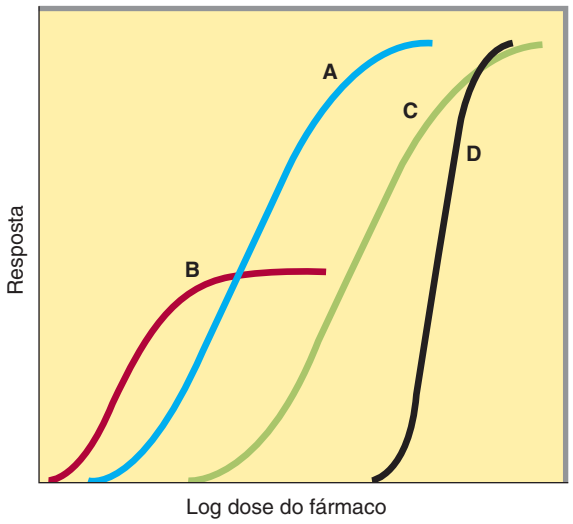


FIGURA 2-15 Curvas graduadas de dose-resposta para quatro fármacos, ilustrando potências farmacológicas e eficácias máximas diferentes. (Ver texto.)

Dose e resposta em pacientes

A. Relações graduadas dose-resposta

Para escolher entre fármacos e determinar as doses apropriadas daquele escolhido, quem prescreve deve saber a **potência farmacológica** relativa e a **eficácia máxima** dos fármacos em relação ao efeito terapêutico desejado. Esses dois termos importantes, com frequência confusos para estudantes e médicos, são explicados na Figura 2-15, a qual ilustra curvas graduadas de dose-resposta que relacionam a dose de quatro fármacos diferentes à magnitude de um dado efeito terapêutico.

1. Potência – Diz-se que os fármacos A e B são mais potentes que os fármacos C e D por causa das posições relativas de suas curvas de dose-resposta ao longo do **eixo de dose** da Figura 2-15. Potência refere-se à concentração (EC_{50}) ou dose (ED_{50}) de um fármaco necessária para produzir 50% do seu efeito máximo. Assim, a potência farmacológica do fármaco A na Figura 2-15 é menor do que a do fármaco B, um agonista parcial, porque a EC_{50} de A é maior do que a EC_{50} de B. A potência de um fármaco depende, em parte, da afinidade (K_d) de receptores para se ligarem a ele, e em parte da eficiência com que a interação fármaco-receptor está acoplada à resposta. Algumas doses do fármaco A produzem efeitos maiores do que qualquer dose do fármaco B, apesar de o segundo ser descrito como farmacologicamente mais potente. Isso ocorre porque o fármaco A tem uma eficácia máxima maior (como descrito adiante).

Para propósitos terapêuticos, a potência de um fármaco deve ser declarada em unidades de dosagem, geralmente em termos de um ponto final terapêutico em particular (p. ex., 50 mg, para sedação leve; 1 mcg/kg/min, para um aumento da frequência cardíaca de 25 bpm). A potência relativa, a razão de doses igualmente efetivas (0,2, 10, etc.) pode ser usada na comparação de um fármaco com outro.

2. Eficácia máxima – Esse parâmetro reflete o limite da relação dose-resposta no **eixo de resposta**. Os fármacos A, C e D na Figura 2-15 têm eficácia máxima igual, e todos têm eficácia máxima maior que o fármaco B. A eficácia máxima (às

booksmedicos.org

vezes designada simplesmente como eficácia) de um fármaco obviamente é determinante para a tomada de decisões clínicas, quando necessária uma grande resposta. É definida pelo modo de interagir do fármaco com receptores (como com agonistas parciais*) ou por características do sistema receptor-efetor envolvido.

Assim, diuréticos que atuam em uma porção do néfron podem produzir excreção de líquido e eletrólitos muito maior do que diuréticos que agem em outra parte. Além disso, a eficácia prática de um fármaco para se conseguir um ponto final terapêutico (p. ex., aumento da contratilidade cardíaca) pode ser limitada pela sua propensão a causar um efeito tóxico (p. ex., arritmia cardíaca fatal), mesmo que o fármaco pudesse, afora isso, produzir um efeito terapêutico maior.

B. Forma das curvas dose-resposta

Embora as respostas ilustradas nas curvas A, B e C da Figura 2-15 se aproximem do formato de uma relação simples de Michaelis-Menten (transformada em um gráfico logarítmico), algumas respostas clínicas não o fazem. Curvas de dose-resposta muito íngremes (p. ex., curva D) podem ter consequências clínicas importantes se a porção superior da curva representar uma extensão indesejável da resposta (p. ex., coma causado por um sedativo-hipnótico). Curvas dose-resposta íngremes em pacientes podem resultar de interações cooperativas de várias ações diferentes de um fármaco (p. ex., efeitos sobre cérebro, coração e vasos periféricos, todos contribuindo para baixar a pressão sanguínea).

C. Curvas quantais de dose-efeito

Curvas de dose-resposta graduadas do tipo descrito anteriormente têm certas limitações em sua aplicação à tomada de decisão clínica. Por exemplo, essas curvas podem ser impossíveis de construir se a resposta farmacológica for um evento de um ou de outro tipo (quantal), como prevenção de convulsões, arritmia ou morte. Além disso, a relevância clínica da relação dose-resposta quantitativa em um só paciente, não importa quão precisamente definida, pode ser limitada em aplicação a outros pacientes, devido ao grande potencial de variabilidade entre indivíduos quanto à gravidade de doenças e resposta a fármacos.

Algumas dessas dificuldades são evitadas pela determinação da dose do fármaco necessária à produção de uma magnitude de efeito especificada em um número grande de pacientes individuais, ou em animais usados em experiências, e pelo lançamento em gráfico da distribuição de frequência cumulativa dos que respondem *versus* a log dose (Figura 2-16). O efeito quantal especificado pode ser escolhido com base na relevância clínica (p. ex., alívio de cefaleia) ou na preservação da segurança em sujeitos de experimentos (p. ex., uso de doses baixas de um estimulante cardíaco e especificação de um aumento de 20 bpm na frequência cardíaca como efeito quantal), ou pode ser um

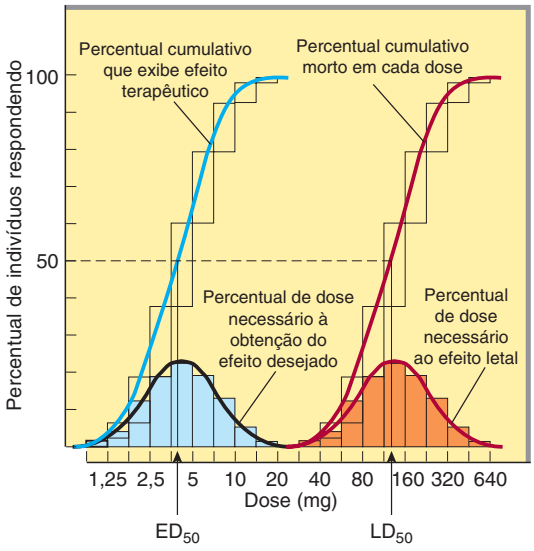


FIGURA 2-16 Gráficos quantais de dose-efeito. As caixas sombreadas (e as curvas em forma de sino acompanhantes) indicam as distribuições de frequência de doses de fármaco necessárias à produção de um efeito especificado; isto é, a porcentagem de animais que precisaram de uma dose particular para exibir o efeito. As caixas vazias (e as curvas coloridas correspondentes) indicam a distribuição de frequência cumulativa das respostas, que são distribuídas de forma log-normal.

evento inerentemente quantal (p. ex., morte de um animal experimental). No caso da maioria dos fármacos, as doses necessárias à produção de um efeito quantal especificado em indivíduos têm uma distribuição log-normal; isto é, uma distribuição da frequência dessas respostas lançada em gráfico contra o log da dose produz uma curva normal gaussiana de variação (áreas coloridas, Figura 2-16). Quando essas respostas são somadas, a distribuição de frequência cumulativa resultante constitui uma curva de dose-efeito quantal (ou curva dose-percentual) da proporção ou porcentagem de indivíduos que exibem o efeito plotado como uma função da log dose.

A curva de dose-efeito quantal com frequência se caracteriza pela declaração da **dose efetiva mediana (ED_{50})**, que é a dose na qual 50% dos indivíduos exibem o efeito quantal especificado. (A abreviatura ED_{50} tem um significado neste contexto diferente do seu significado em relação a curvas de dose-efeito graduadas, descritas anteriormente.) De modo semelhante, a dose necessária à produção de um efeito tóxico particular em 50% de animais é chamada de **dose tóxica mediana (TD_{50}).** Se o efeito tóxico for a morte do animal, uma **dose letal mediana (LD_{50})** pode ser definida experimentalmente. Esses valores fornecem uma maneira conveniente de comparar as potências de fármacos em situações experimentais e clínicas. Assim, se as ED_{50} de dois fármacos para se produzir um efeito quantal especificado forem de 5 e 500 mg, respectivamente, então afirma-se que o primeiro fármaco é 100 vezes mais potente do que o segundo quanto àquele efeito em particular. De modo similar, pode-se obter um indicador valioso da seletividade de ação de um fármaco pela comparação de suas ED_{50} quanto a dois efeitos quantais diferentes em uma população (p. ex., supressão da tosse *versus* sedação por fármacos opioides).

Curvas de dose-efeito quantais também são usadas para gerar informações relativas à margem de segurança a se esperar de um fármaco em particular utilizado para produzir um efeito

*Note-se que "eficácia máxima", usada em um contexto terapêutico, não tem exatamente o mesmo significado que o termo denota no contexto mais especializado de interações fármaco-receptor descritas neste capítulo. Em um sistema *in vitro* idealizado, eficácia denota a eficácia máxima relativa de agonistas e agonistas parciais por meio do mesmo receptor. Em terapêutica, eficácia denota a extensão ou o grau de um efeito que pode ser obtido no paciente intacto. Assim, a eficácia terapêutica pode ser afetada pelas características de uma interação fármaco-receptor em particular, mas também por uma variedade de outros fatores, como abordado no texto.

booksmedicos.org

especificado. Uma medida que correlaciona a dose de um fármaco necessária à produção de um efeito desejado com aquela que produz um efeito indesejado é o **índice terapêutico**. Em estudos com animais, o índice terapêutico em geral é definido como a razão da TD_{50} para a ED_{50} quanto a algum efeito terapeuticamente relevante. A precisão possível em estudos com animais pode tornar útil o uso de um índice terapêutico como esse, para estimar o benefício potencial de um fármaco em seres humanos. É claro que quase nunca se conhece com precisão real o índice terapêutico em seres humanos; em vez disso, ensaios farmacológicos e experiência clínica acumulada revelam uma variação das doses em geral efetivas e outra diferente (mas algumas vezes com superposição) das possivelmente tóxicas. A variação entre a dose tóxica mínima e a dose terapêutica mínima é chamada de **janela terapêutica** e tem valor prático maior na escolha da dose para um paciente. O risco de toxicidade aceitável depende da gravidade da doença tratada. Por exemplo, a variação de doses que fornece alívio para uma dor de cabeça comum na maioria dos pacientes deve ser muito mais baixa do que a variação de doses que produz toxicidade séria, mesmo que os efeitos tóxicos ocorram em uma pequena minoria de pacientes. Entretanto, para o tratamento de uma doença letal como o linfoma de Hodgkin, a diferença aceitável entre doses terapêuticas e tóxicas pode ser menor.

Por fim, a curva de dose-efeito quantal e a de dose-resposta graduada resumem conjuntos de informações um tanto diferentes, embora ambas pareçam ter forma sigmoide em um gráfico semilogarítmico (comparar as Figuras 2-15 e 2-16). Informações necessárias para a tomada de decisões terapêuticas racionais são obtidas de cada tipo de curva. Ambas as curvas fornecem informações relativas à **potência** e **seletividade** dos fármacos; a curva de dose-resposta graduada indica a **eficácia máxima** de um fármaco, e a de dose-efeito quantal, a **variabilidade** potencial da capacidade de resposta entre indivíduos.

Variação na capacidade de resposta a fármacos

Os indivíduos variam bastante em sua resposta a um fármaco; de fato, um só indivíduo pode responder de modo diferente ao mesmo fármaco em ocasiões distintas durante o curso do tratamento. Às vezes, indivíduos exibem uma resposta ao fármaco incomum ou **idiossincrásica**, observada com pouca frequência na maioria dos pacientes. As respostas idiossincrásicas, em geral, são causadas por diferenças genéticas no metabolismo do fármaco, ou por mecanismos imunológicos, inclusive reações alérgicas.

Variações quantitativas na resposta a fármacos são, de modo geral, mais comuns e mais importantes clinicamente. Um paciente individual é **hiporreativo** ou **hiperreativo** a um fármaco quando a intensidade do efeito de uma determinada dose é diminuída ou aumentada em comparação com o efeito visto na maioria dos indivíduos. (**Nota:** o termo **hipersensibilidade** geralmente refere-se a alergia ou outras respostas imunológicas a fármacos). Com alguns fármacos, a intensidade da resposta a uma dada dose pode mudar durante o curso da terapia; nesses casos, a capacidade de resposta em geral diminui como consequência da administração continuada do fármaco, produzindo um estado de **tolerância** relativa aos efeitos do fármaco. Quando a capacidade de resposta diminui rápido, logo após a administração de um fármaco, diz-se que está sujeita a **taquifilaxia**.

Mesmo antes de se administrar a primeira dose de um fármaco, quem prescreve deve considerar fatores que ajudem a predizer a direção e a extensão de possíveis variações na capacidade de resposta. Elas incluem a propensão de um fármaco em particular à produção de tolerância ou taquifilaxia, assim como os efeitos de idade, sexo, tamanho corporal, estado mórbido, fatores genéticos e administração simultânea de outros fármacos.

Quatro mecanismos gerais contribuem para a variação na capacidade de resposta a fármacos entre pacientes, ou em um paciente individual em ocasiões diferentes.

A. Alteração na concentração do fármaco que alcança o receptor

Como descrito no Capítulo 3, os pacientes podem diferir na velocidade de absorção de um fármaco, na sua distribuição pelos compartimentos do corpo, ou na depuração do fármaco do sangue. Ao se alterar a concentração do fármaco que atinge receptores relevantes as diferenças farmacocinéticas modificam a resposta clínica. Algumas diferenças são previstas com base em idade, peso, sexo, estado mórbido, funções hepática e renal e pelo teste específico para diferenças genéticas que possam resultar da herança de um complemento funcionalmente distinto das enzimas que metabolizam fármacos (ver Capítulos 4 e 5). Outro mecanismo importante, que influencia a disponibilidade do fármaco, é o transporte ativo do fármaco a partir do citoplasma, mediado por uma família de transportadores de membrana codificados pelos chamados genes de resistência a múltiplos fármacos (*MDR*). Por exemplo, a regulação para cima da expressão de transportadores codificados para genes *MDR* é um mecanismo importante pelo qual células tumorais desenvolvem resistência a fármacos anticâncer.

B. Variação na concentração de um ligante receptor endógeno

Esse mecanismo contribui muito para a variabilidade de respostas a antagonistas farmacológicos. Assim, o propranolol, um antagonista β-adrenoceptor, reduz bastante a frequência cardíaca de um paciente cujas catecolaminas endógenas estão elevadas (como no feocromocitoma), mas não afeta a frequência cardíaca em repouso de um corredor de maratona bem treinado. Um agonista parcial pode exibir respostas ainda mais diferentes: a saralasina, um agonista parcial fraco em receptores de angiotensina II, abaixa a pressão sanguínea em pacientes com hipertensão causada por produção aumentada de angiotensina II e a eleva em pacientes que produzem quantidades normais de angiotensina.

C. Alterações de número ou função de receptores

Estudos experimentais têm documentado mudanças na resposta a fármacos causadas por aumentos ou diminuições do número de sítios receptores ou por alterações na eficiência do acoplamento de receptores a mecanismos efetores distais. Em alguns casos, a mudança do número de receptores é causada por outros hormônios; por exemplo, os hormônios tireoidianos aumentam tanto o número de receptores β no músculo cardíaco de ratos como a sensibilidade cardíaca às catecolaminas. Alterações similares provavelmente contribuem para a taquicardia da tireotoxicose em pacientes e explicam a utilidade do propranolol, um antagonista β-adrenoceptor, para reduzir os sintomas dessa doença.

Em outros casos, o próprio ligante agonista induz a diminuição do número (p. ex., regulação para baixo) ou da eficiência de acoplamento (p. ex., dessensibilização) de seus receptores.

booksmedicos.org

Esses mecanismos (discutidos anteriormente em "Mecanismos de sinalização e ação de fármacos") podem contribuir para dois fenômenos clinicamente importantes: em primeiro lugar, a taquifilaxia ou tolerância aos efeitos de alguns fármacos (p. ex., aminas biogênicas e seus congêneres); em segundo, os fenômenos de "rebote" que se seguem à retirada de certos fármacos. Esses fenômenos ocorrem com agonistas ou com antagonistas. Um antagonista pode aumentar o número de receptores em uma célula ou tecido crítico ao impedir a regulação para baixo causada por um agonista endógeno. Quando o antagonista é retirado, o número elevado de receptores pode produzir uma resposta exagerada a concentrações fisiológicas do agonista. Sintomas de retirada potencialmente desastrosos resultam pela razão oposta, quando suspensa a administração de um fármaco agonista. Nessa situação, o número de receptores, diminuído pela regulação para baixo induzida pelo fármaco, é baixo demais para que o agonista endógeno produza estimulação efetiva. Por exemplo, a suspensão da clonidina (um fármaco cuja atividade de agonista α_2-adrenoceptor reduz a pressão sanguínea) pode causar crise hipertensiva, provavelmente porque o fármaco regula para baixo α_2- adrenoceptores (ver Capítulo 11).

Fatores genéticos também desempenham uma função importante na alteração do número ou da função de receptores específicos. Por exemplo, uma variante genética específica do adrenoceptor α_{2C} – quando herdada juntamente a uma variante do adrenoceptor α_1 – confere risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que pode ser reduzido pela intervenção precoce utilizando fármacos antagonistas. Como discutido no Capítulo 5, a identificação desses fatores genéticos, parte do campo em desenvolvimento rápido da farmacogenômica, é promissora para o diagnóstico clínico e, no futuro, pode ajudar os médicos a traçar a terapia farmacológica mais apropriada para pacientes individuais.

Outro exemplo interessante da determinação genética de efeitos sobre a resposta a fármacos é visto no tratamento de cânceres que envolvem sinalização do fator de crescimento excessivo. Mutações somáticas que afetam o domínio de tirosina-cinase do receptor do EGF conferem sensibilidade aumentada a inibidores de cinases, como gefitinibe, em certos cânceres de pulmão. Esse efeito amplia o efeito antineoplásico do fármaco e, como a mutação somática é específica para o tumor e não está presente no hospedeiro, o índice terapêutico desses fármacos pode estar aumentado significativamente em pacientes cujos tumores abrigam essas mutações.

D. Mudanças em componentes da resposta distais ao receptor

Embora um fármaco inicie suas ações por ligação aos receptores, a resposta observada em um paciente depende da integridade funcional dos processos bioquímicos na célula respondente e de regulação fisiológica por sistemas orgânicos interativos. Clinicamente, mudanças nos processos pós-receptores representam a maior e mais importante classe de mecanismos que causam variação na capacidade de resposta à terapia farmacológica.

Antes de começar o tratamento com um fármaco, quem prescreve deve estar consciente das características do paciente capazes de limitar a resposta clínica. Essas características incluem a idade e saúde geral do paciente e – o mais importante – a gravidade e o mecanismo fisiopatológico da doença. A causa potencial mais importante de falha em se obter uma resposta satisfatória é o diagnóstico equivocado ou fisiologicamente incompleto. A terapia farmacológica sempre é mais bem-sucedida quando direcionada com acurácia ao mecanismo fisiopatológico responsável pela doença.

Quando o diagnóstico está correto e o fármaco é apropriado, uma resposta terapêutica insatisfatória pode ser rastreada por mecanismos compensadores no paciente, que respondem e se opõem aos efeitos benéficos do fármaco. Por exemplo, aumentos compensadores do tônus nervoso simpático e da retenção de líquido pelos rins contribuem para tolerância aos efeitos anti-hipertensivos de um fármaco vasodilatador. Nesses casos, fármacos adicionais são necessários para se conseguir um efeito terapêutico útil.

Seletividade clínica: efeitos benéficos *versus* tóxicos de fármacos

Embora os fármacos sejam classificados de acordo com suas ações principais, está claro que *nenhum fármaco causa um único efeito específico.* Por quê? É extremamente improvável que algum tipo de molécula de fármaco se ligue apenas a um tipo único de molécula receptora, até porque o número de receptores potenciais em cada paciente é muito grande. Mesmo que a estrutura química de um fármaco lhe permitisse ligar-se apenas a um tipo de receptor, os processos bioquímicos controlados por esses receptores teriam lugar em muitos tipos de células e seriam acoplados a várias outras funções bioquímicas; em consequência, o paciente e o autor da prescrição provavelmente perceberiam mais de um efeito farmacológico. Em conformidade, os fármacos são apenas *seletivos* – em vez de específicos – em suas ações, porque se ligam a um ou a poucos tipos de receptor mais do que a outros, e porque esses receptores controlam processos discretos que resultam em efeitos distintos.

Somente por causa de sua seletividade os fármacos são úteis em medicina clínica. A seletividade pode ser mensurada pela comparação das afinidades de ligação de um fármaco a diferentes receptores, ou se comparando a ED_{50s} para efeitos distintos de um fármaco *in vivo*. No desenvolvimento de fármacos e na medicina clínica, a seletividade é considerada quase sempre pela separação dos efeitos em duas categorias: **benéficos** ou **terapêuticos** *versus* **tóxicos** ou **adversos**. As propagandas farmacêuticas e os que prescrevem as vezes usam o termo **efeito colateral**, que implica em o efeito em questão ser insignificante ou ocorrer por meio de uma via lateral ao efeito principal do fármaco; essas implicações com frequência são errôneas.

A. Efeitos benéficos e tóxicos mediados pelo mesmo mecanismo receptor-efetor

Boa parte da toxicidade grave de fármacos na prática clínica representa uma extensão farmacológica direta das suas ações terapêuticas. Em alguns desses casos (p. ex., sangramento causado por terapia anticoagulante; coma hipoglicêmico devido à insulina), a toxicidade pode ser evitada pelo manejo criterioso da dose do fármaco administrado, guiada pelo monitoramento cuidadoso do efeito (dosagens da coagulação do sangue ou da glicemia) e ajudada por medidas auxiliares (evitar o trauma tecidual que pode levar a hemorragia; regulação da ingestão de carboidratos). Em outros casos, a toxicidade pode ser evitada não se administrando o fármaco de forma alguma, se a indicação terapêutica for fraca ou se outro tratamento estiver disponível.

booksmedicos.org

Em certas situações, um fármaco é necessário e benéfico, mas provoca toxicidade inaceitável quando administrado em doses que produzem benefício ótimo. Nessas situações, há necessidade de se adicionar outro fármaco ao esquema de tratamento. Ao tratar a hipertensão, por exemplo, a administração de um segundo fármaco permite que o médico reduza a dose e a toxicidade do primeiro (ver Capítulo 11).

B. Efeitos benéficos e tóxicos mediados por receptores idênticos, mas em tecidos diferentes ou por vias efetoras distintas

Muitos fármacos produzem tanto efeitos desejados como efeitos adversos, atuando em um só tipo de receptor em tecidos diferentes. Exemplos discutidos neste livro incluem os glicosídeos digitálicos, que agem por inibição de Na^+/K^+-ATPase em membranas celulares; o metotrexato, que inibe a enzima di-hidrofolato redutase e os hormônios glicocorticoides.

Três estratégias terapêuticas são usadas para evitar ou mitigar esse tipo de toxicidade. Em primeiro lugar, o fármaco sempre deve ser usado na dose mais baixa que produza benefício aceitável. Em segundo, fármacos adjuvantes que agem por meio de mecanismos receptores diferentes e produzem toxicidades distintas permitem a redução da dose do primeiro fármaco, assim limitando sua toxicidade (p. ex., uso de outros agentes imunossupressores adicionados aos glicocorticoides no tratamento de distúrbios inflamatórios). Em terceiro, a seletividade das ações do fármaco pode ser aumentada pela manipulação das concentrações do fármaco disponíveis para receptores em partes diferentes do corpo, por exemplo, pela administração de um glicocorticoide em aerossol nos brônquios em casos de asma.

C. Efeitos benéficos e tóxicos mediados por tipos diferentes de receptores

As vantagens terapêuticas resultantes de novas entidades químicas com melhor seletividade de receptores já foram mencionadas neste capítulo e são descritas em detalhe em capítulos posteriores. Esses fármacos incluem agonistas e antagonistas de adrenoceptores α e β-seletivos, anti-histamínicos H_1 e H_2, agentes bloqueadores nicotínicos e muscarínicos bem como hormônios esteroides seletivos para receptores. Todos esses receptores são agrupados em famílias funcionais, cada uma responsiva a uma classe pequena de agonistas endógenos. Os receptores e seus usos terapêuticos associados foram descobertos pela análise dos efeitos dos sinais químicos fisiológicos – catecolaminas, histamina, acetilcolina e corticosteroides.

Vários outros fármacos foram descobertos pela exploração de efeitos terapêuticos ou tóxicos de agentes quimicamente semelhantes observados em um contexto clínico. Os exemplos incluem a quinidina, as sulfonilureias, os diuréticos tiazídicos, os antidepressivos tricíclicos, os fármacos opioides e os antipsicóticos fenotiazínicos. Com frequência, os novos agentes interagem com receptores de substâncias endógenas (p. ex., opioides e fenotiazínicos para receptores de opioides endógenos e dopamina, respectivamente). É provável que outros fármacos novos sejam descobertos, os quais talvez façam isso no futuro ou levem à descoberta de novas classes de receptores e ligantes endógenos para o desenvolvimento de outros fármacos.

Assim, a propensão de fármacos a se ligarem a classes diferentes de sítios receptores não é apenas um problema potencialmente incômodo no tratamento de pacientes, mas também apresenta um desafio contínuo à farmacologia e uma oportunidade para o desenvolvimento de fármacos novos e mais úteis.

REFERÊNCIAS

Berridge MJ: Unlocking the secrets of cell signaling. Ann Rev Physiol 2005; 67:1.

Cabrera-Vera TM et al: Insights into G protein structure, function, and regulation. Endocr Rev 2003;24:765.

Catterall WA: Ion channel voltage sensors: Structure, function, and pathophysiology. Neuron 2010;67:915.

Civelli O et al: Orphan GPCRs and their ligands. Pharmacol Ther 2006;110:525.

Davies MA, Samuels Y: Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. Oncogene 2010;29:5545.

Ginty DD, Segal RA: Retrograde neurotrophin signaling: Trk-ing along the axon. Curr Opin Neurobiol 2002;12:268.

Gouaux E, MacKinnon R: Principles of selective ion transport in channels and pumps. Science 2005;310:1461.

Hermiston ML et al: Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases. J Clin Invest 2002;109:9.

Kenakin T: Principles: Receptor theory in molecular pharmacology. Trends Pharmacol Sci 2004;25:186.

Kenakin T, Christopoulos A: Signalling bias in new drug discovery: Detection, quantification and therapeutic impact. Nat Rev Drug Discov 2013;12:205.

Mosesson Y, Yarden Y: Oncogenic growth factor receptors: Implications for signal transduction therapy. Semin Cancer Biol 2004;14:262.

Pawson T: Dynamic control of signaling by modular adaptor proteins. Curr Opin Cell Biol 2007;19:112.

Rajagopal S, Rajagopal K, Lefkowitz RJ: Teaching old receptors new tricks: Biasing seven-transmembrane receptors. Nat Rev Drug Discov 2010;9:373.

Roden DM, George AL Jr: The genetic basis of variability in drug responses. Nat Rev Drug Discov 2002;1:37.

Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK: The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature 2009;459:356.

Rotella DP: Phosphodiesterase 5 inhibitors: Current status and potential applications. Nat Rev Drug Discov 2002;1:674.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381.

Shoichet BK, Kobilka BK: Structure-based drug screening for G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol Sci 2012;21:567.

Sorkin A, von Zastrow M: Endocytosis and signaling: Intertwining molecular networks. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:609.

Yu FH et al: Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. Pharmacol Rev 2005;57:387.

Yuan TL, Cantley LC: PI3K pathway alterations in cancer: Variations on a theme. Oncogene 2008;27:5497.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O propranolol, um bloqueador β-adrenoceptor não seletivo, é um agente anti-hipertensivo útil porque reduz o débito cardíaco e, provavelmente, a resistência vascular. Entretanto, também impede a broncodilatação induzida por receptor β_2 e pode precipitar constrição brônquica em indivíduos suscetíveis. Bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamil, também reduzem a pressão sanguínea, mas não causam constrição brônquica nem impedem a broncodilatação. A seleção do fármaco ou grupo de fármacos mais apropriado a uma condição requer conhecimento das outras condições que o paciente apresenta e da seletividade dos receptores dos grupos de fármacos disponíveis.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

3

Farmacocinética e farmacodinâmica: dosagem racional e o curso do tempo de ação dos fármacos

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP

ESTUDO DE CASO

Mulher de 85 anos, com 60 kg e creatinina sérica de 1,8 mg/dL tem fibrilação atrial. Optou-se pelo uso de digoxina para controlar a frequência cardíaca rápida. A concentração-alvo de digoxina no tratamento da fibrilação atrial é de 2 ng/mL. Estão disponíveis comprimidos de digoxina que contêm 62,5 microgramas (mcg) e 250 mcg. Que dose de manutenção você recomendaria?

A meta da terapêutica é conseguir o efeito benéfico desejado com efeitos adversos mínimos. Quando selecionado um medicamento, o médico deve determinar a dose que mais se aproxima dessa meta. Uma abordagem racional desse objetivo combina os princípios da farmacocinética com a farmacodinâmica, para esclarecer a relação dose-efeito (Figura 3-1). A farmacodinâmica rege a parte concentração-efeito da interação, e a farmacocinética, dose-concentração (Holford e Sheiner, 1981). Os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação determinam com que rapidez e por quanto tempo o fármaco aparecerá no órgão-alvo. Os conceitos farmacodinâmicos de resposta máxima e sensibilidade determinam a magnitude do efeito em uma concentração particular (ver $E_{máx}$ e C_{50}, Capítulo 2); C_{50} também é conhecida como EC_{50}.

A Figura 3-1 ilustra uma hipótese fundamental da farmacologia, a saber, a existência de uma relação entre o efeito benéfico ou tóxico de um fármaco e a sua concentração. Essa hipótese tem sido documentada em relação a muitos fármacos, como demonstrado nas colunas "Concentração-alvo" e "Concentração tóxica", na Tabela 3-1. A aparente falta dessa relação, no caso de alguns fármacos, não enfraquece a hipótese básica, mas indica a necessidade de se considerar o curso de tempo da concentração no sítio real do efeito farmacológico (ver adiante).

O conhecimento da relação entre dose, concentração e efeito permite que o médico leve em conta os vários aspectos patológicos e fisiológicos de um paciente em particular, que o tornam diferente de um indivíduo médio na resposta a um determinado fármaco. Assim, a importância da farmacocinética e da farmacodinâmica na assistência a pacientes baseia-se na melhoria do efeito benéfico e na redução da toxicidade obtidas pela aplicação desses princípios.

FARMACOCINÉTICA

A dose "padrão" de um fármaco baseia-se em experimentos realizados com voluntários sadios e pacientes com capacidade média de absorver, distribuir e eliminar o fármaco (ver "Ensaios clínicos: IND e NDA", no Capítulo 1). Essa dose não será adequada para todos os pacientes. Vários processos fisiológicos (p. ex., tamanho do corpo, maturação da função de órgãos em

booksmedicos.org

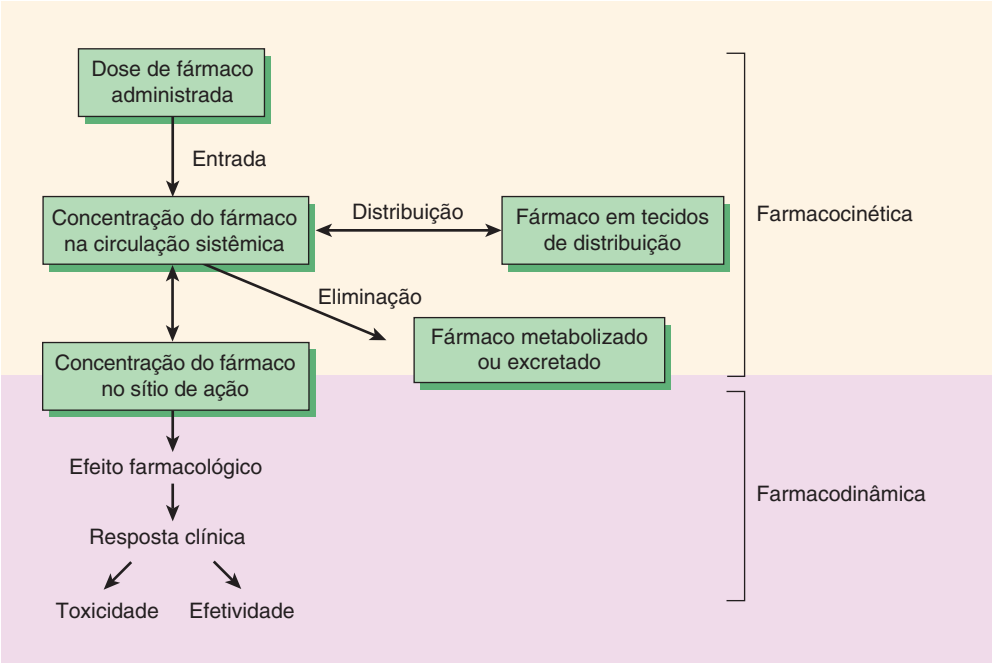


FIGURA 3-1 A relação entre dose e efeito pode ser separada em componentes farmacocinéticos (dose-concentração) e farmacodinâmicos (concentração-efeito). A concentração fornece a ligação entre farmacocinética e farmacodinâmica, e é o foco da abordagem da concentração-alvo à dosagem racional. Os três processos primários da farmacocinética são entrada, distribuição e eliminação.

lactentes) e patológicos (p. ex., insuficiência cardíaca, insuficiência renal) ditam o ajuste de doses em pacientes individuais. Esses processos modificam parâmetros farmacocinéticos específicos. Os dois parâmetros básicos são **depuração**, a medida da capacidade do corpo para eliminar o fármaco; e **volume de distribuição**, a medida do espaço aparente no corpo disponível para conter o fármaco. Esses parâmetros estão ilustrados esquematicamente na Figura 3-2, na qual o volume dos recipientes em que os fármacos se difundem representa o volume de distribuição e o tamanho do fluxo de "drenagem" nas Figuras 3-2B e 3-2D representam a depuração.

Volume de distribuição

O volume de distribuição (V) correlaciona a quantidade de fármaco no corpo à concentração do fármaco (C) no sangue ou no plasma:

$$V = \frac{\text{Quantidade de fármaco no corpo}}{C} \quad (1)$$

O V pode ser definido em relação ao sangue, ao plasma, ou à água (fármaco não ligado), conforme a concentração usada na equação (1) ($C = C_b$, C_p, ou C_u).

O V calculado a partir da equação (1) é um volume *aparente*, o que pode ser apreciado pela comparação dos volumes de distribuição de fármacos como digoxina ou cloroquina (Tabela 3-1), com alguns dos volumes físicos do corpo (Tabela 3-2). O volume de distribuição pode exceder em muito qualquer volume físico no corpo, pois é o volume *aparentemente* necessário para conter a quantidade de fármaco *homogênea* na concentração encontrada no sangue, no plasma ou na água. Os fármacos com V muito altos têm concentrações bem mais elevadas no tecido extravascular do que no compartimento vascular, isto é, *não* são distribuídos de forma homogênea. Os fármacos que são retidos dentro do compartimento vascular têm um volume mínimo de distribuição possível igual ao componente de sangue no qual estão distribuídos – por exemplo, 0,04 L/kg de peso corporal, ou 2,8 L/70 kg (Tabela 3-2) no caso de um fármaco restrito ao compartimento plasmático.

Depuração

Os princípios de depuração (*clearance*) de fármacos assemelham-se aos conceitos de depuração da fisiologia renal. A depuração (CL) de um fármaco é o fator que prediz a velocidade de eliminação em relação à concentração do fármaco (C):

$$CL = \frac{\text{Velocidade de eliminação}}{C} \quad (2)$$

A depuração, como o volume de distribuição, pode ser definida em relação ao sangue (CL_b), ao plasma (CL_p), ou não ligação em água (CL_u), a depender de onde e como a concentração é mensurada.

É importante observar o caráter aditivo da depuração. A eliminação do fármaco do corpo pode envolver processos que ocorrem no rim, pulmão, fígado e outros órgãos. Dividir a velocidade de eliminação em cada órgão pela concentração de fármaco apresentada gera a depuração respectiva naquele órgão.

booksmedicos.org

TABELA 3-1 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para fármacos selecionados em adultos (Ver Holford et al., 2013, para parâmetros em neonatos e crianças)

Fármaco	Disponibilidade oral (F) (%)	Excreção urinária (%)[1]	Ligação ao plasma (%)	Depuração (L/h/70 kg)[2]	Volume de distribuição (L/70 kg)	Meia-vida (h)	Concentração-alvo	Concentração tóxica
Aciclovir	23	75	15	19,8	48	2,4	...	...
Ácido acetilsalicílico	68	1	49	39	11	0,25	...	...
Ácido salicílico	100	15	85	0,84	12	13	200 mg/L	> 200 mg/L
Ácido valproico	100	2	93	0,462	9,1	14	75 mg/L	> 150 mg/L
Amicacina	...	98	4	5,46	19	2,3	10 mg/L[3]...	...
Amoxicilina	93	86	18	10,8	15	1,7	...	...
Ampicilina	62	82	18	16,2	20	1,3	...	...
Anfotericina	...	4	90	1,92	53	18	...	...
Atenolol	56	94	5	10,2	67	6,1	1 mg/L	...
Atropina	50	57	18	24,6	120	4,3	...	...
Captopril	65	38	30	50,4	57	2,2	50 ng/mL	...
Carbamazepina	70	1	74	5,34	98	15	6 mg/L	> 9 mg/L
Cefalexina	90	91	14	18	18	0,9	...	...
Cefalotina	...	52	71	28,2	18	0,57	...	...
Ciclosporina	30	1	98	23,9	244	15	200 ng/mL	> 400 ng/mL
Cimetidina	62	62	19	32,4	70	1,9	0,8 mg/L	...
Ciprofloxacino	60	65	40	25,2	130	4,1	...	...
Clonidina	95	62	20	12,6	150	12	1 ng/mL	...
Cloranfenicol	80	25	53	10,2	66	2,7	...	...
Clordiazepóxido	100	1	97	2,28	21	10	1 mg/L	...
Cloroquina	89	61	61	45	13.000	214	20 ng/mL	250 ng/mL
Clorpropamida	90	20	96	0,126	6,8	33	...	...
Diazepam	100	1	99	1,62	77	43	300 ng/mL	...
Digoxina	70	67	25	9	500	39	1 ng/mL	> 2 ng/mL
Diltiazem	44	4	78	50,4	220	3,7	...	...
Disopiramida	83	55	2	5,04	41	6	3 mg/mL	> 8 mg/mL
Enalapril	95	90	55	9	40	3	> 0,5 ng/mL	...
Eritromicina	35	12	84	38,4	55	1,6	...	...
Etambutol	77	79	5	36	110	3,1	...	> 10 mg/L
Fenitoína	90	2	89	Dependente de conc.[5]	45	Dependente de conc.[6]	10 mg/L	> 20 mg/L
Fenobarbital	100	24	51	0,258	38	98	15 mg/L	> 30 mg/L
Fluoxetina	60	3	94	40,2	2.500	53	...	...
Furosemida	61	66	99	8,4	7,7	1,5	...	> 25 mg/L
Gentamicina	...	76	10	4,7	20	3	3 mg/L[3]	...
Hidralazina	40	10	87	234	105	1	100 ng/mL	...
Imipramina	40	2	90	63	1.600	18	200 ng/mL	> 1 mg/L
Indometacina	98	15	90	8,4	18	2,4	1 mg/L	> 5 mg/L
Labetalol	18	5	50	105	660	4,9	0,1 mg/L	...

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 3-1 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para fármacos selecionados em adultos (*Continuação*)

Fármaco	Disponibilidade oral (F) (%)	Excreção urinária (%)[1]	Ligação ao plasma (%)	Depuração (L/h/70 kg)[2]	Volume de distribuição (L/70 kg)	Meia-vida (h)	Concentração-alvo	Concentração tóxica
Lidocaína	35	2	70	38,4	77	1,8	3 mg/L	> 6 mg/L
Lítio	100	95	0	1,5	55	22	0,7 mEq/L	> 2 mEq/L
Metoprolol	38	10	11	63	290	3,2	25 ng/mL	...
Metotrexato	70	48	34	9	39	7,2	750 μM-h[4,5]	> 950 μM-h
Metronidazol	99	10	10	5,4	52	8,5	4 mg/L	...
Midazolam	44	56	95	27,6	77	1,9	...	...
Morfina	24	8	35	60	230	1,9	15 ng/mL	...
Nifedipino	50	0	96	29,4	55	1,8	50 ng/mL	...
Nortriptilina	51	2	92	30	1.300	31	100 ng/mL	> 500 ng/mL
Paracetamol	88	3	0	21	67	2	15 mg/L	> 300 mg/L
Petidina	52	12	58	72	310	3,2	0,5 mg/L	...
Piridostigmina	14	85	...	36	77	1,9	75 ng/mL	...
Prazosina	68	1	95	12,6	42	2,9	...	...
Procainamida	83	67	16	36	130	3	5 mg/L	> 14 mg/L
Propranolol	26	1	87	50,4	270	3,9	20 ng/mL	...
Quinidina	80	18	87	19,8	190	6,2	3 mg/L	> 8 mg/L
Ranitidina	52	69	15	43,8	91	2,1	100 ng/mL	...
Rifampicina	?	7	89	14,4	68	3,5	...	...
Sulfametoxazol	100	14	62	1,32	15	10	...	...
Tacrolimo	20	...	98[7]	3[8]	133[8]	28	10 mcg/L	...
Teofilina	96	18	56	2,8	35	8,1	10 mg/L	> 20 mg/L
Terbutalina	14	56	20	14,4	125	14	2 ng/mL	...
Tetraciclina	77	58	65	7,2	105	11	...	...
Tobramicina	...	90	10	4,62	18	2,2	...	...
Tocainida	89	38	10	10,8	210	14	10 mg/L	...
Tolbutamida	93	0	96	1,02	7	5,9	100 mg/L	...
Trimetoprima	100	69	44	9	130	11	...	...
Tubocurarina	...	63	50	8,1	27	2	0,6 mg/L	...
Vancomicina	...	79	30	5,88	27	5,6	20 mg/L[3]	...
Varfarina	93	3	99	0,192	9,8	37	...	...
Verapamil	22	3	90	63	350	4	...	...
Zidovudina	63	18	25	61,8	98	1,1	...	...

[1]Pressupondo-se depuração de creatinina de 100 mL/min/70 kg.

[2]Converte-se para mL/min multiplicando-se o número determinado por 16,6.

[3]Concentração média no estado de equilíbrio.

[4]Área-alvo sob a curva de concentração-tempo depois de uma dose única.

[5]Pode-se estimar a partir da medida de C usando $CL = V_{máx}/(K_m + C)$; $V_{máx} = 415$ mg/d, $K_m = 5$ mg/L. Ver o texto.

[6]Varia por causa da depuração dependente de concentração.

[7]Ligado ao sangue total (%).

[8]Baseado em sangue total padronizado para hematócrito 45%.

booksmedicos.org

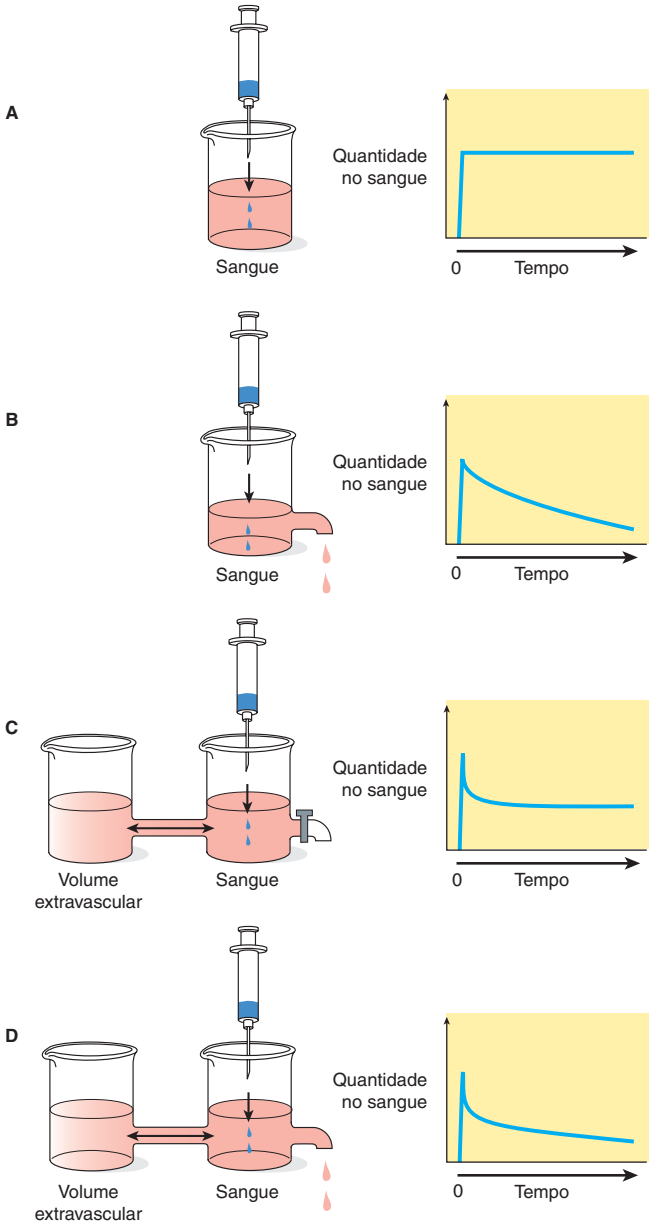


FIGURA 3-2 Modelos de distribuição e eliminação de fármacos. O efeito de se adicionar fármaco ao sangue por injeção intravenosa rápida é representado pela expulsão de uma quantidade conhecida do agente para dentro de uma proveta. O curso do tempo da quantidade de fármaco na proveta é mostrado nos gráficos à direita. No primeiro exemplo (**A**), não há movimento de fármaco para fora da proveta, de modo que o gráfico mostra apenas uma elevação íngreme até o máximo, seguida por um platô. No segundo exemplo (**B**), uma via de eliminação está presente, e o gráfico mostra um declínio lento depois de uma elevação abrupta até o máximo. Como o nível de material na proveta cai, a "pressão" dirigindo o processo de eliminação também cai, e a inclinação da curva diminui. Essa é uma curva de declínio exponencial. No terceiro modelo (**C**), o fármaco colocado no primeiro compartimento (sangue) se equilibra rapidamente com o segundo compartimento (volume extravascular), e a quantidade de fármaco no sangue declina exponencialmente para um novo estado de equilíbrio. O quarto modelo (**D**) ilustra uma combinação mais realista do mecanismo de eliminação e equilíbrio extravascular. O gráfico resultante mostra uma fase de distribuição precoce seguida pela fase de eliminação mais lenta.

TABELA 3-2 Volumes físicos (em L/kg de peso corporal) de alguns compartimentos corporais dentro dos quais fármacos podem ser distribuídos

Compartimento e volume	Exemplos de fármacos
Água	
Água corporal total (0,6 L/kg[1])	Moléculas hidrossolúveis pequenas: p. ex., etanol
Água extracelular (0,2 L/kg)	Moléculas hidrossolúveis grandes: p. ex., gentamicina
Plasma (0,04 L/kg)	Moléculas proteicas grandes: p. ex., anticorpos
Gordura (0,2-0,35 L/kg)	Moléculas altamente lipossolúveis: p. ex., diazepam
Ossos (0,07 L/kg)	Certos íons: p. ex., chumbo, flúor

[1]Uma cifra média. A água corporal total em uma pessoa magra poderia ser 0,7 L/kg; em uma pessoa obesa, 0,5 L/kg.

Somadas, essas depurações são iguais à depuração sistêmica total:

$$CL_{rim} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{rim}}{C} \quad (3a)$$

$$CL_{fígado} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{fígado}}{C} \quad (3b)$$

$$CL_{outros} = \frac{\text{Velocidade de eliminação}_{outros}}{C} \quad (3c)$$

$$CL_{sistêmica} = CL_{rim} + CL_{fígado} + CL_{outros} \quad (3d)$$

Os "outros" tecidos de eliminação incluem os pulmões e os sítios adicionais de metabolismo, como sangue ou músculos.

Os dois sítios principais de eliminação de fármacos são os rins e o fígado. A depuração de fármaco não modificado na urina representa a depuração renal. Dentro do fígado, a eliminação de fármacos ocorre por meio de biotransformação do fármaco precursor em um ou mais metabólitos, excreção do fármaco não modificado na bile, ou ambas. As vias de biotransformação são discutidas no Capítulo 4. Para a maioria dos fármacos, a depuração é constante ao longo da variação de concentração encontrada em situações clínicas, isto é, a eliminação não é saturável, e a velocidade de eliminação do fármaco é diretamente proporcional à concentração (recompondo a equação [2]):

$$\text{Velocidade de eliminação} = CL \times C \quad (4)$$

A velocidade de eliminação é, em geral, designada como eliminação de primeira ordem. Quando de primeira ordem, a depuração pode ser estimada pelo cálculo da **área sob a curva** (**AUC**, *area under the curve*) do perfil de tempo-concentração depois de uma dose. A depuração é calculada a partir da dose dividida pela AUC. Observe que essa é uma forma de cálculo conveniente – não a definição de depuração.

A. Eliminação de capacidade limitada

Para fármacos que exibem eliminação de capacidade limitada (p. ex., fenitoína, etanol), a depuração varia de acordo com a

booksmedicos.org

concentração do fármaco obtida (Tabela 3-1). A eliminação de capacidade limitada também é conhecida como de ordem mista, saturável, dependente de dose ou concentração, não linear e eliminação de Michaelis-Menten.

A maioria das vias de eliminação de fármacos ficará saturada se a dose, e, portanto, a concentração, forem suficientemente altas. Quando o fluxo de sangue em um órgão não limita a eliminação (ver adiante), a relação entre velocidade de eliminação e concentração (C) é expressa matematicamente na equação (5):

$$\text{Velocidade de eliminação} = \frac{V_{máx} \times C}{K_m + C} \qquad (5)$$

$V_{máx}$ é a capacidade máxima de eliminação, e K_m, a concentração do fármaco na qual a velocidade de eliminação é 50% de $V_{máx}$. Em concentrações altas em relação à K_m, a velocidade de eliminação quase não depende da concentração – um estado de eliminação de "ordem pseudozero". Se a velocidade de dosagem excede a capacidade de eliminação, o estado de equilíbrio não pode ser alcançado: a concentração continuará subindo enquanto a administração da dose prosseguir. Esse padrão de eliminação de capacidade limitada é importante para três fármacos de uso comum: etanol, fenitoína e ácido acetilsalicílico. Depuração não tem significado real para fármacos com eliminação de capacidade limitada, e AUC não deve ser usada para calcular a depuração desses fármacos.

B. Eliminação dependente de fluxo

Em contraste com a eliminação daqueles de capacidade limitada, alguns fármacos são depurados de imediato pelo órgão responsável por sua eliminação, de modo que, em qualquer concentração clinicamente realista, a maior parte do fármaco no sangue que faz a perfusão do órgão será eliminada na primeira passagem do fármaco através dele. Assim, a eliminação desses fármacos dependerá primeiro da sua velocidade de aporte ao órgão responsável pela eliminação. Esses fármacos (ver Tabela 4-7) são considerados como de "extração alta", pois são quase completamente extraídos do sangue pelo órgão. O fluxo de sangue para o órgão é o principal determinante do aporte do fármaco, mas a ligação a proteínas do plasma e a partição de células do sangue também são importantes para fármacos bastante ligados que têm extração alta.

Meia-vida

Meia-vida ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para que a quantidade do fármaco se reduza à metade durante a eliminação (ou durante uma infusão constante). No caso mais simples – e o mais útil no desenho de esquemas de fármacos –, o corpo pode ser considerado como um compartimento único (conforme ilustrado na Figura 3-2B) de tamanho igual ao volume de distribuição (V). O tempo do curso do fármaco no corpo depende tanto do volume de distribuição como da depuração:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}7 \times V}{CL} \qquad (6)$$

Como a eliminação de fármacos pode ser descrita por um processo exponencial, demonstra-se que o tempo gasto pela diminuição em duas vezes é proporcional ao logaritmo natural de 2. A constante 0,7 na equação (6) é uma aproximação do logaritmo natural de 2.

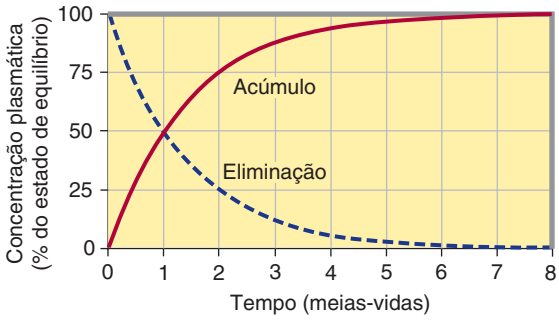


FIGURA 3-3 O curso no tempo de acúmulo e eliminação de fármaco. **Linha sólida:** concentração plasmática que reflete o acúmulo de um fármaco durante uma velocidade constante de infusão do mesmo. Cinquenta por cento da concentração em estado de equilíbrio são alcançados depois de uma meia-vida; 75%, depois de duas meias-vidas, e mais de 90% depois de quatro meias-vidas. **Linha tracejada:** concentrações plasmáticas refletindo eliminação de fármaco depois da infusão em velocidade constante de um fármaco que alcançou o estado de equilíbrio. Cinquenta por cento do fármaco se perde depois de uma meia-vida; 75%, depois de duas meias-vidas, etc. A regra prática de que quatro meias-vidas devem decorrer depois do início de um esquema de administração de um fármaco antes que sejam vistos efeitos completos, baseia-se na abordagem da curva de acumulação a mais de 90% da concentração final no estado de equilíbrio.

A meia-vida é útil porque indica o tempo necessário para se atingir 50% do estado de equilíbrio – ou para diminuir 50% das condições de equilíbrio – depois de uma mudança na velocidade de administração do fármaco. A Figura 3-3 mostra o curso de tempo de acúmulo do fármaco durante uma infusão de velocidade constante e o curso de tempo de eliminação do fármaco depois da interrupção de uma infusão que já alcançou um estado de equilíbrio.

Estados mórbidos podem afetar ambos os parâmetros farmacocinéticos primários relacionados de forma fisiológica: o volume de distribuição e a depuração. Uma mudança na meia-vida não reflete necessariamente uma alteração na eliminação do fármaco. Por exemplo, pacientes com insuficiência renal crônica têm uma diminuição tanto da depuração renal como do volume de distribuição da digoxina; o aumento de meia-vida da digoxina não é tão grande como poderia ser esperado com base na alteração da função renal. A diminuição do volume de distribuição deve-se à redução renal e da massa musculoesquelética e à consequente diminuição da ligação tecidual da digoxina à bomba de Na^+/K^+-ATPase.

Muitos fármacos exibem farmacocinética de múltiplos compartimentos (conforme ilustrado nas Figuras 3-2C e 3-2D). Nessas condições, a meia-vida refletindo o acúmulo de fármaco, conforme determinado na Tabela 3-1, será maior que a calculada a partir da equação (6).

Acúmulo de fármaco

Sempre que há doses repetidas, o fármaco se acumula no corpo até que pare sua administração. Isso ocorre porque leva um tempo infinito (teoricamente) para se eliminar o total de uma dose. Em termos práticos, significa que, se o intervalo de dosagem for mais curto do que quatro meias-vidas, o acúmulo será detectável.

O acúmulo é inversamente proporcional à fração da dose perdida em cada intervalo de dosagem. A fração perdida é 1 menos a fração remanescente logo antes da próxima dose.

booksmedicos.org

A fração remanescente pode ser predita a partir do intervalo de dosagem e da meia-vida. Um índice de acúmulo conveniente é o **fator de acumulação**:

$$\text{Fator de acumulação} = \frac{1}{\text{Fração perdida em um intervalo de dosagem}} = \frac{1}{1 - \text{Fração restante}} \quad (7)$$

Para um fármaco administrado uma vez em cada meia-vida, o fator de acumulação é 1/0,5 ou 2. O fator de acumulação indica a razão da concentração do estado de equilíbrio para aquela vista no mesmo tempo logo depois da primeira dose. Assim, as concentrações de pico após doses intermitentes no estado de equilíbrio são iguais à concentração de pico depois da primeira dose multiplicada pelo fator de acumulação.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade é definida como a fração do fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica logo depois da administração por qualquer via (Tabela 3-3). A AUC da concentração-tempo no sangue é proporcional à dose e à extensão de biodisponibilidade de um fármaco, se sua eliminação é de primeira ordem (Figura 3-4). Para uma dose intravenosa, presume-se que a biodisponibilidade seja igual à unidade. No caso de um fármaco administrado por via oral, a biodisponibilidade pode ser menor que 100% por duas razões principais – extensão incompleta da absorção através da parede intestinal e eliminação na primeira passagem pelo fígado (ver adiante).

A. Extensão da absorção

Depois da administração oral, um fármaco pode ser absorvido de forma incompleta, por exemplo, somente 70% de uma dose de digoxina alcança a circulação sistêmica. Isso se deve sobretudo à falta de absorção do intestino. Outros fármacos são demasiados hidrofílicos (p. ex., atenolol) ou lipofílicos (p. ex., aciclovir), para serem absorvidos com facilidade, e sua baixa biodisponibilidade também se deve à absorção incompleta. Se muito hidrofílico, o fármaco não pode atravessar a membrana lipídica celular; se lipofílico demais, o fármaco não é solúvel o bastante para cruzar a camada de água adjacente à célula. Fármacos podem não ser absorvidos por causa de um transportador inverso associado com glicoproteína-P. Esse processo bombeia ativamente o fármaco para fora de células da parede intestinal de volta para o lúmen do intestino. A inibição da glicoproteína-P e do metabolismo da parede intestinal, por exemplo, por suco de pomelo (ou toranja [*grapefruit*]), pode se associar a um aumento substancial da absorção do fármaco.

TABELA 3-3 Vias de administração, biodisponibilidade e características gerais

Via	Biodisponibilidade (%)	Características
Intravenosa (IV)	100 (por definição)	A de início mais rápido
Intramuscular (IM)	75 a ≤ 100	Grandes volumes frequentemente factíveis; pode ser dolorosa
Subcutânea (SC)	75 a ≤ 100	Volumes menores que IM; pode ser dolorosa
Oral (VO)	5 a < 100	A mais conveniente; o efeito de primeira passagem pode ser importante
Retal (VR)	30 a < 100	Efeito de primeira passagem menor do que a oral
Inalatória	5 a < 100	Frequentemente de início muito rápido
Transdérmica	80 a ≤ 100	Geralmente de absorção muito lenta; usada por ausência de efeito de primeira passagem; duração de ação prolongada

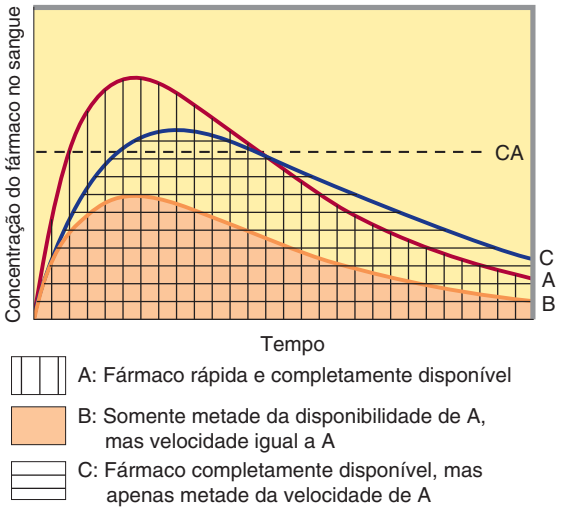


FIGURA 3-4 Curvas de concentração-tempo no sangue, ilustrando como mudanças na velocidade de absorção e extensão da biodisponibilidade podem influenciar tanto a duração da ação como a efetividade da mesma dose total de um fármaco, administrado em três formulações diferentes. A linha tracejada indica a concentração-alvo (CA) do fármaco no sangue.

B. Eliminação de primeira passagem

Após a absorção através da parede intestinal, o sangue da veia porta leva o fármaco ao fígado antes da entrada na circulação sistêmica. Um fármaco pode ser metabolizado na parede intestinal (p. ex., pelo sistema enzimático CYP3A4), ou mesmo no sangue da porta, porém, mais comumente, é o fígado o responsável pelo metabolismo antes de o fármaco atingir a circulação sistêmica. Além disso, o fígado pode excretar o fármaco na bile. Qualquer desses sítios contribui para a redução da biodisponibilidade, e o processo geral é conhecido como eliminação de primeira passagem. O efeito da eliminação hepática na primeira passagem sobre a biodisponibilidade é expresso como a razão de extração (ER):

$$ER = \frac{CL_{fígado}}{Q} \quad (8a)$$

onde Q é o fluxo sanguíneo hepático, normalmente cerca de 90 L/h em uma pessoa que pesa 70 kg.

A biodisponibilidade sistêmica do fármaco (F) pode ser prevista a partir da extensão de absorção (f) e da razão de extração (ER):

$$F = f \times (1 - ER) \quad (8b)$$

booksmedicos.org

Um fármaco como a morfina é absorvido quase que por completo (f = 1), de modo que a perda no intestino é irrisória. Contudo, a razão de extração hepática para morfina é a depuração da morfina (60 L/h/70 kg) dividida pelo fluxo sanguíneo hepático (90 L/h/70 kg), ou 0,67. Portanto, espera-se que sua biodisponibilidade oral (1 – ER) seja em torno de 33%, o que está perto do valor observado (Tabela 3-1).

Velocidade de absorção

A distinção entre velocidade e extensão de absorção é mostrada na Figura 3-4. A velocidade de absorção é determinada pelo sítio de administração e pela formulação do fármaco. Tanto a velocidade de absorção como a extensão do influxo podem influenciar a efetividade clínica de um fármaco. Para as três formas diferentes de dosagem ilustradas na Figura 3-4, esperam-se diferenças na intensidade do efeito clínico. A dosagem da formulação B necessitaria do dobro da dose para atingir concentrações sanguíneas equivalentes às da dosagem da formulação A. Diferenças na velocidade de absorção podem se tornar importantes para fármacos dados como dose única, como um hipnótico usado para induzir o sono. Nesse caso, o fármaco da formulação de dosagem A atingiria sua concentração-alvo mais cedo do que o fármaco da formulação de dosagem C; as concentrações de A também alcançariam um nível mais alto e permaneceriam acima da concentração-alvo por um período mais longo. Em um esquema de doses múltiplas, as formulações de dosagem A e C gerariam as mesmas concentrações médias de nível sanguíneo, embora a formulação de dosagem A viesse a mostrar concentrações máximas um tanto maiores e concentrações mínimas mais baixas.

Diz-se que o mecanismo de absorção de um fármaco é de ordem zero quando a velocidade não depende da quantidade do fármaco remanescente no intestino, por exemplo, quando ela é determinada pela velocidade de esvaziamento gástrico ou por uma formulação medicamentosa de liberação controlada. Em contraste, quando a dose é dissolvida em fluidos gastrintestinais, a velocidade de absorção geralmente é proporcional à concentração gastrintestinal e dita de primeira ordem.

Razão de extração e efeito de primeira passagem

A depuração sistêmica não é afetada pela biodisponibilidade. Entretanto, a depuração pode afetar muito a extensão da disponibilidade, porque determina a razão de extração [equação (8a)]. É claro que concentrações sanguíneas terapêuticas ainda podem ser alcançadas pela via de administração oral, se administradas doses maiores. Entretanto, neste caso, as concentrações dos *metabólitos* do fármaco serão maiores em comparação com as que ocorreriam após administração intravenosa. A lidocaína e o verapamil são usados para tratar arritmias cardíacas e têm biodisponibilidade menor do que 40%, mas a lidocaína nunca é dada por via oral, pois acredita-se que seus metabólitos contribuam para toxicidade no sistema nervoso central. Outros fármacos que são altamente extraídos pelo fígado incluem a morfina (ver acima), isoniazida, propranolol e vários antidepressivos tricíclicos (Tabela 3-1).

Fármacos com razões de extração altas mostram variações marcantes de biodisponibilidade entre indivíduos, por causa de diferenças de função hepática e fluxo sanguíneo. Essas diferenças podem explicar parte da variação em concentrações de fármaco que ocorre entre indivíduos que receberam doses similares. Para fármacos altamente extraídos pelo fígado, os sítios de derivação hepática de eliminação (p. ex., na cirrose hepática com *shunt* portossistêmico) resultam em aumentos substanciais da disponibilidade do fármaco, ao passo que fármacos pouco extraídos pelo fígado (para os quais a diferença entre a concentração de entrada e saída do fármaco é pequena) a derivação do sangue que passa pelo fígado causa pouca alteração na disponibilidade. Os fármacos na Tabela 3-1, que são pouco extraídos pelo fígado incluem varfarina, diazepam, fenitoína, teofilina, tolbutamida e clorpropamida.

Vias alternativas de administração e efeito de primeira passagem

Há vários motivos para as diferentes vias de administração utilizadas na medicina clínica (Tabela 3-3) – por conveniência (p. ex., oral), para maximizar a concentração no sítio de ação e minimizá-la em outros locais (p. ex., tópica), para prolongar a duração da absorção do fármaco (p. ex., transdérmica), ou para evitar o efeito de primeira passagem.

O efeito da primeira passagem hepática pode ser evitado, em grande extensão, pelo uso de comprimidos sublinguais e preparados transdérmicos e, em menor extensão, pelo uso de supositórios retais. A absorção sublingual propicia acesso direto às veias sistêmicas – não portais. A via transdérmica oferece a mesma vantagem. Fármacos absorvidos de supositórios no reto inferior entram em vasos que drenam para a veia cava inferior, contornando, assim, o fígado. Entretanto, os supositórios tendem a se mover para cima, para uma região onde predominam veias que levam ao fígado. Assim, só se pode presumir que 50% de uma dose retal contorne o fígado.

Embora fármacos administrados por inalação contornem o efeito da primeira passagem hepática, o pulmão também pode servir como um sítio de perda na primeira passagem por excreção e, possivelmente, metabolismo para fármacos administrados por vias não gastrintestinais (parenterais).

O CURSO DO TEMPO NO EFEITO DE FÁRMACOS

Os princípios da farmacocinética (discutidos neste capítulo) e os da farmacodinâmica (discutidos no Capítulo 2 e em Holford e Sheiner, 1981) fornecem um arcabouço para a compreensão do curso do tempo no efeito do fármaco.

Efeitos imediatos

No caso mais simples, os efeitos dos fármacos estão diretamente relacionados com as concentrações plasmáticas, mas isso não significa necessariamente que os efeitos são paralelos ao curso do tempo das concentrações. Como a relação entre concentração do fármaco e efeito não é linear (lembrar o modelo $E_{máx}$ descrito no Capítulo 2), o efeito, em geral, não é linearmente proporcional à concentração.

Considere o efeito de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), como o enalapril, sobre a ECA. A meia-vida do enalapril é de cerca de 3 horas. Depois de uma dose oral de 10 mg, o pico de concentração plasmática em 3 horas fica em torno de 64 ng/mL. O enalapril geralmente é administrado uma vez por dia, de modo que sete meias-vidas decorrerão do tempo do pico de concentração ao fim do intervalo de doses. A concentração de enalapril após cada meia-vida e a extensão correspondente da inibição da ECA são mostradas na

booksmedicos.org

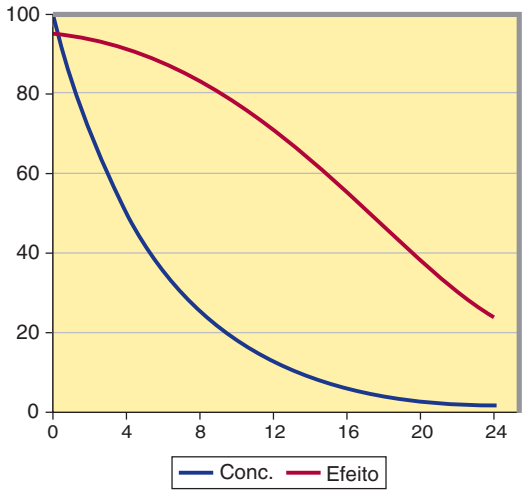


FIGURA 3-5 Curso do tempo (horas) das concentrações e efeitos de inibidor da ECA. A linha azul mostra as concentrações plasmáticas de enalapril em nanogramas por mililitro depois de uma dose única oral. A linha vermelha indica a porcentagem de inibição de seu alvo, a ECA. Observe as formas diferentes do curso no tempo da concentração (diminuindo exponencialmente) e o curso no tempo do efeito (diminuindo linearmente em sua porção central).

Figura 3-5. A extensão da inibição da ECA é calculada utilizando o modelo $E_{máx}$, em que $E_{máx}$, a extensão máxima da inibição, é de 100% e a C_{50}, a concentração do fármaco que produz 50% do efeito máximo, é cerca de 1 ng/mL.

As concentrações plasmáticas de enalapril mudam por um fator de 16 ao longo das primeiras 12 horas (quatro meias-vidas) depois do pico, mas a inibição de ECA só diminuiu 20%. Como as concentrações ao longo desse tempo são muito altas em relação à C_{50}, o efeito sobre ECA é quase constante. Depois de 24 horas, a ECA ainda está inibida em 33%. Isso explica por que um fármaco com meia-vida curta pode ser administrado em dose única diária e, ainda assim, manter seu efeito ao longo do dia. O fator-chave é uma concentração inicial alta em relação à C_{50}. Mesmo que a concentração plasmática em 24 horas seja menor do que 1% de seu pico, essa concentração baixa ainda é metade da C_{50}. A dosagem uma vez por dia é comum para fármacos com efeitos adversos mínimos, relacionados com picos de concentração que agem sobre as enzimas (p. ex., inibidores da ECA) ou competem nos receptores (p. ex., propranolol).

Quando as concentrações estão em uma faixa entre quatro vezes e um quarto da C_{50}, o curso no tempo do efeito é, essencialmente, uma função linear do tempo. Leva quatro meias-vidas para concentrações caírem de um efeito de 80% para 20% de $E_{máx}$ – 15% do efeito se perdem a cada meia-vida ao longo dessa faixa de concentração. Em concentrações abaixo de um quarto da C_{50}, o efeito se torna quase diretamente proporcional à concentração, e o curso no tempo do efeito do fármaco acompanha o declínio exponencial da concentração. Somente quando a concentração é baixa em relação à C_{50} o conceito de uma "meia-vida do efeito do fármaco" tem algum significado.

Efeitos retardados

As alterações nos efeitos dos fármacos com frequência são retardadas em relação a mudanças de concentração plasmática. Esse retardo pode refletir o tempo necessário para que o fármaco se distribua do plasma para o sítio de ação. Esse será o caso para quase todos os fármacos. O retardo devido à distribuição é um fenômeno farmacocinético, que pode ser responsável por atrasos de poucos minutos. Esse processo de distribuição pode ser responsável pelo curto retardo de efeitos após injeção intravenosa rápida de agentes ativos no sistema nervoso central (SNC), como o tiopental.

Alguns fármacos ligam-se estreitamente a receptores, e é a meia-vida da dissociação que determina o atraso no efeito, por exemplo, para a digoxina. Observe que é o processo de dissociação que controla o tempo até o equilíbrio do receptor. Esse é o mesmo princípio do processo de eliminação controlando o tempo para acúmulo ao estado de equilíbrio com uma velocidade de infusão constante (ver Figura 3-3).

Uma razão comum para efeitos mais retardados de fármacos – principalmente aqueles que levam muitas horas, ou mesmo dias, para ocorrer – é a reposição lenta de uma substância fisiológica que esteja envolvida na expressão do efeito do fármaco. Por exemplo, a varfarina funciona como um anticoagulante pela inibição da vitamina K epoxidase no fígado. A ação da varfarina ocorre com rapidez, e a inibição da enzima correlaciona-se com as concentrações plasmáticas do fármaco. O efeito clínico da varfarina, por exemplo, pela International Normalized Ratio (INR, razão normalizada internacional), reflete uma diminuição na concentração do complexo protrombínico dos fatores da coagulação. A inibição da vitamina K epoxidase diminui a síntese desses fatores de coagulação, mas o complexo tem uma meia-vida longa (cerca de 14 horas), e é essa meia-vida que determina quanto tempo leva para que a concentração dos fatores de coagulação atinja um novo estado de equilíbrio e para que um efeito do fármaco reflita a concentração plasmática média da varfarina.

Efeitos cumulativos

Alguns efeitos de fármacos estão mais relacionados com a ação cumulativa do que a uma ação reversível com rapidez. A toxicidade renal dos antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina) é maior quando eles são administrados como infusão constante do que com dosagem intermitente. Acredita-se que é o acúmulo de aminoglicosídeo no córtex renal que causa a lesão nos rins. Embora ambos os esquemas de dosagem produzam a mesma concentração média em estado de equilíbrio, o esquema de doses intermitentes leva a concentrações de pico muito mais altas, que saturam um mecanismo de captação no córtex; assim, o acúmulo total do aminoglicosídeo é menor. A diferença em toxicidade é uma consequência previsível dos diferentes padrões de concentração e do mecanismo de captação saturável.

O efeito de muitos fármacos utilizados para tratamento do câncer também reflete uma ação cumulativa – por exemplo, a extensão da ligação de um fármaco ao DNA é proporcional à concentração do fármaco e, em geral, irreversível. O efeito sobre o crescimento de tumores é, portanto, uma consequência da exposição cumulativa ao fármaco. Medidas da exposição cumulativa, como a AUC, propiciam um meio de se individualizar o tratamento.

A ABORDAGEM DE CONCENTRAÇÃO-ALVO PARA O DESENHO DE UM ESQUEMA DE DOSAGEM RACIONAL

Um esquema racional de dosagem baseia-se no pressuposto de que há uma **concentração-alvo**, que produzirá o efeito terapêutico desejado. Pela consideração dos fatores farmacocinéticos que determinam a relação dose-concentração, é possível

booksmedicos.org

individualizar o esquema de doses para obtenção da concentração-alvo. As faixas de concentração efetiva mostradas na Tabela 3-1 constituem um guia das concentrações mensuradas quando pacientes estão sendo efetivamente tratados. A concentração-alvo inicial em geral é escolhida a partir da extremidade mais baixa dessa faixa. Em alguns casos, a concentração-alvo também depende do objetivo terapêutico específico – por exemplo, o controle da fibrilação atrial pela digoxina, com frequência requer uma concentração-alvo de 2 ng/mL, ao passo que a insuficiência cardíaca geralmente é controlada de modo adequado com uma concentração-alvo de 1 ng/mL.

Dose de manutenção

Na maioria das situações clínicas, os fármacos são administrados de maneira a manter um estado de equilíbrio do fármaco no corpo, ou seja, em cada dose, só se dá fármaco suficiente para repor o eliminado desde a dose precedente. Assim, o cálculo da dose de manutenção apropriada é um objetivo primário. A depuração é o termo farmacocinético mais importante a ser considerado na definição de um esquema de dosagem racional para o estado de equilíbrio. No estado de equilíbrio (ee), a velocidade de administração (velocidade *in*) deve ser igual à velocidade de eliminação (velocidade *out*). A substituição da concentração-alvo (CA) para a concentração C na equação (4) prediz a velocidade da dosagem de manutenção:

$$\text{Velocidade de administração}_{ee} = \text{Velocidade de eliminação}_{ee} = CL \times CA \quad (9)$$

Assim, se a concentração-alvo desejada é conhecida, a depuração (CL) naquele paciente determina a velocidade de administração. Se o fármaco é dado por uma via que tem uma biodisponibilidade menor do que 100%, então a velocidade de administração predita pela equação (9) deve ser modificada. Para administração oral:

$$\text{Velocidade de administração}_{oral} = \frac{\text{Velocidade de dosagem}}{F_{oral}} \quad (10)$$

Se forem dadas doses intermitentes, a dose de manutenção é calculada a partir de:

$$\text{Dose de manutenção} = \text{Velocidade de administração} \times \text{Intervalo da administração} \quad (11)$$

(Ver Quadro "Exemplo: cálculos da dose de manutenção".)

Observe que a concentração em estado de equilíbrio obtida por infusão contínua, ou a concentração média após dosagem intermitente, depende apenas da depuração. O volume de distribuição e a meia-vida não precisam ser conhecidos para se determinar a concentração plasmática média esperada a partir de uma velocidade de administração, ou para predizer a velocidade de administração para uma concentração-alvo desejada. A Figura 3-6 mostra que, em intervalos de dosagem diferentes, as curvas de tempo de concentração têm valores máximo e mínimo diferentes, mesmo que o nível médio seja sempre de 10 mg/L.

Estimativas de velocidade de administração e concentrações médias em estado de equilíbrio, que podem ser calculadas usando a depuração, não dependem de qualquer modelo farmacocinético específico. Em contraste, a determinação das concentrações máxima e mínima em estado de equilíbrio requerem premissas adicionais sobre o modelo farmacocinético. O fator de acumulação [equação (7)] pressupõe que o fármaco segue um modelo de corpo com um só compartimento (Figura 3-2B), e a previsão do pico de concentração presume que a velocidade de absorção é muito mais rápida do que a velocidade de eliminação. Para o cálculo da estimativa de concentrações máxima e mínima em uma situação clínica, essas premissas geralmente são razoáveis.

Dose de ataque

Quando o tempo para se alcançar um estado de equilíbrio é apreciável, como no caso de fármacos com meias-vidas longas, talvez seja desejável administrar uma dose de ataque que eleve de imediato a concentração do fármaco no plasma para a concentração-alvo. Teoricamente, apenas a quantidade da dose de ataque precisa ser calculada – não a velocidade de sua administração – e, para uma primeira aproximação, é assim. O volume

Exemplo: cálculos da dose de manutenção

Uma concentração-alvo de teofilina no plasma de 10 mg/L é desejada para aliviar a asma brônquica aguda em um paciente. Se o paciente não é fumante e apresenta estado normal exceto pela asma, pode-se usar a depuração média apresentada na Tabela 3-1, isto é, 2,8 L/h/70 kg. Visto que o fármaco será administrado como uma infusão intravenosa, F = 1.

$$\text{Velocidade de administração} = CL \times CA = 2{,}8 \text{ L/h/70 kg} \times 10 \text{ mg/L} = 28 \text{ mg/h/70 kg}$$

Portanto, neste paciente, a velocidade de administração seria 28 mg/h/70 kg.

Se o ataque de asma for aliviado, o médico pode manter esse nível plasmático usando teofilina oral, dada a cada 12 horas usando uma formulação de liberação prolongada, para se aproximar de uma infusão intravenosa contínua. De acordo com a Tabela 3-1, a F_{oral} é 0,96. Quando o intervalo de dosagem for 12 horas, o tamanho de cada dose de manutenção seria:

$$\text{Dose de manutenção} = \frac{\text{Velocidade de administração}}{F} \times \text{Intervalo das doses} = \frac{28 \text{ mg/h}}{0{,}96} \times 12 \text{ horas} = 350 \text{ mg}$$

Um tamanho de comprimido ou cápsula próximo da dose ideal de 350 mg seria então prescrito a intervalos de 12 horas. Se um intervalo de doses de 8 horas fosse usado, a dose ideal seria 233 mg; e se o fármaco fosse dado uma vez por dia, a dose seria de 700 mg. Na prática, F poderia ser omitida do cálculo já que é tão próxima de 1.

booksmedicos.org

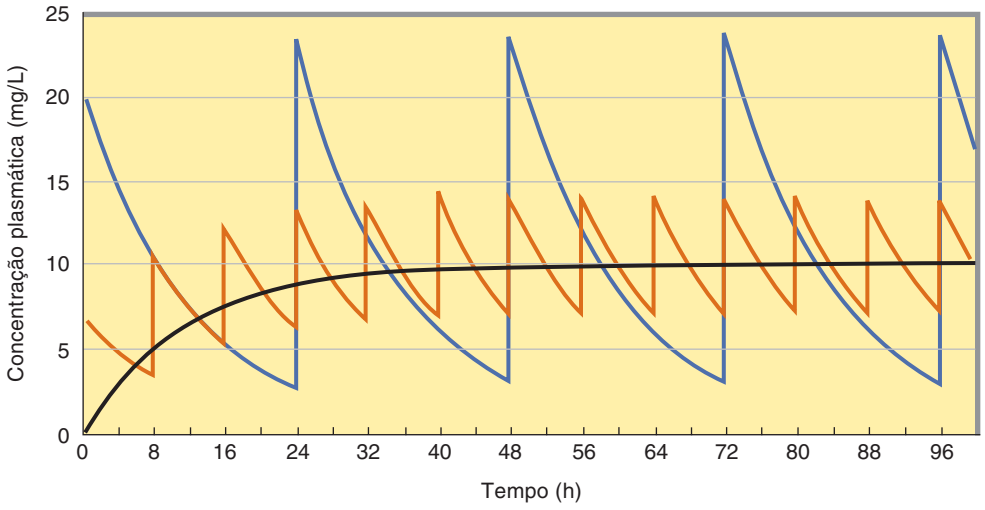


FIGURA 3-6 Relação entre frequência de administração e concentrações plasmáticas máxima e mínima quando se deseja um nível de teofilina no plasma de 10 mg/L em estado de equilíbrio. A linha negra que se eleva suavemente mostra a concentração plasmática alcançada com uma infusão intravenosa de 28 mg/h. As doses para administração a cada 8 horas (linha laranja) são de 224 mg; para administração a cada 24 horas (linha azul), 672 mg. Em cada um dos três casos, a concentração média no plasma em estado de equilíbrio é de 10 mg/L.

de distribuição (V) é o fator de proporcionalidade que correlaciona a quantidade total de fármaco no corpo à concentração; se uma dose de ataque deve alcançar a concentração-alvo (CA), então a partir da equação (1):

$$\text{Dose de ataque} = \begin{matrix}\text{Quantidade no corpo}\\ \text{imediatamente em seguida}\\ \text{à dose de ataque}\end{matrix} = V \times CA \qquad (12)$$

No exemplo da teofilina dado no Quadro "Exemplo: cálculos da dose de manutenção", a dose de ataque seria 350 mg (35 L × 10 mg/L) para uma pessoa de 70 kg. Na maioria dos fármacos, a dose de ataque pode ser administrada uma única vez pela via escolhida.

Até aqui, desconsiderou-se o fato de que alguns fármacos seguem uma farmacocinética mais complexa, de compartimentos múltiplos, como o processo de distribuição ilustrado pelo modelo de dois compartimentos na Figura 3-2. Isso se justifica na maioria dos casos, entretanto, em alguns, a fase de distribuição não pode ser ignorada, particularmente em conexão com o cálculo de doses de ataque. Se a velocidade de absorção é rápida em relação à distribuição (p. ex., sempre verdadeiro na administração intravenosa rápida), a concentração do fármaco no plasma que resulta de uma dose de ataque apropriada – calculada a partir do volume de distribuição aparente – pode, no início, ser mais alta do que o desejado. É possível que ocorra toxicidade grave, ainda que de forma transitória. Isso é de especial relevância, por exemplo, na administração de fármacos antiarrítmicos como a lidocaína, quando pode acontecer uma resposta tóxica quase imediata. Assim, embora a estimativa da quantidade de uma dose de ataque esteja bastante correta, a velocidade de administração às vezes é decisiva na prevenção de concentrações excessivas do fármaco, e a administração lenta de um fármaco intravenoso (ao longo de minutos em vez de segundos) é quase sempre uma prática prudente.

Quando doses intermitentes são dadas, a dose de ataque calculada a partir da equação (12) só atinge a concentração média de estado de equilíbrio, e não se equipara à concentração-pico de estado de equilíbrio (Figura 3-6). Para se equiparar à concentração-pico no estado de equilíbrio, a dose de ataque pode ser calculada a partir da equação (13):

$$\text{Dose de ataque} = \text{Dose de manutenção} \times \text{Fator de acumulação} \qquad (13)$$

INTERVENÇÃO NA CONCENTRAÇÃO-ALVO: APLICAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA E DA FARMACODINÂMICA À INDIVIDUALIZAÇÃO DE DOSES

Os princípios básicos já delineados podem ser aplicados à interpretação de medidas clínicas de concentração do fármaco com base nas três principais variáveis farmacocinéticas: absorção, depuração e volume de distribuição (e a variável derivada, meia-vida). Além disso, pode ser necessário considerar duas variáveis farmacodinâmicas: o efeito máximo atingível no tecido-alvo e a sensibilidade do tecido ao fármaco. Doenças podem modificar todos esses parâmetros, e a capacidade de prever o efeito de estados mórbidos sobre parâmetros farmacocinéticos é importante para o ajuste apropriado da dosagem nesses casos (Ver Quadro "A estratégia da concentração-alvo").

Variáveis farmacocinéticas

A. Entrada

A quantidade de fármaco que entra no corpo depende da adesão do paciente ao esquema prescrito e da velocidade e extensão da transferência do sítio de administração para o sangue.

Dose excessiva e subdosagem em relação à dosagem prescrita – ambas aspectos de falta de adesão – com frequência são detectadas por mensurações de concentração, quando obtidos

booksmedicos.org

A estratégia da concentração-alvo

O reconhecimento do papel essencial da concentração em ligar farmacocinética e farmacodinâmica leva naturalmente à estratégia de concentração-alvo. Princípios de farmacodinâmica são usados para se prever a concentração necessária a fim de se conseguir um grau particular de efeito terapêutico. Essa concentração-alvo pode então ser obtida pelo uso de princípios farmacocinéticos para se chegar a um esquema de dosagem adequado (Holford, 1999). A estratégia de concentração-alvo é um processo para otimizar a dose em um indivíduo com base em uma resposta substituta mensurada, como a concentração do fármaco:

1. Escolher a concentração-alvo (CA).
2. Predizer o volume de distribuição (V) e a depuração (CL) com base em valores da população-padrão (p. ex., Tabela 3-1), com ajustes para fatores como peso e função renal.
3. Dar uma dose de ataque ou de manutenção calculada a partir de CA, V e CL.
4. Mensurar a resposta do paciente e a concentração do fármaco.
5. Revisar V e/ou CL com base na concentração mensurada.
6. Repetir as etapas 3 a 5, ajustando a dose prevista para se conseguir a CA.

desvios grosseiros dos valores esperados. Se for verificado que a adesão é adequada, anormalidades de absorção no intestino delgado podem ser a causa de concentrações anormalmente baixas. Variações na extensão de biodisponibilidade raramente são causadas por irregularidades na manufatura da formulação particular do fármaco. O mais comum é que variações de biodisponibilidade se devam ao metabolismo durante a absorção.

B. Depuração

Depuração anormal pode ser prevista quando há uma deficiência importante da função dos rins, fígado ou coração. A depuração de creatinina consiste em um indicador quantitativo útil da função renal. De modo inverso, a depuração de fármacos pode ser um indicador útil das consequências funcionais da insuficiência cardíaca, renal ou hepática, frequentemente com precisão maior do que achados clínicos ou outros exames de laboratório. Por exemplo, quando a função renal está mudando de modo rápido, a estimativa da depuração de antibióticos aminoglicosídeos pode ser um indicador mais acurado da filtração glomerular do que a creatinina sérica.

Tem se mostrado que a doença hepática reduz a depuração e prolonga a meia-vida de muitos fármacos. Contudo, para vários outros fármacos que são eliminados por processos hepáticos, nenhuma alteração da depuração ou da meia-vida tem sido observada com doença hepática similar. Isso reflete o fato de que a doença hepática nem sempre afeta a depuração hepática intrínseca. No presente, não há um marcador confiável da função hepática de metabolização de fármacos que possa ser utilizado para predizer alterações da depuração hepática, de modo análogo à depuração de creatinina como um marcador da depuração renal de fármacos.

C. Volume de distribuição

O volume de distribuição aparente reflete um balanço entre ligação a tecidos, que diminui a concentração plasmática e torna maior o volume aparente, e ligação a proteínas do plasma, que aumenta a concentração plasmática e torna o volume aparente menor. Mudanças na ligação tecidual ou na plasmática podem alterar o volume de distribuição aparente, determinado a partir de mensurações da concentração no plasma. As pessoas mais idosas têm uma diminuição relativa da massa muscular esquelética e tendem a apresentar um volume aparente menor de distribuição da digoxina (que se liga a proteínas de músculos). O volume de distribuição pode ser superestimado em pacientes obesos, se baseado no peso corporal e o fármaco não penetrar bem em tecidos adiposos, como é o caso da digoxina. Em contraste, a teofilina tem um volume de distribuição semelhante àquele da água corporal total. O tecido adiposo tem quase tanta água como outros tecidos, de modo que o volume total aparente de distribuição da teofilina é proporcional ao peso corporal, mesmo em pacientes obesos.

O acúmulo anormal de líquido – edema, ascite, derrame pleural – pode aumentar bastante o volume de distribuição de fármacos como a gentamicina, que são hidrofílicos e têm volumes de distribuição pequenos.

D. Meia-vida

As diferenças entre depuração e meia-vida são importantes na definição dos mecanismos subjacentes para o efeito de um estado mórbido sobre a disposição de fármacos. Por exemplo, a meia-vida do diazepam aumenta com a idade do paciente. Quando se relaciona a depuração à idade, verifica-se que a depuração desse fármaco não muda com a idade. A meia-vida crescente do diazepam, de fato, resulta de alterações do volume de distribuição com a idade; os processos metabólicos responsáveis pela eliminação do fármaco são muito constantes.

Variáveis farmacodinâmicas

A. Efeito máximo

Todas as respostas farmacológicas devem ter um efeito máximo ($E_{máx}$). Não importa o quão alta seja a concentração do fármaco, alcança-se um ponto além do qual nenhum incremento adicional de reposta é obtido.

Se o aumento da dose no caso de um paciente particular não levar a uma resposta clínica adicional, é possível que o efeito máximo tenha sido alcançado. O reconhecimento do efeito máximo é útil para evitar aumentos ineficazes de dose, com o consequente risco de toxicidade.

B. Sensibilidade

A sensibilidade do órgão-alvo à concentração de fármacos é refletida pela concentração necessária para produzir 50% do efeito máximo, a C_{50}. Detecta-se a sensibilidade diminuída ao fármaco por meio da mensuração de suas concentrações, que costumam estar associadas à resposta terapêutica, em um paciente que não tenha respondido. Isso pode resultar de fisiologia anormal – a hiperpotassemia, por exemplo, diminui a capacidade de resposta à digoxina – ou de antagonismo farmacológico – os bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo, dificultam a resposta inotrópica à digoxina.

A sensibilidade aumentada a um fármaco geralmente é sinalizada por respostas exageradas a doses pequenas ou moderadas. A natureza farmacodinâmica dessa sensibilidade pode ser confirmada pela mensuração de concentrações do fármaco baixas em relação ao efeito observado.

booksmedicos.org

INTERPRETAÇÃO DAS MENSURAÇÕES DE CONCENTRAÇÃO DE FÁRMACOS

Depuração

A depuração é o fator isolado mais importante na determinação de concentrações de fármacos. A interpretação de mensurações de concentrações de fármacos depende de um entendimento claro de três fatores que influenciam a depuração: a dose, o fluxo sanguíneo orgânico e a função intrínseca do fígado ou dos rins. Cada um desses fatores deve ser considerado ao se interpretar a depuração estimada a partir de uma mensuração de concentração de fármaco.

Também deve-se reconhecer que mudanças na ligação a proteínas podem levar os descuidados a acreditar que há uma alteração da depuração, quando, de fato, a eliminação do fármaco não está alterada (ver Quadro "Ligação a proteínas plasmáticas: ela é importante?"). Eis os fatores que afetam a ligação a proteínas:

1. **Concentração de albumina:** fármacos como fenitoína, salicilatos e disopiramida são bastante ligados à albumina do plasma. Os níveis de albumina são baixos em muitos estados mórbidos, resultando em concentrações totais do fármaco mais baixas.
2. **Concentração de α_1-glicoproteína ácida:** a α_1-glicoproteína ácida é uma proteína de ligação importante, com sítios de ligação para fármacos como quinidina, lidocaína e propranolol. Está aumentada em distúrbios inflamatórios agudos e causa alterações relevantes na concentração plasmática total desses fármacos, embora a eliminação do fármaco esteja inalterada.
3. **Ligação a proteínas limitada pela capacidade:** a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas é limitada pela capacidade. As concentrações terapêuticas de salicilatos e prednisolona mostram ligação a proteínas dependente da concentração. Como a concentração de fármaco não ligado é determinada pela velocidade de administração e depuração – que não está alterada, no caso desses fármacos de baixa razão de extração, pela ligação a proteínas –, aumentos da velocidade de administração causam modificações correspondentes na concentração não ligada importantes quanto à farmacodinâmica. Em contrapartida, a concentração do fármaco aumentará com menos rapidez do que a velocidade de administração sugeriria quando a ligação a proteínas se aproxima da saturação em concentrações mais altas.
4. **Ligação a eritrócitos:** Fármacos como ciclosporina e tacrolimo ligam-se extensamente dentro de eritrócitos. Em geral, concentrações no sangue total são dosadas e são cerca de 50 vezes mais altas do que a concentração plasmática. Uma diminuição da concentração de eritrócitos (refletida no hematócrito) causará uma queda na concentração do sangue total, sem uma mudança em concentrações farmacologicamente ativas. A padronização de concentrações a um hematócrito padrão ajuda a interpretar a relação concentração-efeito.

Histórico da administração

Um histórico acurado da administração é essencial, caso se deseje obter o valor máximo da mensuração de concentração do fármaco. De fato, se um histórico da administração é desconhecido ou incompleto, a mensuração da concentração de fármaco perde todo o valor preditivo.

Momento da coleta para a mensuração da concentração

As informações sobre a velocidade e extensão da absorção de um fármaco em um paciente individual raramente têm grande importância clínica. Entretanto, a absorção em geral ocorre durante as primeiras 2 horas após a administração de uma dose de fármaco e varia de acordo com a ingestão de alimentos, postura e atividade. Portanto, é importante que se evite coletar sangue

Ligação a proteínas plasmáticas: ela é importante?

A ligação às proteínas plasmáticas com frequência é mencionada como um fator que desempenha função em farmacocinética, farmacodinâmica e interações medicamentosas. Entretanto, não há exemplos clinicamente relevantes de alterações na disposição ou efeitos de fármacos que possam ser atribuídos com clareza a mudanças na ligação a proteínas do plasma (Benet e Hoener, 2002). A ideia de aumento da concentração de fármaco não ligado e o seu efeito, e talvez, de produção de toxicidade, se um fármaco fosse deslocado de proteínas plasmáticas, parece um mecanismo simples e óbvio. Infelizmente, essa teoria simples, apropriada para um tubo de ensaio, não funciona no corpo, que é um sistema aberto capaz de eliminar o fármaco não ligado.

Em primeiro lugar, uma mudança aparentemente drástica na fração não ligada de 1 para 10% libera menos de 5% da quantidade total de fármaco no corpo para o componente não ligado, porque menos de um terço do fármaco no corpo se liga a proteínas do plasma, mesmo nos casos mais extremos (p. ex., varfarina). O fármaco deslocado da proteína plasmática se distribui em todo o volume de distribuição, de modo que um aumento de 5% na quantidade de fármaco não ligado no corpo produz, no máximo, um aumento de 5% do fármaco não ligado farmacologicamente ativo no sítio de ação.

Em segundo lugar, quando a quantidade de fármaco não ligado ao plasma aumenta, a velocidade de eliminação cresce (se a depuração não ligada estiver inalterada); depois de quatro meias-vidas, a concentração não ligada retorna a seu valor prévio de estado de equilíbrio. Quando interações medicamentosas associadas ao deslocamento da ligação a proteínas e efeitos clinicamente importantes foram estudados, constatou-se que o fármaco deslocador é também um inibidor da depuração, e é a alteração na depuração do fármaco não ligado o mecanismo relevante que explica a interação.

A importância clínica da ligação a proteínas plasmáticas é somente ajudar na interpretação de concentrações mensuradas do fármaco. Quando as proteínas plasmáticas estão mais baixas do que o normal, a concentração total do fármaco é mais baixa, mas concentrações não ligadas não são afetadas.

booksmedicos.org

até que a absorção esteja completa (cerca de 2 horas depois de uma dose oral). Tentativas para mensurar picos de concentração logo depois da administração oral geralmente são mal-sucedidas e comprometem a validade da mensuração, pois não se pode ter certeza de que a absorção foi completa.

Alguns fármacos, como a digoxina e o lítio, levam várias horas para se distribuir aos tecidos. Amostras de digoxina devem ser coletadas pelo menos 6 horas depois da última dose, e de lítio, logo antes da próxima dose (geralmente 24 horas depois da última). Os aminoglicosídeos se distribuem muito rapidamente, mas ainda assim é prudente esperar 1 hora depois de aplicada a dose antes de se coletar uma amostra.

A depuração é estimada a partir da velocidade de administração e da concentração média em estado de equilíbrio. Amostras de sangue devem ser obtidas no tempo apropriado para se estimar a concentração em estado de equilíbrio. Contanto que o estado de equilíbrio tenha sido abordado (pelo menos três meias-vidas de administração constante), uma amostra obtida próximo do ponto médio do intervalo de dosagem geralmente estará perto da concentração média em estado de equilíbrio.

Previsões iniciais de volume de distribuição e depuração

A. Volume de distribuição

Costuma-se calcular o volume de distribuição de um paciente individual usando-se o peso corporal (nos valores da Tabela 3-1, presume-se um peso corporal de 70 kg). Se um paciente é obeso, fármacos que não penetram prontamente a gordura (p. ex., gentamicina, digoxina, tacrolimo, gencitabina) devem ter seus volumes calculados a partir da massa livre de gordura (MLG), como mostrado adiante. O peso corporal total (PC) está em quilogramas, e a altura (ALT), em metros:

$$\text{Para mulheres: MLG (kg)} = \frac{37{,}99 \times \text{ALT}^2 \times \text{PC}}{35{,}98 \times \text{ALT}^2 + \text{PC}} \qquad (14a)$$

$$\text{Para homens: MLG (kg)} = \frac{42{,}92 \times \text{ALT}^2 \times \text{PC}}{30{,}93 \times \text{ALT}^2 + \text{PC}} \qquad (14b)$$

Pacientes com edema, ascite ou derrames pleurais oferecem um volume de distribuição maior aos antibióticos aminoglicosídeos (p. ex., gentamicina) do que o previsto pelo peso corporal. Nesses pacientes, o peso deve ser corrigido como a seguir: subtrair do peso mensurado uma estimativa do peso do acúmulo excessivo de líquido. Usa-se o peso corporal "normal" resultante para se calcular o volume normal de distribuição. Por fim, esse volume normal deve ser aumentado em 1 L para cada quilograma de excesso de líquido estimado. Essa correção é importante por causa dos volumes de distribuição relativamente pequenos de fármacos hidrossolúveis.

B. Depuração

Fármacos depurados pelos rins com frequência requerem o ajuste da depuração em proporção à função renal. Isso pode ser estimado convenientemente a partir da depuração de creatinina, calculada em função de uma dosagem única de creatinina sérica e da taxa prevista de produção de creatinina.

A taxa prevista de produção de creatinina em mulheres é 85% do valor calculado, porque elas têm uma massa muscular por quilograma menor, e é a massa muscular que determina a produção de creatinina. A massa muscular como uma fração do peso corporal diminui com a idade, e é por isso que a idade aparece na equação de Cockcroft-Gault.*

A diminuição da função renal com a idade não depende da diminuição na produção de creatinina. Por causa da dificuldade de se obter coletas completas de urina, a depuração de creatinina calculada dessa forma é, pelo menos, tão confiável quanto as estimativas baseadas em coletas de urina. No caso de pacientes obesos, a massa livre de gordura [equação (14)] deve ser considerada em vez do peso corporal total, e feita correção para o catabolismo muscular em pacientes com enfermidades graves.

Revisão de estimativas individuais do volume de distribuição e da depuração

A abordagem de senso comum à interpretação de concentrações de fármacos compara previsões de parâmetros farmacocinéticos e concentrações esperadas a valores mensurados. Se as concentrações mensuradas diferem em mais de 20% dos valores previstos, devem ser calculadas estimativas revisadas de V ou CL para aquele paciente, usando a equação (1) ou a (2). Se a alteração calculada for maior que um aumento de 100% ou diminuição de 50%, ou em V, ou em CL, as premissas feitas sobre o tempo da coleta de amostra e a história de dosagem devem ser examinadas com atenção.

Por exemplo, se um paciente está tomando 0,25 mg de digoxina por dia, o médico espera que a concentração do fármaco seja cerca de 1 ng/mL. Isso se fundamenta em valores típicos de biodisponibilidade de 70% e depuração total de cerca de 7 L/h (CL_{renal} 4 L/h, $CL_{não\ renal}$ 3 L/h). Se o paciente tem insuficiência cardíaca, a depuração não renal (hepática) pode ser diminuída pela metade por causa de congestão e da hipoxia hepática, de modo que a depuração esperada se torna 5,5 L/h. Espera-se, então, que a concentração seja cerca de 1,3 ng/mL. Suponha-se que a concentração realmente mensurada seja 2 ng/mL. Por senso comum, a divisão ao meio da dose diária conseguiria uma concentração-alvo de 1 ng/mL. Essa abordagem implica uma depuração revisada de 3,5 L/h. A depuração menor em comparação ao valor esperado de 5,5 L/h pode refletir deficiência adicional da função renal devido à insuficiência cardíaca.

Essa técnica é enganosa se o estado de equilíbrio não houver sido alcançado. Pelo menos uma semana de administração regular (quatro meias-vidas) deve decorrer antes que o método implícito seja confiável.

*A equação de Cockcroft-Gault é dada no Capítulo 60.

REFERÊNCIAS

Benet LZ, Hoener B: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2002;71:115.

Holford NHG: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles, 2013. http:// holford.fmhs.auckland.ac.nz/teaching/pharmacometrics/advanced.php.

Holford NHG: Target concentration intervention: Beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol 1999:48:9.

Holford NHG, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship. Clin Pharmacokinet 1981;6:429.

Holford N, Heo YA, Anderson B: A pharmacokinetic standard for babies and adults. J Pharm Sci 2013;102:2941.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Cerca de 67% da depuração total padrão de digoxina é renal, de modo que a depuração renal padrão corresponde a 0,67 × 9 L/h = 6 L/h/70 kg com depuração de creatinina de 100 mL/min e a depuração não renal, a (1 – 0,67) × 9 L/h = 3 L/h/70 kg (ver Tabela 3-1 para parâmetros farmacocinéticos padrão). A depuração de creatinina prevista é de 22 mL/min (Cockcroft e Gault), de modo que a depuração renal de digoxina corresponde a 6 × 22/100 × 60/70 = 1,1 L/h, a depuração não renal, a 2,7 × 60/70 = 2,6 L/h, e a depuração total, a 3,7 L/h. A velocidade da dose de manutenção parenteral é 2 mcg/L × 3,7 L/h = 7,4 mcg/h. A dosagem oral uma vez por dia com biodisponibilidade de 0,7 precisaria de uma dose de manutenção diária de 7,4/0,7 × 24 = 254 mcg/dia. Uma dose prática seria um comprimido de 250 mcg por dia.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

4 Biotransformação de fármacos

Maria Almira Correia, PhD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 40 anos se apresenta no departamento de emergência de seu hospital local um pouco desorientada, queixando-se de dor torácica medioesternal, dor abdominal, tremores e vômitos há dois dias. Ela admite ter tomado um "punhado" de comprimidos de hidrocodona/paracetamol (uma combinação analgésica opioide/não opioide), carisoprodol (um relaxante muscular de ação central) e cloridrato de duloxetina (um agente antidepressivo/antifibromialgia) dois dias antes. Ao exame físico, as escleróticas de seus olhos mostram coloração amarela. Exames laboratoriais de sangue, coletado dentro de uma hora de sua admissão, revelaram função hepática anormal como indicado pelos índices aumentados: fosfatase alcalina 302 (41-133)*, alanina aminotransferase (ALT) 351 (7-56)*, aspartato aminotransferase (AST) 1.045 (0-35)*, bilirrubina 3,33 mg/dL (0,1-1,2)* e tempo de protrombina de 19,8 segundos (11-15)*. Além disso, o bicarbonato plasmático está reduzido e ela tem taxa de filtração glomerular reduzida em cerca de 45% do valor normal para sua idade; creatinina sérica e nitrogênio ureico sanguíneo estão elevados, glicemia acentuadamente reduzida de 35 mg/dL, e uma concentração plasmática de paracetamol de 75 mcg/mL (10-20)*. Seu título sérico está significantemente positivo para o vírus da hepatite C (HCV). Com esses dados, como você procederia no tratamento desse caso?

*Os valores normais estão entre parênteses.

Os seres humanos são expostos diariamente a uma grande variedade de compostos estranhos chamados de **xenobióticos** – substâncias absorvidas pelos pulmões, pela pele ou, mais comumente, ingeridas de forma não intencional, por meio de compostos presentes em alimentos e bebidas, ou ainda deliberadamente, como fármacos ou drogas para propósitos terapêuticos ou "recreativos". A exposição a xenobióticos ambientais pode ser inadvertida e acidental, ou – quando estão presentes como componentes do ar, da água e de alimentos – inevitável. Alguns xenobióticos são inócuos, mas outros provocam respostas biológicas. Essas respostas dependem, com frequência, da conversão da substância absorvida em um metabólito ativo. A discussão que se segue é aplicável a xenobióticos em geral (inclusive fármacos) e, em alguma extensão, a compostos endógenos.

POR QUE A BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS É NECESSÁRIA?

Acredita-se que os sistemas de biotransformação de fármacos tenham evoluído a partir da necessidade de destoxificar e eliminar bioprodutos e toxinas vegetais e bacterianas, o que mais tarde se estendeu a fármacos e outros xenobióticos ambientais. A excreção renal desempenha uma função central no fim da atividade biológica de alguns fármacos, sobretudo daqueles que têm volumes moleculares pequenos ou que possuem características polares, como grupos funcionais completamente ionizados em pH fisiológico. Contudo, muitos fármacos não possuem essas propriedades físico-químicas. As moléculas orgânicas farmacologicamente ativas tendem a ser lipofílicas e permanecem não ionizadas, ou só parcialmente ionizadas, em pH fisiológico; e são reabsorvidas de imediato do filtrado glomerular no néfron. Com frequência, certos compostos lipofílicos são bastante ligados a proteínas plasmáticas e podem não ser prontamente filtrados no glomérulo. Em consequência, a maioria dos fármacos teria uma duração de ação prolongada se o fim de sua ação dependesse apenas da excreção renal.

Um processo alternativo que pode levar ao término ou à alteração da atividade biológica é o metabolismo. Em geral, os xenobióticos lipofílicos são transformados em produtos mais polares e, portanto, excretados mais prontamente. A função que o metabolismo desempenha na inativação de fármacos lipossolúveis pode ser determinante. Por exemplo, barbitúricos lipofílicos, como tiopental e fenobarbital, teriam meias-vidas bastante longas, se não fosse por sua conversão metabólica a compostos mais hidrossolúveis.

booksmedicos.org

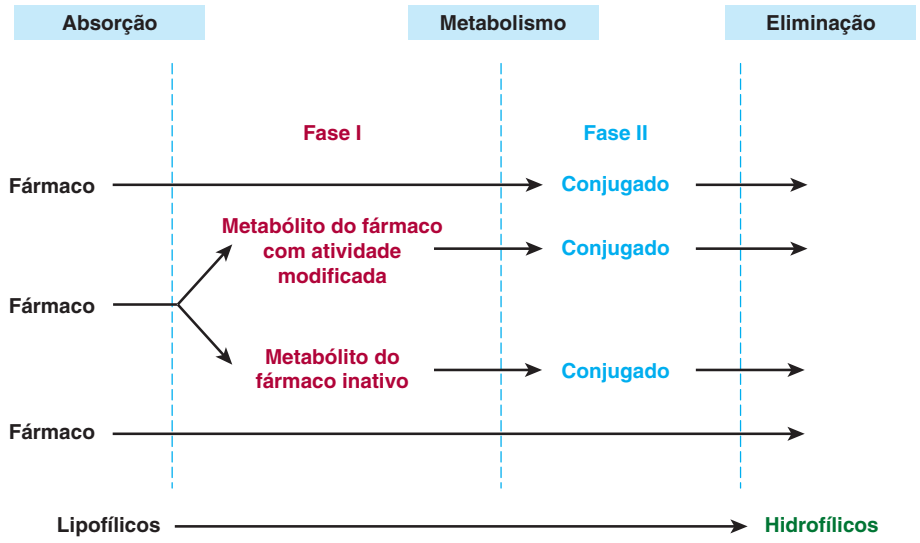


FIGURA 4-1 Reações de fase I e fase II e eliminação direta na biodisposição de fármaco. As reações de fase II também podem preceder as reações de fase I.

Os produtos metabólicos com frequência têm atividade farmacodinâmica menor do que o fármaco-mãe e, por vezes, são até inativos. Entretanto, alguns produtos de biotransformação têm propriedades tóxicas ou atividade *aumentadas*. É digno de nota que a síntese de substratos endógenos, como hormônios esteroides, colesterol, congêneres ativos da vitamina D e ácidos biliares, envolve muitas vias catalisadas por enzimas associadas ao metabolismo de xenobióticos. Por fim, enzimas metabolizadoras de fármacos têm sido exploradas no desenho de profármacos farmacologicamente inativos, convertidos em moléculas ativas no corpo.

O PAPEL DA BIOTRANSFORMAÇÃO NA DISPOSIÇÃO DE FÁRMACOS

A maioria das biotransformações metabólicas ocorre em algum ponto entre a absorção do fármaco na circulação geral e sua eliminação renal. Poucas transformações ocorrem no lúmen ou na parede intestinal. Em geral, todas essas reações podem ser alocadas a uma de duas categorias principais chamadas de **reações de fase I** e **fase II** (Figura 4-1).

As reações de fase I geralmente convertem o fármaco-mãe a um metabólito mais polar pela introdução ou pelo desmascaramento de um grupo funcional (–OH, $–NH_2$, –SH). Com frequência esses metabólitos são inativos, embora, em alguns exemplos, a atividade seja apenas modificada ou até ampliada.

Caso sejam polares o suficiente, os metabólitos de fase I podem ser excretados de imediato. Entretanto, muitos produtos de fase I não são eliminados rapidamente e sofrem uma reação subsequente na qual um substrato endógeno, como ácido glicurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou um aminoácido, combina-se com o grupo funcional recém-incorporado para formar um conjugado bastante polar. Essa conjugação ou reações sintéticas são os marcos do metabolismo de fase II. Uma grande variedade de fármacos sofre essas reações sequenciais de biotransformação, embora, em alguns casos, o fármaco-mãe já possua um grupo funcional capaz de formar um conjugado diretamente. Sabe-se, por exemplo, que a metade hidrazida da isoniazida forma um *N*-acetil conjugado em uma reação de fase II. Esse conjugado é, então, um substrato para uma reação de fase I, ou seja, hidrólise a ácido nicotínico (Figura 4-2). Assim, é possível que reações de fase II precedam reações de fase I.

ONDE OCORREM AS BIOTRANSFORMAÇÕES DOS FÁRMACOS?

Embora cada tecido tenha alguma capacidade de metabolizar fármacos, o fígado é o principal órgão para isso. Outros tecidos que exibem atividade considerável compreendem o trato gastrintestinal, os pulmões, a pele, os rins e o cérebro. Depois da administração oral, muitos fármacos (p. ex., isoproterenol, petidina, pentazocina, morfina) são absorvidos intactos no intestino

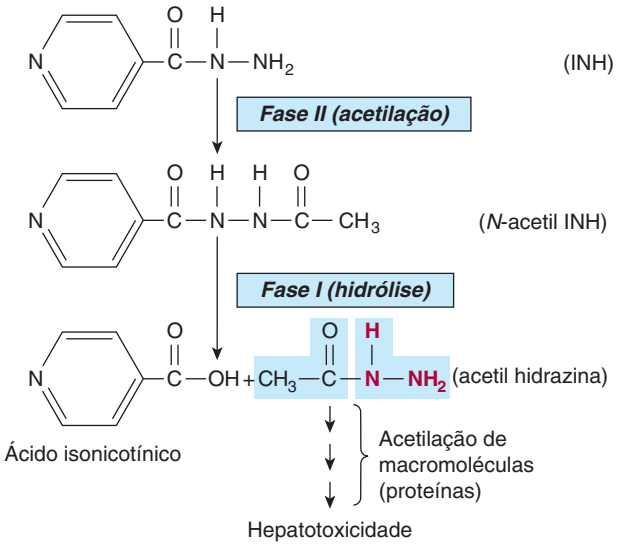


FIGURA 4-2 Ativação de fase II da isoniazida (INH) a um metabólito hepatotóxico.

booksmedicos.org

delgado e transportados primeiramente pelo sistema porta ao fígado, onde passam por metabolismo extenso. Esse processo é chamado de **efeito de primeira passagem** (ver Capítulo 3). Alguns fármacos administrados por via oral (p. ex., clonazepam, clorpromazina, ciclosporina) são metabolizados de forma mais extensa no intestino que no fígado, ao passo que outros (p. ex., midazolam) sofrem metabolismo intestinal significativo (cerca de 50%). Assim, o metabolismo intestinal pode contribuir para o efeito geral de primeira passagem, e os indivíduos com função hepática comprometida talvez dependam de forma crescente desse metabolismo intestinal para eliminação de fármacos. O comprometimento do metabolismo intestinal de certos fármacos (p. ex., felodipino, ciclosporina A) também pode resultar em elevação significante de seus níveis plasmáticos e interações farmacológicas relevantes do ponto de vista clínico (**interações fármaco-fármaco**, ver adiante). Efeitos de primeira passagem podem limitar tanto a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral (p. ex., lidocaína) que vias de administração alternativas devem ser usadas para se conseguir níveis sanguíneos com efeitos terapêuticos efetivos. Além disso, a parte inferior do intestino abriga microrganismos intestinais capazes de muitas reações de biotransformação. Fármacos podem ser metabolizados pelo ácido gástrico (p. ex., penicilina), por enzimas digestivas (p. ex., polipeptídeos como a insulina) ou por enzimas da parede do intestino (p. ex., catecolaminas simpatomiméticas).

Embora a biotransformação de fármacos *in vivo* possa ocorrer por reações químicas espontâneas não catalisadas, a maioria das transformações é catalisada por enzimas celulares específicas. No nível subcelular, essas enzimas localizam-se no retículo endoplasmático (RE), nas mitocôndrias, no citosol, nos lisossomos, ou mesmo no envelope nuclear ou na membrana plasmática.

SISTEMA MICROSSÔMICO DE OXIDASE DE FUNÇÃO MISTA E REAÇÕES DE FASE I

Muitas enzimas metabolizadoras de fármacos localizam-se nas membranas do retículo endoplasmático lipofílico do fígado e de outros tecidos. Quando são isoladas por homogeneização e fracionamento da célula, essas membranas lamelares tornam-se vesículas chamadas de **microssomos**. Os microssomos retêm a maioria das características morfológicas e funcionais das membranas intactas, inclusive os aspectos de superfície lisa e rugosa do retículo endoplasmático rugoso (salpicado de ribossomos) e liso (sem ribossomos). Enquanto os microssomos rugosos tendem a ser dedicados à síntese de proteínas, os lisos são ricos em enzimas responsáveis pelo metabolismo oxidante de fármacos. Em particular, contêm a importante classe de enzimas conhecidas como **oxidases de função mista** (MFO) ou **monoxigenases**. A atividade dessas enzimas requer tanto um agente redutor (fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina [**NADPH**]) como oxigênio molecular; em uma reação típica, uma molécula de oxigênio é consumida (reduzida) por molécula de substrato, com um átomo de oxigênio aparecendo no produto e o outro na forma de água.

Nesse processo de oxidação-redução, duas enzimas microssômicas desempenham um papel-chave. A primeira dessas é uma flavoproteína, a **NADPH-citocromo P450 oxidorredutase** (POR). Um mol dessa enzima contém um mol de cada mononucleotídeo de flavina (FMN) e dinucleotídeo de flavina adenina (FAD). A segunda enzima microssômica é uma hemoproteína chamada de **citocromo P450**, que serve como oxidase terminal. De fato, a membrana microssômica abriga múltiplas formas dessa hemoproteína, e essa multiplicidade é aumentada pela administração repetida ou exposição a produtos químicos exógenos (ver adiante). O nome citocromo P450 (abreviado como **P450** ou **CYP**) deriva das propriedades espectrais dessa hemoproteína. Em sua forma reduzida (ferrosa), liga-se ao monóxido de carbono para formar um complexo que absorve a luz de forma máxima em 450 nm. A relativa abundância de P450, em comparação com a da redutase no fígado, contribui para fazer da redução do heme do P450 uma etapa limitante de velocidade nas oxidações hepáticas de fármacos.

As oxidações microssômicas de fármacos requerem P450, P450-redutase, NADPH e oxigênio molecular. Um esquema simplificado do ciclo oxidante é apresentado na Figura 4-3. De forma breve, o P450 oxidado (Fe^{+3}) combina-se com um

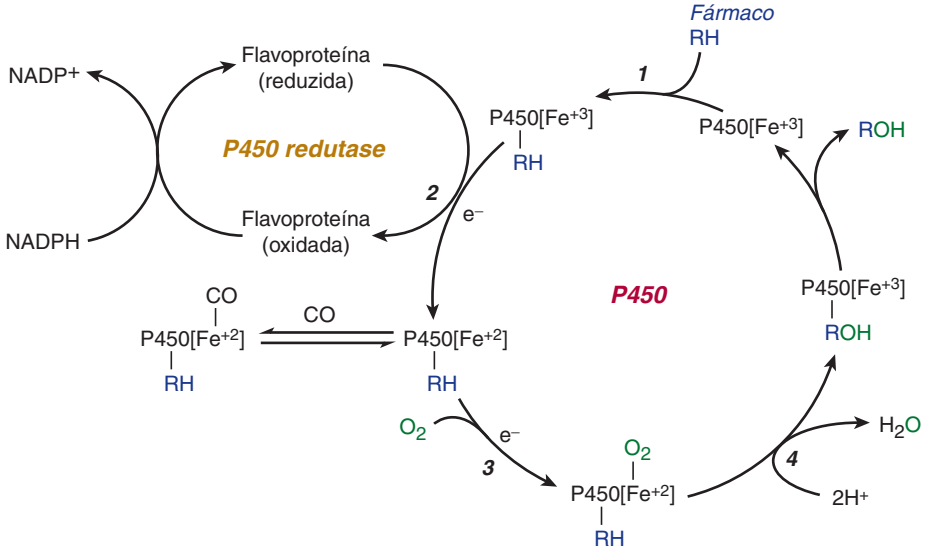


FIGURA 4-3 Ciclo do citocromo P450 em oxidações de fármacos. RH, fármaco-mãe; ROH, metabólito oxidado; e^-, elétron.

booksmedicos.org

substrato de fármaco para formar um complexo binário (etapa 1). O NADPH doa um elétron à flavoproteína P450-redutase que, por sua vez, reduz o complexo oxidado P450-fármaco (etapa 2). Um segundo elétron é introduzido a partir de NADPH por meio da mesma P450-redutase, que serve para reduzir o oxigênio molecular e formar um complexo oxigênio ativado-P450-substrato (etapa 3). Esse complexo, por sua vez, transfere oxigênio ativado ao substrato do fármaco para formar o produto oxidado (etapa 4).

As potentes propriedades oxidantes desse oxigênio ativado permitem a oxidação de um grande número de substratos. A especificidade de substrato é muito baixa nesse complexo enzimático. A alta lipossolubilidade é o único aspecto estrutural comum da ampla variedade de fármacos e produtos químicos não relacionados estruturalmente que servem como substratos nesse sistema (Tabela 4-1). Contudo, em comparação com muitas outras enzimas, inclusive da fase II, as P450 são catalisadores muito lentos, e suas reações de biotransformação de fármacos são vagarosas.

ENZIMAS P450 DO FÍGADO HUMANO

Conjuntos de genes combinados com análises por *imunoblotting* de preparados microssômicos, assim como o uso de marcadores funcionais relativamente seletivos e inibidores seletivos de P450, têm identificado numerosas isoformas de P450 (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11 e 7) no fígado humano. Dessas, **CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1** e **CYP3A4** parecem ser as formas mais importantes, responsáveis por cerca de 15%, 4%, 1%, 20%, 5%, 10% e 30%, respectivamente, do conteúdo total de P450 do fígado humano. Juntas, são responsáveis por catalisar a maior parte do metabolismo hepático de fármacos e xenobióticos (Tabela 4-2, Figura 4-4).

É digno de nota que a CYP3A4 sozinha é responsável pelo metabolismo de mais de 50% dos fármacos de prescrição metabolizados pelo fígado. O envolvimento de P450 individuais no metabolismo de um determinado fármaco pode ser triado *in vitro* por meio de marcadores funcionais seletivos, inibidores químicos seletivos de P450 e anticorpos P450. *In vivo*, essa triagem pode ser realizada por meio de marcadores não invasivos relativamente seletivos, que incluem testes respiratórios ou análises urinárias de metabólitos específicos, depois da administração de uma sonda de substrato seletiva para P450.

Indução de enzimas

Alguns dos substratos de fármacos quimicamente dissimilares do citocromo P450, com a administração repetida, *induzem* a expressão de P450 pelo aumento da velocidade de sua síntese ou pela redução de sua velocidade de degradação (Tabela 4-2). A indução resulta em metabolismo de substrato acelerado e, em geral, em uma diminuição da ação farmacológica do indutor e, também, de fármacos coadministrados. Contudo, no caso de fármacos transformados em metabólitos reativos, a indução de enzimas pode exacerbar a toxicidade mediada por metabólitos.

Vários substratos induzem isoformas de P450, tendo massas moleculares diferentes e exibindo diferentes especificidades de substrato e características imunoquímicas e espectrais.

Produtos químicos e poluentes ambientais também são capazes de induzir enzimas P450. A exposição a benzo[*a*]pireno e outros hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que estão presentes na fumaça do tabaco, carne assada com carvão e outros produtos orgânicos de pirólise são conhecidos por induzir enzimas CYP1A e alterar as velocidades de metabolismo de fármacos. Outros produtos químicos ambientais que sabidamente induzem P450 específicas incluem as bifenilas policloradas (PCB), que no passado foram muito usadas na indústria como materiais isolantes e plastificadores, e 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (dioxina, TCDD), um subproduto residual da síntese química do desfolhante 2,4,5-T (ver Capítulo 56).

A síntese aumentada de P450 requer transcrição e translação aumentadas juntamente com aumento da síntese de heme, seu cofator prostético. Um receptor citoplasmático (denominado AhR) de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos [p. ex., benzo(*a*)pireno, dioxina] já foi identificado. A translocação do complexo indutor-receptor para dentro do núcleo, seguida por dimerização induzida por ligante com Arnt, uma proteína nuclear estritamente relacionada, leva à ativação subsequente de elementos reguladores de genes *CYP1A*, resultando em sua indução. Esse também é o mecanismo de indução de CYP1A por hortaliças crucíferas e do inibidor da bomba de prótons, omeprazol. Mostrou-se, há pouco tempo, que um receptor pregnano X (PXR), membro da família de receptores de hormônios esteroides-retinoides-tireoidianos, medeia a indução de CYP3A por vários produtos químicos (dexametasona, rifampicina, mifepristona, fenobarbital, atorvastatina e hiperforina, componente da erva-de-são-joão) no fígado e na mucosa intestinal. Um receptor similar, o receptor constitutivo de androstano (CAR), foi identificado na classe de indutores fenobarbitúricos considerados grandes e de estrutura diversa dos indutores de CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4. O receptor α proliferador de peroxissomo (PPAR-α) é ainda outro receptor nuclear altamente expresso no fígado e nos rins que usa fármacos redutores de lipídeos (p. ex., fenofibrato e genfibrozila) como ligantes. Em compatibilidade com a sua função principal na regulação do metabolismo de ácidos graxos, o PPAR-α medeia a indução de enzimas CYP4A, responsáveis pelo metabolismo de ácidos graxos, como o ácido araquidônico e seus derivados fisiologicamente relevantes. Note-se que, ao se ligar com seu ligante particular, PXR, CAR e PPAR-α, cada qual forma heterodímeros com outro receptor nuclear, o receptor X retinoide (RXR). Esse heterodímero, por sua vez, liga-se a elementos de resposta dentro das regiões promotoras de genes *P450* específicos, para induzir expressão de genes.

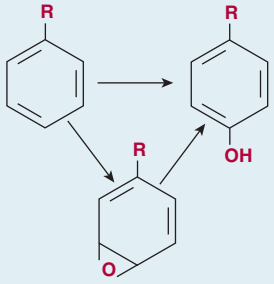
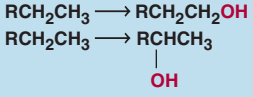
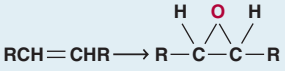
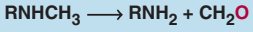
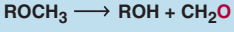
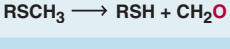
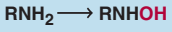
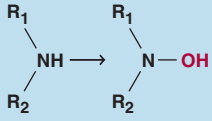
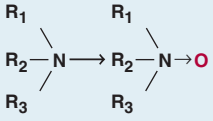
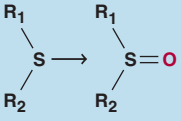
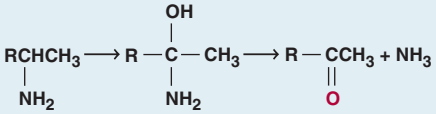
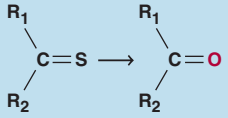
As enzimas P450 também podem ser induzidas por **estabilização de substrato**, por exemplo, degradação diminuída, como é o caso da indução de enzimas CYP3A mediada por troleandomicina ou clotrimazol, a indução de CYP2E1 mediada por etanol e a indução de CYP1A2 mediada por isossafrol.

Inibição de enzimas

Certos substratos de fármacos inibem a atividade enzimática do citocromo P450 (Tabela 4-2). Fármacos que contêm imidazol, como cimetidina e cetoconazol, ligam-se fortemente ao ferro do heme P450 e reduzem com efetividade o metabolismo de substratos endógenos (p. ex., testosterona) ou de outros fármacos coadministrados, por meio de inibição competitiva. Antibióticos macrolídeos, como troleandomicina, eritromicina e seus derivados, aparentam ser metabolizados por CYP3A a metabólitos que fazem complexo com o heme do ferro do citocromo P450 e o tornam cataliticamente inativo. Outro composto que atua por meio desse mecanismo é o inibidor pró-adifeno

booksmedicos.org

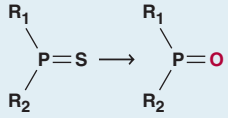
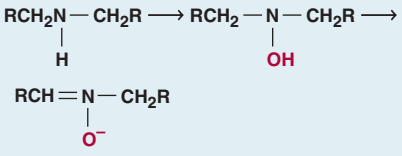
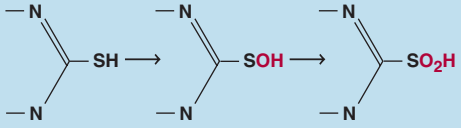
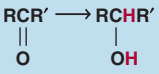
TABELA 4-1 Reações de fase I

Classe da reação	Mudança estrutural	Substratos de fármacos
Oxidações		
Oxidações dependentes de citocromo P450:		
Hidroxilações aromáticas		Acetanilida, propranolol, fenobarbital, fenitoína, fenilbutazona, anfetamina, varfarina, 17α-etinilestradiol, naftaleno, benzopireno
Hidroxilações alifáticas		Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clorpropamida, ibuprofeno, meprobamato, glutetimida, fenilbutazona, digitoxina
Epoxidação		Aldrina
Desalquilação oxidante		
N-desalquilação		Morfina, etilmorfina, benzofetamina, aminopirina, cafeína, teofilina
O-desalquilação		Codeína, *p*-nitroanisol
S-desalquilação		6-metiltiopurina, metitural
***N*-oxidação**		
Aminas primárias		Anilina, clorfentermina
Aminas secundárias		2-acetilaminofluoreno, paracetamol
Aminas terciárias		Nicotina, metaqualona
***S*-oxidação**		Tioridazina, cimetidina, clorpromazina
Desaminação		Anfetamina, diazepam
Dessulfuração		Tiopental

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 4-1 Reações de fase I (*Continuação*)

Classe da reação	Mudança estrutural	Substratos de fármacos
Oxidações dependentes do citocromo P450: (*continuação*)		
		Paration
Descloração	$CCl_4 \longrightarrow [CCl_3^{\bullet}] \longrightarrow CHCl_3$	Tetracloreto de carbono
Oxidações independentes do citocromo P450:		
Flavina monoxigenase (Enzima de Ziegler)	$R_3N \longrightarrow R_3N^{+} \rightarrow O^{-} \xrightarrow{H^{+}} R_3N^{+}OH$	Clorpromazina, amitriptilina, benzoanfetamina
		Desipramina, nortriptilina
		Metimazol, propiltiouracila
Aminoxidases	$RCH_2NH_2 \longrightarrow RCHO + NH_3$	Feniletilamina, epinefrina
Desidrogenações	$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$	Etanol
Reduções		
Azo reduções	$RN{=}NR_1 \longrightarrow RNH{-}NHR_1 \longrightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartrazina
Nitro reduções	$RNO_2 \longrightarrow RNO \longrightarrow RNHOH \longrightarrow RNH_2$	Nitrobenzeno, cloranfenicol, clonazepam, dantroleno
Reduções de carbonilas		Metirapona, metadona, naloxona
Hidrólises		
Ésteres	$R_1COOR_2 \longrightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procaína, suxametônio, ácido acetilsalicílico, clofibrato, metilfenidato
Amidas	$RCONHR_1 \longrightarrow RCOOH + R_1NH_2$	Procainamida, lidocaína, indometacina

(SKF-525-A, usado em pesquisa), que se liga ao ferro do heme e inativa a enzima de modo quase irreversível, assim inibindo o metabolismo de substratos potenciais.

Alguns substratos inibem de modo irreversível o P450 por meio de interação covalente de um intermediário reativo gerado de forma metabólica, que pode reagir com a apoproteína P450 ou com a metade heme, ou mesmo causar a fragmentação do heme e modificar a apoproteína de forma irreversível. O antibiótico cloranfenicol é metabolizado por CYP2B1 de forma que modifica a proteína P450 e, assim, também inativa a enzima. Uma lista crescente desses **inibidores suicidas** – inativadores que atacam o heme ou a metade proteica – inclui certos esteroides (etinilestradiol, noretisterona e espironolactona); fluroxeno; alobarbital; os sedativos analgésicos como alilisopropilacetil-ureia, dietilpentenamida e etclorvinol; bissulfeto de carbono; furanocumarinas do pomelo; ticlopidina e clopidogrel; ritonavir; e propiltiouracila. Verifica-se que o barbitúrico secobarbital inativa CYP2B1 por modificação de *ambas* as suas metades, heme e proteína. Outros fármacos ativados metabolicamente cujo mecanismo de inativação de P450 não está de todo elucidado são mifepristona, troglitazona, raloxifeno e tamoxifeno.

booksmedicos.org

TABELA 4-2 P450 (CYP) do fígado humano e alguns dos fármacos metabolizados (substratos), indutores e inibidores seletivos. *Nota:* alguns substratos P450 podem ser potentes inibidores competitivos e/ou inativadores baseados em mecanismos.

CYP	Substratos	Indutores	Inibidores
1A2	Paracetamol, antipirina, cafeína, clomipramina, duloxetina, melatonina, fenacetina, ramelteona, tacrina, tamoxifeno, teofilina, varfarina	Fumo, alimentos grelhados com carvão, hortaliças crucíferas, lansoprazol, omeprazol	Galangina, furafilina, fluvoxamina
2A6	Cumarina, nitrosaminas do tabaco, nicotina (em cotinina e 2′-hidroxinicotina)	Efavirenz, rifampicina, fenobarbital	Tranilcipromina, mentofurano, metoxisaleno
2B6	Artemisinina, bupropiona, clopidogrel, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, cetamina, *S*-mefobarbital, *S*-mefenitoína (*N*-desmetilação a nirvanol), metadona, nevirapina, propofol, selegilina, sertralina, ticlopidina	Fenobarbital, ciclofosfamida	Clopidogrel, paroxetina, fenclidina, sertralina, tiotepa, ticlopidina
2C8	Taxol, ácido, holo-*trans*-retinoico	Rifampicina, barbitúricos	Genfibrozila, montelucaste, trimetoprima, quercetina, rosiglitazone, pioglitazona
2C9	Celecoxibe, diclofenaco, flurbiprofeno, hexobarbital, ibuprofeno, losartana, fenitoína, tolbutamida, trimetadiona, sulfafenazol, *S*-varfarina, ticrinafeno	Barbitúricos, carbamazepina, rifampicina	Fluconazol, fluvoxamina, sulfafenazol, ácido tienílico
2C18	Tolbutamida, fenitoína	Fenobarbital	
2C19	Diazepam, *S*-mefenitoína, naproxeno, nirvanol, omeprazol, propranolol	Barbitúricos, rifampicina	*N*3-benzilnirvanol, *N*3-benzilfenobarbital, fluconazol, nootcatona, ticlopidina
2D6	Atomoxetina, bufuralol, bupranolol, clomipramina, clozapina, codeína, debrisoquina, desipramina, dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, 4-metoxi-anfetamina, metoprolol, mexiletina, nebivolol, oxicodona, perfenazina, paroxetina, fenformina, propafenona, propoxifeno, risperidona, selegilina, esparteína, tamoxifeno, tolterodina, tioridazina, timolol, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina	Desconhecido	Bupropiona, fluoxetina, paroxetina, quinidina
2E1	Paracetamol, clorzoxazona, enflurano, halotano, etanol (uma via menor)	Etanol, isoniazida	Clometiazol, dissulfiram, dietiltiocarbamato, dialilsulfeto, 4-metilpirazol
3A4[1]	Paracetamol, alfentanila, amiodarona, aprepitanto, astemizol, buspirona, cisaprida, cocaína, conivaptana, cortisol, ciclosporina, dapsona, darunavir, desatinibe, diazepam, di-hidroergotamina, di-hidropiridinas, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, everolimo, felodipino, fluticasona, gestodeno, indinavir, lidocaína, lopinavir, lovastatina, macrolídeos, maraviroque, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona, nifedipino, nisoldipino, paclitaxel, progesterona, quetiapina, quinidina, rapamicina, ritonavir, saquinavir, sildenafila, sinvastatina, sirolimo, espironolactona, sulfametoxazol, sufentanila, tacrolimo, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, tetra-hidrocanabinol, tolvaptana, tipranavir, triazolam, troleandomicina, vardenafila, verapamil	Avasimibe, barbitúricos, carbamazepina, glicocorticoides, pioglitazona, fenitoína, rifampicina, erva-de-são-joão	Amprenavir, azamulina, boceprevir, claritromicina, conivaptana, diltiazem, eritromicina, fluconazol, suco de pomelo (furanocumarinas), indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, verapamil, voriconazol

[1]CYP3A5 tem perfis similares de substratos e inibidores, porém, exceto em alguns fármacos, geralmente é menos ativa do que CYP3A4.

REAÇÕES DE FASE II

Fármacos-mãe, ou seus metabólitos de fase I que contêm grupos químicos adequados, com frequência sofrem reações de acoplamento ou conjugação com uma substância endógena para gerar **conjugados de fármaco** (Tabela 4-3). Em geral, os conjugados são moléculas polares excretadas de imediato e, com frequência, inativas. A formação de conjugados envolve intermediários de alta energia e enzimas de transferência específicas. Essas enzimas (**transferases**) podem estar localizadas em microssomos ou no citosol. Delas, as uridino 5′-difosfato (UDP)-glicuroniltransferases (**UGT**) são as enzimas mais dominantes (Figura 4-4). Essas enzimas microssômicas catalisam o acoplamento de uma substância endógena ativada (como o derivado UDP do ácido glicurônico) com um fármaco (ou um composto endógeno como a bilirrubina, produto final do metabolismo do heme). Dezenove genes *UGT* (*UGTA1* e *UGT2*) codificam proteínas UGT envolvidas no metabolismo de fármacos e xenobióticos. De modo semelhante, 11 sulfotransferases (**SULT**) humanas catalizam a sulfurização de substratos, usando 3′-fosfoadenosina

booksmedicos.org

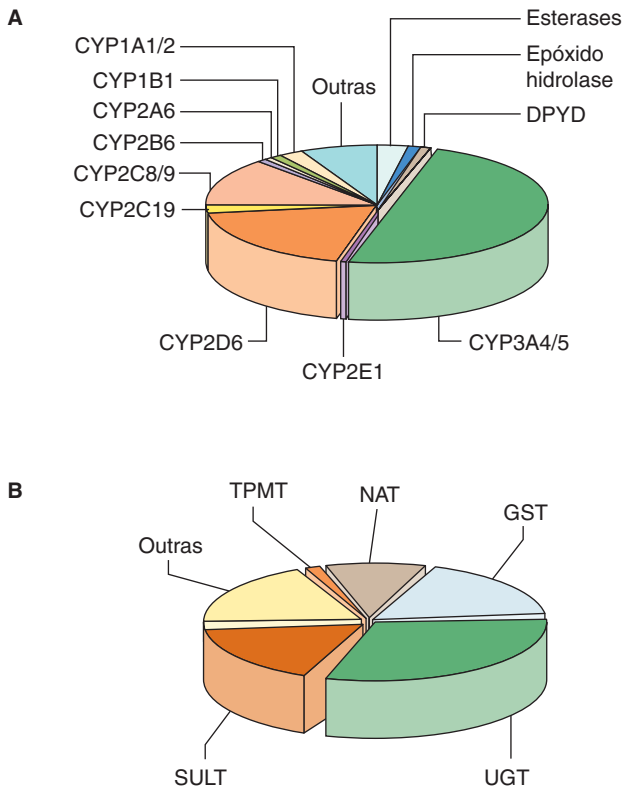


FIGURA 4-4 Contribuições relativas de várias isoformas de citocromo P450 (**A**) e vias diferentes de fase II (**B**) para o metabolismo de fármacos em uso clínico. Muitos fármacos são metabolizados por duas ou mais dessas vias. Duas vias, CYP3A4/5 e UGT, estão envolvidas no metabolismo de mais de 75% dos fármacos em uso. DPD, di-hidropirimidina desidrogenase; GST, glutationa-S-transferase; NAT, *N*-acetiltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, tiopurina metiltransferase; UGT, UDP-glicuroniltransferase. (Reproduzida, com permissão, de Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill, 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

5'-fosfossulfato (**PAPS**) como o doador endógeno de sulfato. As glutationas (**GSH**) transferases (**GST**) citosólicas e microssômicas também estão engajadas no metabolismo de fármacos e xenobióticos e no de leucotrienos e prostaglandinas, respectivamente. Produtos químicos contendo uma amina aromática ou uma metade hidrazina (p. ex., isoniazida) são substratos de *N*-acetiltransferases (**NAT**) citosólicas, codificadas por genes *NAT1* e *NAT2*, que utilizam **acetil-CoA** como o fator endógeno.

A *O*, *N* e *S*-metilação de fármacos e xenobióticos por metiltransferases (**MT**) mediada por *S*-adenosil-L-metionina (**SAMe**; AdoMet) também ocorre. Finalmente, epóxidos endobióticos, de fármacos e xenobióticos gerados por meio de oxidações catalisadas por P450 também podem ser hidrolisados por hidrolases de epóxido (**EH**) microssômicas ou citosólicas. A conjugação de um fármaco ativado, como o derivado *S*-CoA do ácido benzoico, com um substrato endógeno, como a glicina, também acontece. Como os substratos endógenos se originam da dieta, a nutrição desempenha uma função determinante na regulação das conjugações de fármacos.

As reações de fase II são relativamente mais rápidas do que as reações catalisadas por P450, assim acelerando com efetividade a biotransformação de fármacos.

Acreditava-se que as conjugações de fármacos representassem eventos terminais de inativação e, como tal, eram vistas como reações de "destoxificação verdadeira". Entretanto, esse conceito precisa ser modificado, pois já se sabe que certas reações de conjugação (acil glicuronidação de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, *O*-sulfatação de *N*-hidroxiacetilaminofluoreno e *N*-acetilação de isoniazida) podem levar à formação de espécies reativas responsáveis pela toxicidade dos fármacos. Além disso, sabe-se que a sulfatação ativa o profármaco minoxidil oralmente ativo em um vasodilatador muito eficaz, e o glicuronato-6-morfina é mais potente do que a própria morfina.

METABOLISMO DE FÁRMACOS EM PRODUTOS TÓXICOS

O metabolismo de fármacos e outros produtos químicos estranhos pode nem sempre ser um evento bioquímico inócuo, levando à destoxificação e eliminação do composto. De fato, como observado, tem sido mostrado que vários compostos são transformados de forma metabólica em intermediários reativos, tóxicos para vários órgãos. Essas reações tóxicas talvez não sejam aparentes em níveis baixos de exposição aos compostos-mãe, quando mecanismos de destoxificação alternativos ainda não foram sobrepujados ou comprometidos, e quando a disponibilidade de cossubstratos endógenos de destoxificação (GSH, ácido glicurônico, sulfato) não é limitada. Entretanto, quando esses recursos são exauridos, a via tóxica pode prevalecer, resultando em toxicidade orgânica franca ou carcinogênese. O número de exemplos específicos dessa toxicidade induzida por fármacos está se expandindo com rapidez. Um exemplo é a hepatotoxicidade induzida por paracetamol (Figura 4-5). O paracetamol é um fármaco antipirético analgésico, bastante seguro em doses terapêuticas (1,2 g/dia para um adulto). Normalmente sofre glicuronidação e sulfatação aos conjugados correspondentes, que juntos compõem 95% do total de metabólitos excretados. A via de conjugação alternativa GSH dependente de P450 dá conta dos 5% restantes. Quando a ingestão de paracetamol excede as doses terapêuticas, as vias de glicuronidação e sulfatação ficam saturadas, e a via dependente de P450 se torna muito importante. Pouca ou nenhuma hepatotoxicidade resulta, contanto que a GSH hepática esteja disponível para conjugação. Contudo, com o tempo, a GSH hepática é gasta mais rápido do que pode ser regenerada, e um metabólito tóxico, reativo, se acumula. Na ausência de nucleófilos intracelulares como GSH, esse metabólito reativo (*N*-acetilbenzoiminoquinona) não só reage com grupos nucleofílicos de proteínas celulares, resultando em lesão hepatocelular direta, mas também participa na ciclagem redox, gerando assim espécies de O_2 reativas (**ROS**) e consequente estresse oxidativo, que aumenta muito a hepatotoxicidade induzida por paracetamol.

A caracterização química e toxicológica da natureza eletrofílica do metabólito reativo do paracetamol levou ao desenvolvimento de antídotos efetivos – cisteamina e *N*-acetilcisteína. Tem sido demonstrado que a administração de *N*-acetilcisteína (o mais seguro dos dois) em 8 a 16 horas após superdosagem de paracetamol protege as vítimas da hepatotoxicidade fulminante e morte (ver Capítulo 58). A administração de GSH não é efetiva, porque o medicamento não atravessa de imediato as membranas celulares.

booksmedicos.org

TABELA 4-3 Reações de fase II

Tipo de conjugação	Reagente endógeno	Transferase (localização)	Tipos de substratos	Exemplos
Glicuronidação	Ácido UDP glicurônico (UDPGA)	UDP glicuronosil-transferase (microssomos)	Fenóis, alcoóis, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, paracetamol, diazepam, *N*-hidroxidapsona, sulfatiazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilação	Acetil-CoA	*N*-acetiltransferase (citosol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniazida, clonazepam, dapsona, mescalina
Conjugação de glutationa	Glutationa (GSH)	GSH-*S*-transferase (citosol, microssomos)	Epóxidos, óxidos de areno, grupos nitro, hidroxilaminas	Paracetamol, ácido etacrínico, bromobenzeno
Conjugação de glicina	Glicina	Acil-CoA glicinatransferase (mitocôndrias)	Derivados acil-CoA de ácidos carboxílicos	Ácido salicílico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido cinâmico, ácido cólico, ácido desoxicólico
Sulfatação	Fosfoadenosil fosfossulfato (PAPS)	Sulfotransferase (citosol)	Fenóis, alcoóis, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxicumarina, paracetamol, metildopa
Metilação	*S*-adenosilmetionina (SAM)	Transmetilases (citosol)	Catecolaminas, fenóis, aminas	Dopamina, epinefrina, piridina, histamina, tiouracila
Conjugação de água	Água	Epóxido hidrolase (microssomos)	Óxidos de areno, oxiranos *cis*-dissubstituídos e monossubstituídos	Benzopireno 7,8-epóxido, estireno 1,2-óxido, epóxido de carbamazepina
		(citosol)	Óxidos alcenos, epóxidos de ácidos graxos	Leucotrieno A_4

RELEVÂNCIA CLÍNICA DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

A dose e frequência de administração necessária para atingir níveis terapêuticos sanguíneos e teciduais efetivos variam em diferentes pacientes, por causa de diferenças individuais na distribuição do fármaco e em suas velocidades de metabolismo e eliminação. Essas diferenças são determinadas por fatores genéticos, bem como variáveis não genéticas, como microbiota intestinal comensal, idade, sexo, tamanho do fígado, função hepática, ritmo circadiano, temperatura corporal, fatores nutricionais e ambientais, como exposição concomitante a indutores ou inibidores do metabolismo de fármacos. A discussão que se segue resume as mais importantes dessas variáveis.

Diferenças individuais

As diferenças individuais na taxa metabólica dependem da natureza do próprio fármaco. Assim, dentro da mesma população, níveis plasmáticos em equilíbrio podem refletir uma variação de 30 vezes no metabolismo de um fármaco e de apenas duas vezes no de outro.

Fatores genéticos

Fatores genéticos que influenciam níveis de enzimas são responsáveis por algumas dessas diferenças, dando origem a "polimorfismos genéticos" no metabolismo de fármacos (ver também Capítulo 5). Os primeiros exemplos de fármacos encontrados sujeitos a polimorfismos genéticos foram o relaxante muscular suxametônio, o fármaco antituberculose isoniazida e o anticoagulante varfarina. Um polimorfismo genético real é definido como a ocorrência de um alelo variante de um gene em uma frequência populacional ≥ 1%, resultando em expressão ou atividade funcional alterada do produto do gene ou em ambas. Existem polimorfismos genéticos bem-definidos e clinicamente relevantes em enzimas metabolizadoras de fármacos tanto da fase I como da fase II, que resultam em alteração da eficácia da terapia medicamentosa ou em reações adversas a fármacos (**RAF**). As últimas, com frequência, necessitam de ajustes de dose (Tabela 4-4), consideração muito importante para fármacos com índices terapêuticos baixos.

A. Polimorfismos de enzimas de fase I

Defeitos geneticamente determinados no metabolismo oxidante de fase I de vários fármacos têm sido relatados (Tabela 4-4). Esses defeitos com frequência são transmitidos como traços autossômicos recessivos e podem ser expressos em qualquer uma das múltiplas transformações metabólicas que um produto químico pode sofrer. As P450 do fígado humano 3A4, 2C9, 2D6, 2C19, 1A2 e 2B6 são responsáveis por cerca de 75% de todo o metabolismo de fármacos de fase I relevantes para clínica (Figura 4-4) e, assim, por cerca de 60% de toda a biotransformação e eliminação fisiológica de fármacos. Então, polimorfismos genéticos dessas enzimas, por influenciarem de forma significativa o metabolismo de fármacos de fase I, podem alterar sua farmacocinética e a magnitude ou a duração da resposta ao fármaco e eventos associados.

Três polimorfismos genéticos P450 têm sido particularmente bem caracterizados, possibilitando alguma percepção de possíveis mecanismos moleculares subjacentes, e são dignos

booksmedicos.org

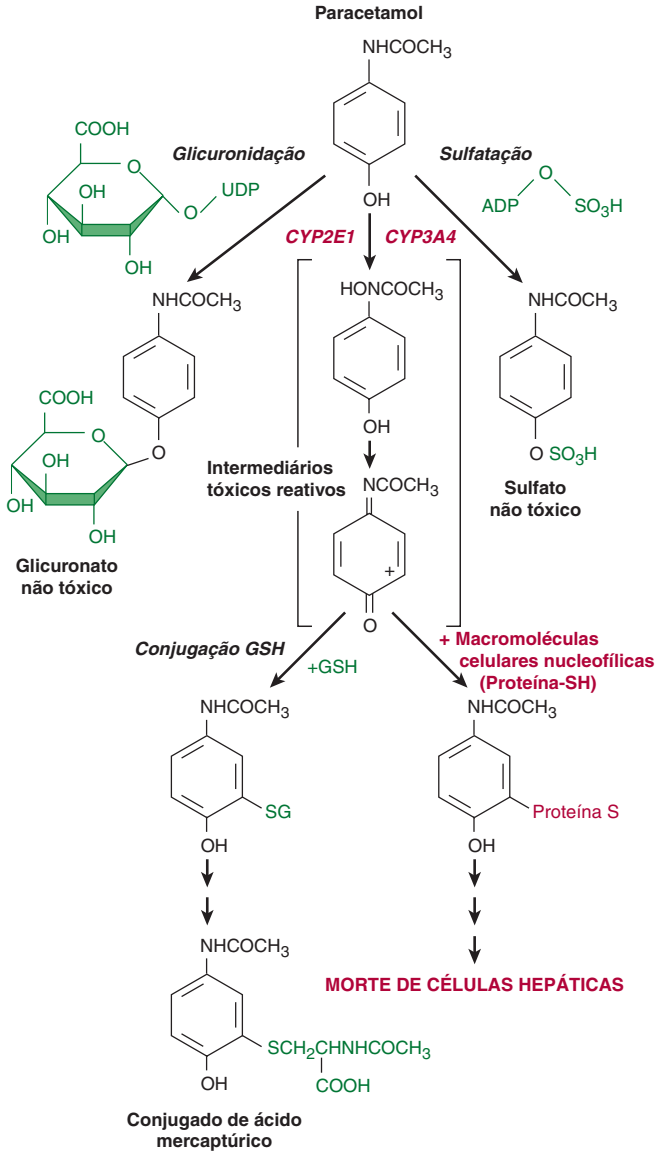


FIGURA 4-5 Metabolismo do paracetamol (centro no alto) em metabólitos hepatotóxicos. GSH, glutationa; S6, metade glutationa.

de nota clinicamente, pois requerem ajuste de dosagem terapêutica. O primeiro é o tipo de polimorfismo da **oxidação de debrisoquina-esparteína**, que ocorre aparentemente em 3 a 10% dos brancos e é herdado como um traço autossômico recessivo. Em indivíduos afetados, as oxidações dependentes de **CYP2D6** de debrisoquina e outros fármacos (Tabela 4-2; Figura 4-6) são prejudicadas. Esses defeitos no metabolismo oxidante de fármacos provavelmente são co-herdados. A base molecular precisa para o defeito parece ser a expressão defeituosa da proteína P450, ou por *splicing* imperfeito de mRNA, ou dobramento da proteína, resultando em pouco ou nenhum metabolismo do fármaco catalisado em isoforma, dessa maneira conferindo um fenótipo de **metabolizador fraco** (**PM**, de *poor metabolizer*). Esse fenótipo PM correlaciona-se com um risco mais alto de recidiva em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, um fármaco anticâncer que precisa de sua ativação metabólica a endoxifeno dependente de CYP2D6 para sua eficácia. Mais recentemente, entretanto, tem sido relatado outro genótipo polimórfico que resulta em **metabolismo ultrarrápido** de fármacos relevantes, em razão da presença de variantes alélicos de CYP2D6 com até 13 cópias de genes em conjunto. Esse genótipo metabolizador ultrarrápido (**UM**, de *ultrarapid metabolizer*) é mais comum em etíopes e árabes sauditas, populações que o exibem em até um terço dos indivíduos. Em consequência, esses sujeitos precisam de doses diárias 2 a 3 vezes maiores de nortriptilina (um antidepressivo e um substrato de CYP2D6) para obter níveis plasmáticos terapêuticos. A má resposta do fenótipo UM à terapia antidepressiva também se correlaciona clinicamente com uma incidência mais elevada de suicídios em relação à de mortes por causas naturais, nessa população de pacientes. De forma inversa, nessas populações de UM, o profármaco codeína (outro substrato CYP2D6) é metabolizado muito mais rápido do que a morfina, com frequência resultando em reações adversas indesejáveis da morfina, como dor abdominal. Na verdade, a ingestão de altas doses de codeína por uma mãe do tipo metabolizador ultrarrápido foi considerada responsável pela morte induzida por morfina de seu lactente alimentado ao seio.

O segundo polimorfismo genético de fármacos bem estudado envolve a **(4)-hidroxilação aromática** estereosseletiva do anticonvulsivante mefenitoína, catalisada por **CYP2C19**. Esse polimorfismo, que também é herdado como um traço autossômico recessivo, ocorre em 3 a 5% de populações de brancos e 18 a 23% de japoneses. Não depende geneticamente do polimorfismo debrisoquina-esparteína. Em **"metabolizadores extensos"** (EM, de *extensive metabolizer*) normais, a (*S*)-mefenitoína é hidroxilada de forma extensiva por CYP2C19 na posição 4 do anel fenila antes de glicuronidação e excreção rápida na urina, ao passo que a (*R*)-mefenitoína é lentamente *N*-desmetilada em nirvanol, um metabólito ativo. Os PM, entretanto, parecem carecer por completo de atividade específica de (*S*)-mefenitoína hidroxilase, de modo que enantiômeros tanto (*S*) como (*R*)-mefenitoína são *N*-desmetilados a nirvanol, que se acumula em concentrações muito mais altas. Assim, os PM de mefenitoína mostram sinais de sedação profunda e ataxia depois de doses do fármaco bem-toleradas por metabolizadores normais. Dois alelos variantes de CYP2C19 defeituosos (CYP2C19*2 e CYP2C19*3), o último predominante em asiáticos, são responsáveis pelo genótipo PM. As bases moleculares incluem defeitos de *splicing*, resultando em uma proteína truncada, não funcional. CYP2C19 é responsável pelo metabolismo de vários fármacos clinicamente relevantes (Tabela 4-4). Assim, é importante do ponto de vista clínico reconhecer que a segurança de cada um desses fármacos pode ser muito reduzida em pessoas com o fenótipo PM. Por outro lado, o fenótipo PM pode aumentar de forma considerável a eficácia terapêutica do omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, na úlcera gástrica e nas doenças de refluxo gastresofágico (ver Capítulo 5 para discussão adicional do polimorfismo CYP2C19).

Existe outro alelo variante de CYP2C19 (CYP2C19*17), que está associado à transcrição aumentada e, portanto, à expressão mais alta de CYP2C19 e à atividade funcional ainda mais alta do que as dos EM portadores de CYP2C19 do tipo selvagem. Indivíduos portadores desse alelo CYP2C19*17 exibem ativação metabólica mais alta de profármacos, como o tamoxifeno, utilizado no tratamento de câncer de mama, o antimalárico clorproguanil e o antiplaquetário clopidogrel. O primeiro evento está associado a um risco mais baixo de recidivas do câncer de mama, e o último, com um risco aumentado de sangramento.

booksmedicos.org

TABELA 4-4 Alguns exemplos de polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos de fases I e II

Enzima envolvida	Defeito	Genótipo	Fármaco e uso terapêutico	Consequências clínicas[1]
CYP1A2	*N*-desmetilação	**EM**	Cafeína (estimulante do SNC)	Estimulação reduzida do SNC devido a aumento do indutivismo do gene e, assim, do metabolismo/depuração em fumantes de cigarros e ingestores frequentes de omeprazol.
	N-desmetilação	**PM**	Cafeína (estimulante do SNC)	Estimulação do SNC aumentada.
CYP2A6	Oxidação	**PM**	Nicotina (estimulante do receptor de colina)	Toxicidade da nicotina. Diminuição da ânsia por fumo frequente de cigarros.
	Oxidação	**EM**	Nicotina (estimulante do receptor de colina)	Aumento do metabolismo da nicotina. Ânsia maior por fumo frequente de cigarros.
	Oxidação	**PM**	Cumarina (anticoagulante)	Risco aumentado de sangramento.
	Oxidação	**EM**	Cumarina (anticoagulante)	Depuração aumentada. Risco maior de trombose.
CYP2B6	Oxidação, *N*-descloroetilação	**PM**	Ciclofosfamida, ifosfamida (anticâncer)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
	Oxidação	**PM**	Efavirenz, nevirapina (anti-HIV)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
CYP2C8	Hidroxilação	**PM**	Repaglinida, rosiglitazona, pioglitazona (antidiabetes)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
	Hidroxilação	**PM**	Paclitaxel (anticâncer)	Depuração reduzida. Risco aumentado de RAF (mielossupressão).
	N-desetilação/ *N*-desalquilação	**PM**	Amodiaquina, cloroquina (antimaláricos)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
	N-desetilação	**PM**	Amiodarona (antiarrítmico)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
CYP2C9	Hidroxilação	**PM**	Celecoxibe, diclofenaco, flurbiprofeno, *S*-ibuprofeno (AINEs)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
	Hidroxilação	**PM**	*S*-varfarina, *S*-acenocumarol (anticoagulantes)	Risco de sangramento aumentado. Muito relevante clinicamente. Ajuste de dose necessário.
	Hidroxilação	**PM**	Tolbutamida (antidiabético)	Cardiotoxicidade.
	Hidroxilação	**PM**	Fenitoína (antiepiléptico)	Nistagmo, diplopia e ataxia.
CYP2C19	*N*-desmetilação	**PM**	Amitriptilina, clomipramina (antidepressivos)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF. Ajuste de dose necessário.
	Oxidação	**PM**	Moclobemida (IMAO)	
	N-desmetilação	**PM**	Citalopram (ISRS)	Risco aumentado de efeitos colaterais gastrintestinais.
	O-desmetilação	**PM**	Omeprazol (IBP)	Eficácia terapêutica aumentada.
	Hidroxilação	**PM**	Mefenitoína (antiepiléptico)	Toxicidade em caso de superdosagem.
	N-desmetilação	**EM**	Escitalopram (antidepressivo)	Transcrição genética aumentada resultando em aumento da atividade e, assim, eficácia terapêutica reduzida.
	O-desmetilação	**EM**	Omeprazol (IBP)	Eficácia terapêutica reduzida.
	Hidroxilação	**EM**	Tamoxifeno (anticâncer)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada: risco de recidiva reduzido. Ajuste de dose necessário.
	Ciclização oxidante	**EM**	Clorproguanil (antimalárico)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada. Ajuste de dose necessário.
	Oxidação	**EM**	Clopidogrel (antiplaquetário)	Ativação metabólica aumentada, eficácia terapêutica aumentada. Ajuste de dose necessário.
CYP2D6	Oxidação	**PM**	Bufuralol (bloqueador β-adrenoceptor)	Exacerbação de bloqueio β, náusea.
	O-desmetilação	**PM**	Codeína (analgésico)	Ativação metabólica a morfina reduzida e, assim, analgesia reduzida.
	Oxidação	**PM**	Debrisoquina (anti-hipertensivo)	Hipotensão ortostática.
	N-desmetilação	**PM**	Nortriptilina (antidepressivo)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 4-4 Alguns exemplos de polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos de fases I e II (*Continuação*)

Enzima envolvida	Defeito	Genótipo	Fármaco e uso terapêutico	Consequências clínicas[1]
	Oxidação	**PM**	Esparteína	Sintomas oxitócicos.
	O-desmetilação	**PM**	Dextrometorfano (antitussígeno)	Depuração reduzida. Aumento do risco de RAF.
	O-desmetilação	**PM**	Tramadol (analgésico)	Risco aumentado de convulsões.
	Hidroxilação	**PM**	Tamoxifeno (anticâncer)	Ativação metabólica reduzida ao endoxifeno terapeuticamente ativo e, assim, eficácia terapêutica reduzida.
	O-desmetilação	**UM**	Codeína (analgésico)	Aumento da ativação metabólica da morfina e, assim, risco aumentado de depressão respiratória.
	N-desmetilação	**UM**	Nortriptilina (antidepressivo)	Eficácia terapêutica reduzida devido a aumento da depuração.
	O-desmetilação	**UM**	Tramadol (analgésico)	Eficácia terapêutica reduzida devido a aumento da depuração.
CYP3A4		**PM?**	Todos os fármacos metabolizados por essa enzima seriam afetados potencialmente	Depuração reduzida. Ajuste de dose pode ser necessário para evitar interações medicamentosas.
CYP3A5		**PM?**	Saquinavir, e outros substratos CYP3A4	Em geral menos ativa cataliticamente do que CYP3A4. É vista uma frequência mais alta em negros do que em brancos de um alelo funcional CYP3A5*1; os últimos são portadores do alelo defeituoso CYP3A5*3 com mais frequência. Isso pode afetar muito a terapêutica de substratos de CYP3A4 em indivíduos homozigotos CYP3A5*1 ou CYP3A5*3.
ALDH	Desidrogenação de aldeídos	**PM**	Etanol (droga recreativa)	Rubor facial, hipotensão, taquicardia, náuseas, vômitos.
BCHE	Hidrólise de ésteres	**PM**	Suxametônio (relaxante muscular)	Apneia prolongada.
			Mivacúrio (bloqueador neuromuscular)	Paralisia muscular prolongada.
			Cocaína (estimulante do SNC)	Aumento da pressão arterial, taquicardia, arritmias ventriculares.
GST	Conjugação GSH	**PM**	Paracetamol (analgésico), bussulfano (anticâncer)	Conjugação GSH dificultada devido a supressão de gene.
NAT2	*N*-acetilação	**PM**	Hidralazina (anti-hipertensivo)	Síndrome semelhante ao lúpus eritematoso.
	N-acetilação	**PM**	Isoniazida (antituberculose)	Neuropatia periférica.
TPMT	*S*-metilação	**PM**	6-tiopurinas (anticâncer)	Mielotoxicidade.
UGT1A1	Glicuronidação	**PM**	Bilirrubina (metabólito do heme)	Hiperbilirrubinemia.
			Irinotecano (anticâncer)	Depuração reduzida. Ajuste de dose pode ser necessário para evitar toxicidade (disfunção GI, imunossupressão).

[1]Observadas ou previsíveis.

RAF, reação adversa a fármaco; EM, metabolizador extenso; PM, metabolizador fraco; UM, metabolizador ultrarrápido; SNC, sistema nervoso central; IMAO, inibidores da monoaminoxidase; ISRS, inibidores seletivos da recaptação da serotonina; IBP, inibidor da bomba de prótons; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.

Sabe-se também que portadores do alelo CYP2C19*17 aumentam o metabolismo e, portanto, a eliminação de fármacos como os antidepressivos escitalopram e imipramina, bem como o antifúngico voriconazol. Consequentemente, isso dificulta a eficácia terapêutica desses fármacos, necessitando, assim, ajustes de dosagem clínica.

O terceiro polimorfismo genético relativamente bem-caracterizado é o de **CYP2C9**. Existem duas variantes bem caracterizadas dessa enzima, cada uma com mutações de aminoácido que resultam em metabolismo alterado. O alelo CYP2C19*2 codifica uma mutação Arg144Cis, exibindo interações funcionais prejudicadas com **POR**. A outra variante alélica, CYP2C9*3, codifica uma enzima com uma mutação Ile359Leu, que tem abaixado a afinidade por muitos substratos. Por exemplo, os indivíduos com o fenótipo CYP2C9*3 têm tolerância muito reduzida ao anticoagulante varfarina. A depuração de varfarina em indivíduos homozigotos para CYP2C9*3 é de cerca de 10% dos valores normais, e esses indivíduos têm uma tolerância ao fármaco muito mais baixa do que aqueles que são homozigotos do tipo selvagem normal do alelo. Essas pessoas também têm um risco mais alto de efeitos colaterais com varfarina (p. ex., sangramento) e com outros substratos de CYP2C9, como fenitoína, losartana, tolbutamida e alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroides (Tabela 4-4). Nota-se, entretanto, que apesar da função predominante de CYP2C9 na depuração de varfarina (em especial a de seu *S*-isômero farmacologicamente mais

booksmedicos.org

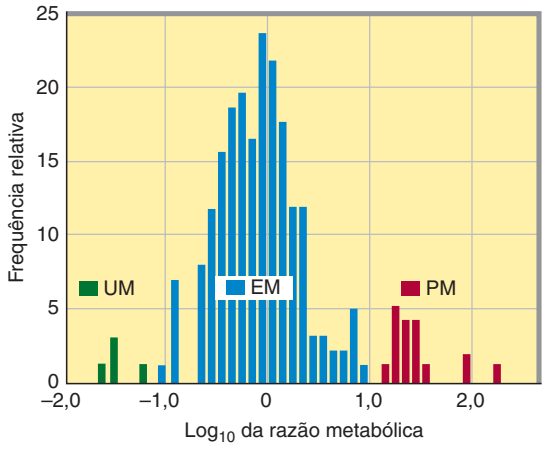


FIGURA 4-6 Polimorfismo genético na 4-hidroxilação da debrisoquina por CYP2D6 em uma população branca. O histograma de distribuição da frequência semilog da razão metabólica (RM; definida como percentual da dose excretada como debrisoquina inalterada dividido pelo percentual da dose excretada como o metabólito 4-hidroxidebrisoquina) na urina de 8 horas coletada após ingestão oral de 12,8 mg de sulfato de debrisoquina (equivalente a 10 mg de debrisoquina base livre). Os indivíduos com valores de RM > 12,6 foram fenotipados como metabolizadores fracos (PM, *barras vermelhas*), e aqueles com valores de RM < 12,6, porém > 0,2 foram designados como metabolizadores extensos (EM, *barras azuis*). Aqueles com valores de RM < 0,2 foram designados como metabolizadores ultrarrápidos (UM, *barras verdes*) com base nos valores de RM (0,01-0,1) de indivíduos com múltiplas cópias documentadas de variantes alélicos CYP2D6 resultantes da amplificação herdada deste gene. (Dados de Woolhouse et al: Debrisoquin hydroxilation polymorphism among Ghanians and Caucasians. Clin Pharmacol Ther 1979;26:584.)

potente), as doses de manutenção de varfarina são ditadas por polimorfismos no gene *VKORC1,* responsável pela expressão de epóxido redutase de vitamina K, o alvo celular específico da varfarina, em vez de polimorfismos CYP2C9*2/*3 isoladamente (ver Capítulo 5).

Variantes alélicos de CYP3A4 também têm sido relatados, mas sua contribuição à variabilidade interindividual, bem conhecida no metabolismo de fármacos, aparentemente é limitada. A expressão de **CYP3A5**, outra isoforma do fígado humano, é bastante polimórfica, variando de 0 a 100% do conteúdo hepático total de CYP3A. Sabe-se agora que esse polimorfismo da proteína CYP3A5 resulta de polimorfismo de nucleotídeo único (**SNP**) dentro do íntron 3, que possibilita transcrições de CYP3A5 com *splicing* normal em 5% dos brancos, 29% dos japoneses, 27% dos chineses, 30% dos coreanos e 73% dos negros. Assim, ele pode contribuir de forma significativa para diferenças interindividuais no metabolismo de substratos preferenciais de CYP3A5, como o midazolam. Duas outras variantes alélicas de CYP3A5 que resultam em um fenótipo PM também são conhecidas.

Polimorfismos no gene *CYP2A6* também foram caracterizados recentemente, e sua prevalência, ao que parece, está ligada à etnia. A CYP2A6 é responsável pela oxidação da nicotina, e os fumantes de tabaco com atividade baixa de CYP2A6 consomem menos e têm uma incidência mais baixa de câncer de pulmão. Variantes alélicas de CYP2A6 1B associadas a velocidades mais rápidas de metabolismo da nicotina foram descobertas há pouco tempo. Ainda não se determinou se pacientes com essas variantes mais rápidas cairão no paradigma inverso de aumento do comportamento de fumar e da incidência do câncer de pulmão.

Polimorfismos genéticos adicionais no metabolismo de fármacos estão sendo descobertos. Entres eles, o gene para **CYP2B6** tornou-se notável como um dos genes P450 mais polimórficos, com uma variação de 20 a 250 vezes na expressão interindividual de CYP2B6. Apesar de sua baixa contribuição (1-5%) para o conteúdo hepático total de P450, esses polimorfismos CYP2B6 podem ter um impacto significativo no metabolismo dependente de CYP2B6 de vários fármacos clinicamente relevantes, como ciclofosfamida, *S*-metadona, efavirenz, nevirapina, bupropiona, selegilina e propofol. Do ponto de vista clínico é relevante que as mulheres (particularmente as hispano-americanas) expressam níveis hepáticos de proteína CYP2B6 mais altos que os homens. Estudos do metabolismo da teofilina em gêmeos monozigotos e dizigotos, que incluíram análise genealógica de várias famílias, têm revelado que pode existir um polimorfismo distinto no caso desse fármaco, talvez herdado como um traço genético recessivo. Polimorfismos genéticos do metabolismo de fármacos também parecem ocorrer em oxidações de aminopirina e carbocisteína. Informações atualizadas regularmente sobre polimorfismos humanos P450 estão disponíveis em http://www.cypalleles.ki.se/.

Embora polimorfismos genéticos em oxidações de fármacos com frequência envolvam enzimas P450 específicas, essas variações genéticas também podem ocorrer em outras enzimas. Recentemente, foram relatados polimorfismos genéticos em POR, o doador de elétrons essencial de P450. Em particular, uma variante alélica (com frequência de 28%) que codifica uma mutação POR A503V foi relatada como resultando em prejuízo da síntese de esteroides sexuais dependentes de CYP17 e do metabolismo de fármacos dependente de CYP3A4 e CYP2D6 *in vitro*. Seu envolvimento no metabolismo de fármacos clinicamente relevantes, embora previsível, ainda precisa ser estabelecido. Descrições de um polimorfismo na oxidação da trimetilamina, que se acredita ser metabolizada pela **flavina monoxigenase (enzima de Ziegler)**, resulta na "síndrome de odor de peixe" em metabolizadores lentos, sugerindo, assim, que variantes genéticas de outras enzimas oxidantes não dependentes de P450 também podem contribuir para esses polimorfismos.

B. Polimorfismos de enzimas de fase II

O suxametônio é metabolizado com apenas metade da rapidez em pessoas com deficiência de pseudocolinesterase (agora designada genericamente como butirilcolinesterase [**BCHE**]) do que em pessoas cuja enzima tem funcionamento normal. Mutações diferentes, herdadas como traços autossômicos recessivos, são responsáveis pela deficiência da enzima. Indivíduos deficientes tratados com suxametônio como relaxante muscular cirúrgico podem se tornar suscetíveis a paralisia respiratória prolongada (apneia do suxametônio). Diferenças farmacogenéticas semelhantes são vistas na acetilação da isoniazida. O defeito em acetiladores lentos (de isoniazida e aminas similares) parece ser causado pela síntese de menor quantidade da enzima NAT2, em vez de uma forma anormal dela. Herdado como um traço autossômico recessivo, o **fenótipo acetilador lento** ocorre em cerca de 50% de negros e brancos nos EUA, com mais frequência em europeus que vivem em altas latitudes setentrionais e com bem menos casos em asiáticos e esquimós. O fenótipo acetilador lento também está associado a uma incidência mais alta de neurite periférica induzida por isoniazida, distúrbios autoimunes induzidos por fármacos e câncer de bexiga induzido por aminas aromáticas bicíclicas.

booksmedicos.org

Um polimorfismo clinicamente importante do gene *TPMT* (tiopurina *S*-metiltransferase) é encontrado em europeus (frequência, 1:300), resultando em uma enzima mutante rapidamente degradada e, em consequência, *S*-metilação deficiente de compostos sulfidrila aromáticos e heterocíclicos, incluindo os fármacos tiopurínicos anticâncer 6-mercaptopurina, tioguanina e azatioprina, necessários para sua destoxificação. Os pacientes que herdam esse polimorfismo como traço autossômico recessivo estão em alto risco de toxicidade hematopoiética fatal induzida por fármaco tiopurínico.

Polimorfismos genéticos na expressão de outras enzimas de fase II (UGT e GST) também ocorrem. Assim, polimorfismos de UGT (*UGT1A1*28*) estão associados a doenças hiperbilirrubinêmicas (síndrome de Gilbert), bem como a efeitos tóxicos colaterais devido à deficiência de conjugação e/ou eliminação de fármacos (p. ex., o fármaco anticâncer irinotecano). Similarmente, polimorfismos genéticos (*GSTM1*) na expressão GST (isoforma mu1) podem levar a efeitos colaterais significativos e toxicidades de fármacos dependentes de sua conjugação GSH para eliminação.

C. Função dos testes farmacogenômicos em farmacoterapia clinicamente segura e efetiva

Apesar de nossa compreensão melhorada da base molecular dos defeitos farmacogenéticos em enzimas metabolizadoras de fármacos, de seu impacto sobre a terapia medicamentosa e RAF, e da disponibilidade de biomarcadores farmacogenéticos validados para identificação de pacientes em risco, essas informações clinicamente relevantes não se traduzem com efetividade na assistência a pacientes. Assim, o potencial muito alardeado da medicina personalizada, exceto em poucos exemplos de fármacos com um índice terapêutico relativamente baixo (p. ex., varfarina), não tem sido realizado de forma ampla, embora 98% dos médicos dos Estados Unidos estejam cientes de que essas informações genéticas podem influenciar a terapia de modo significativo. Isso se deve em parte à falta de treinamento adequado na translação desse conhecimento para a prática médica, e em parte por causa da logística dos testes genéticos e do aspecto de custo-efetividade. Sabe-se que RAF graves contribuem para 100.000 óbitos anuais nos Estados Unidos, cerca de 7% de todas as internações hospitalares, e um aumento da duração média da permanência hospitalar. Informações genéticas poderiam ampliar muito a segurança e a eficácia da terapia clínica por meio de ajustes de doses ou de terapia medicamentosa alternativa, controlando a incidência crescente de RAF e de seus custos associados. (Ver Capítulo 5 para discussão adicional.)

Microbiota intestinal comensal

É reconhecido, de modo crescente, que o microbioma intestinal humano também pode influenciar nas respostas a fármacos. Dessa forma, isso serve como mais uma fonte relevante de infortúnios terapêuticos e interações adversas fármaco-fármaco. Mais de 1.000 espécies de microrganismos intestinais já foram identificadas, inclusive bactérias anaeróbias obrigatórias e várias leveduras que coexistem em um equilíbrio ecológico dinâmico, frequentemente simbiótico. Seu repertório de biotransformação é não oxidante, apesar de muito versátil, estendendo-se desde reações predominantemente redutivas e hidrolíticas até descarboxilação, desidroxilação, desalquilação, desalogenização e desaminação. De modo notável, essa redução mediada por bactérias do fármaco cardíaco digoxina contribui para seu metabolismo e eliminação. O tratamento concomitante com antibióticos como eritromicina ou tetraciclina eleva em duas vezes os níveis séricos de digoxina, aumentando o risco de cardiotoxicidade. De modo semelhante, fármacos que são glicuronizados primariamente no fígado são excretados para dentro do intestino através da bile e, em seguida, são sujeitos a desglicuronização por β-glicuronidases (hidrolases) microbianas intestinais. O fármaco-mãe aglicona farmacologicamente ativo é reabsorvido em seguida para a circulação portal, com extensão consequente de sua ação farmacológica, e reconjugação hepática de fase II e reciclagem entero-hepática subsequente.

Fatores dietéticos e ambientais

Fatores dietéticos e ambientais contribuem para variações individuais no metabolismo de fármacos. Sabe-se que alimentos grelhados com carvão e hortaliças crucíferas induzem enzimas CYP1A, ao passo que suco de pomelo (também chamado de toranja [*grapefruit*]) inibe o metabolismo de CYP3A de substratos de fármacos administrados de modo concomitante. (Tabela 4-2; ver também adiante). Os fumantes metabolizam alguns fármacos mais rápido do que os não fumantes, por causa de indução enzimática (ver seção anterior). Operários industriais expostos a alguns pesticidas metabolizam certos fármacos com mais rapidez do que indivíduos não expostos. Essas diferenças tornam difícil determinar as doses efetivas e seguras de fármacos que têm índices terapêuticos estreitos.

Idade e sexo

Tem sido relatada suscetibilidade aumentada à atividade farmacológica ou tóxica de fármacos em pacientes muito jovens ou muito velhos, em comparação com adultos jovens (ver Capítulos 59 e 60). Embora isso possa refletir diferenças de absorção, distribuição e eliminação, diferenças no metabolismo de fármacos também contribuem para isso. O metabolismo mais lento talvez se deva à atividade reduzida de enzimas metabólicas ou à disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais.

Variações dependentes de sexo no metabolismo de fármacos têm sido bem documentadas em ratos, mas não em outros roedores. Ratos adultos jovens do sexo masculino metabolizam fármacos muito mais rápido do que ratas maduras ou ratos masculinos pré-púberes. Essas diferenças em metabolismo de fármacos têm sido associadas a hormônios androgênicos. Relatos clínicos sugerem que diferenças semelhantes dependentes de sexo no metabolismo de fármacos também existem em seres humanos quanto a etanol, propranolol, alguns benzodiazepínicos, estrogênios e salicilatos.

Interações fármaco-fármaco durante o metabolismo

Muitos substratos, em virtude de sua lipofilia consideravelmente alta, não apenas ficam retidos no sítio ativo da enzima, mas também permanecem ligados de maneira inespecífica à membrana lipídica do retículo endoplasmático. Nesse estado, são capazes de induzir enzimas microssômicas, particularmente depois de uso repetido. De forma aguda, conforme os níveis residuais de fármaco no sítio ativo, também podem inibir de modo competitivo o metabolismo de um fármaco administrado ao mesmo tempo.

Os fármacos indutores de enzimas incluem vários sedativos hipnóticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, o fármaco antituberculose rifampicina e inseticidas (Tabela 4-5). Pacientes que rotineiramente ingerem barbitúricos, outros sedativos-hipnóticos ou certos fármacos antipsicóticos podem precisar

booksmedicos.org

TABELA 4-5 Lista parcial de fármacos que aumentam o metabolismo de medicamentos em seres humanos

Indutor	Fármacos cujo metabolismo é aumentado
Benzo[*a*]pireno	Teofilina
Carbamazepina	Carbamazepina, clonazepam, itraconazol
Clorciclizina	Hormônios esteroides
Etclorvinol	Varfarina
Glutetimida	Antipirina, glutetimida, varfarina
Griseofulvina	Varfarina
Fenobarbital e outros barbitúricos[1]	Barbitúricos, cloranfenicol, clorpromazina, cortisol, anticoagulantes cumarínicos, desmetilimipramina, digitoxina, doxorrubicina, estradiol, itraconazol, fenilbutazona, fenitoína, quinina, testosterona
Fenilbutazona	Aminopirina, cortisol, digitoxina
Fenitoína	Cortisol, dexametasona, digitoxina, itraconazol, teofilina
Rifampicina	Anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, glicocorticoides, itraconazol, metadona, metoprolol, contraceptivos orais, prednisona, propranolol, quinidina, saquinavir
Ritonavir[2]	Midazolam
Erva-de-são-joão[3]	Alprazolam, ciclosporina, digoxina, indinavir, contraceptivos orais, ritonavir, sinvastatina, tacrolimo, varfarina

[1]O secobarbital é uma exceção. Ver Tabela 4-6 e texto.

[2]Com a administração crônica (repetida); de forma aguda, é um potente inibidor/inativador de CYP3A4.

[3]Para uma lista mais abrangente de fármacos cujo metabolismo é aumentado pela erva-de-são-joão, ver Rahimi and Abdollahi, 2012; Russo et al, 2012; e Tsai et al, 2012.

de doses consideradas mais altas de varfarina para que se mantenha um efeito terapêutico. Além disso, a interrupção do sedativo indutor pode resultar em metabolismo reduzido do anticoagulante e sangramento – um efeito tóxico do aumento subsequente dos níveis plasmáticos do anticoagulante. Interações similares têm sido observadas em indivíduos que recebem várias combinações de esquemas de fármacos, como rifampicina, antipsicóticos, ou sedativos com agentes contraceptivos, sedativos com fármacos anticonvulsivantes e mesmo álcool com fármacos hipoglicemiantes (tolbutamida). Um indutor digno de nota é a erva-de-são-joão, um medicamento fitoterápico popular de venda sem prescrição, ingerido como tratamento para depressão leve a grave. Por causa de sua indução marcante de CYP3A4 hepática e, em grau menor, CYP2C9 e CYP2C19, a erva-de-são-joão tem sido associada a um grande número de interações fármaco-fármaco. A maior parte dessas interações fármaco-fármaco se origina da indução de P450 pela erva-de-são-joão, e envolve metabolismo acelerado dependente de P450 do fármaco coingerido (p. ex., alprazolam, estrogênios contraceptivos, varfarina, lovastatina, delavirdina, ritonavir). Em contrapartida, a indução de CYP2C19 mediada por erva-de-são-joão pode aumentar a ativação do profármaco antiplaquetário clopidrogel por aceleração de sua conversão ao metabólito ativo. Finalmente, algumas interações fármaco-fármaco provocadas por erva-de-são-joão podem envolver diminuição do metabolismo dependente de P450 devido à inibição competitiva e, consequentemente, aumento dos níveis plasmáticos e do efeito clínico (p. ex., petidina, hidrocodona, morfina, oxicodona). Outras interações fármaco-fármaco envolvem aumentos sinérgicos em níveis de serotonina (devido à inibição da MAO), e aumento correspondente do tônus serotonérgico e de efeitos adversos (p. ex., paroxetina, sertralina, fluoxetina, fenfluramina).

Deve-se observar que um indutor pode aumentar não apenas o metabolismo de outros fármacos, mas também seu próprio metabolismo. Assim, é possível que o uso contínuo de alguns fármacos resulte em um tipo farmacocinético de **tolerância** – efetividade terapêutica progressivamente reduzida devido a aumento de seu próprio metabolismo.

De modo inverso, a administração simultânea de dois ou mais fármacos pode resultar em prejuízo da eliminação do fármaco metabolizado mais lentamente e prolongamento ou potencialização de seus efeitos farmacológicos (Tabela 4-6). Tanto

TABELA 4-6 Lista parcial de fármacos que inibem o metabolismo de medicamentos em seres humanos

Inibidor[1]	Fármaco cujo metabolismo é inibido
Alopurinol, cloranfenicol, isoniazida	Antipirina, dicumarol, probenecida, tolbutamida
Clorpromazina	Propranolol
Cimetidina	Clordiazepóxido, diazepam, varfarina, outros
Dicumarol	Fenitoína
Dietilpentenamida	Dietilpentenamida
Dissulfiram	Antipirina, etanol, fenitoína, varfarina
Etanol	Clordiazepóxido (?), diazepam (?), metanol
Suco de pomelo[2]	Alprazolam, atorvastatina, cisaprida, ciclosporina, midazolam, triazolam
Itraconazol	Alfentanila, alprazolam, astemizol, atorvastatina, buspirona, cisaprida, ciclosporina, delavirdina, diazepam, digoxina, felodipino, indinavir, loratadina, lovastatina, midazolam, nisoldipino, fenitoína, quinidina, ritonavir, saquinavir, sildenafila, sinvastatina, sirolimo, tacrolimo, triazolam, verapamil, varfarina
Cetoconazol	Astemizol, ciclosporina, terfenadina
Nortriptilina	Antipirina
Contraceptivos orais	Antipirina
Fenilbutazona	Fenitoína, tolbutamida
Ritonavir	Amiodarona, cisaprida, itraconazol, midazolam, triazolam
Saquinavir	Cisaprida, derivados do esporão de centeio, midazolam, triazolam
Secobarbital	Secobarbital
Espironolactona	Digoxina
Troleandomicina	Teofilina, metilprednisolona

[1]Enquanto alguns inibidores são seletivos para uma determinada enzima P450, outros são mais gerais e podem inibir várias P450 simultaneamente.

[2]Os componentes ativos do suco de pomelo compreendem furanocumarinas, como 6′,7′-di-hidroxibergamotina (que inibe tanto a CYP3A4 intestinal como a hepática), e outros componentes desconhecidos que inibem o efluxo intestinal de fármacos mediado por P-glicoproteína e, consequentemente, aumentam ainda mais a biodisponibilidade de certos fármacos, como a ciclosporina. Para uma lista mais abrangente de fármacos cujo metabolismo é inibido por furanocumarinas do suco de pomelo, ver Bailey et al, 2013.

booksmedicos.org

a inibição competitiva de substrato como a inativação irreversível da enzima mediada por substrato aumentam os níveis plasmáticos do fármaco e levam a efeitos tóxicos de fármacos com índices terapêuticos estreitos. De fato, essas interações agudas da terfenadina (um anti-histamínico de segunda geração) com um inibidor de substrato CYP3A4 (cetoconazol, eritromicina, ou suco de pomelo) resultaram em arritmias cardíacas fatais (*torsades de pointes*), requerendo sua retirada do mercado. Interações medicamentosas semelhantes com inibidores de substrato $CYP3A_4$ (como os antibióticos eritromicina e claritromicina, o antidepressivo nefazodona, os antifúngicos itraconazol e cetoconazol, e os inibidores da protease de HIV indinavir e ritonavir), e sua consequente cardiotoxicidade, levaram à retirada ou uso restrito do agonista $5\text{-}HT_4$, cisaprida. De modo similar, o alopurinol prolonga a duração e aumenta as ações quimioterápicas e tóxicas da mercaptopurina por inibição competitiva da xantina oxidase. Consequentemente, para evitar toxicidade à medula óssea, a dose de mercaptopurina deve ser reduzida em pacientes que recebem alopurinol. Tem sido demonstrado que a cimetidina, fármaco usado no tratamento da úlcera péptica, potencializa as ações farmacológicas de anticoagulantes e sedativos. Foi mostrado, ainda, que o metabolismo do sedativo clordiazepóxido foi inibido em 63%, depois de uma dose única de cimetidina; esses efeitos são revertidos em até 48 horas após a suspensão da cimetidina.

Metabolismo deficiente também pode ocorrer se um fármaco administrado simultaneamente inativar de modo irreversível uma enzima metabolizadora comum. Esses inibidores, no curso de seu metabolismo pelo citocromo P450, inativam a enzima e resultam em prejuízo de seu próprio metabolismo e de outros cossubstratos. Como o caso das furanocumarinas no suco de pomelo, p. ex., 6′,7′-di-hidroxibergamotina e bergamotina, que inativam CYP3A4 na mucosa intestinal e, consequentemente, aumentam sua degradação proteolítica. Esse prejuízo do metabolismo da primeira passagem intestinal dependente de CYP3A4 aumenta a biodisponibilidade de fármacos como ergotamina, felodipino, nifedipino, terfenadina, verapamil, etinilestradiol, lovastatina, saquinavir e ciclosporina A, e está associado com interações fármaco-fármaco e interações alimento-fármaco clinicamente relevantes. A lista de fármacos sujeitos a interações fármaco-fármaco envolvendo suco de pomelo é extensa, e inclui muitos fármacos com um índice terapêutico muito estreito e um alto potencial para reações adversas letais. Entretanto, deve-se ter em mente que nem todos os sucos de pomelo disponíveis no mercado são igualmente potentes, já que a potência da inativação de CYP3A4 é dependente da quantidade de furanocumarinas extraídas para o suco a partir da casca (mais alta), medula e polpa do pomelo. Além disso, a recuperação dessas interações depende de nova síntese de CYP3A4 e, assim, pode ser lenta.

Interações entre fármacos e compostos endógenos

Alguns fármacos precisam de conjugação com substratos endógenos, como GSH, ácido glicurônico ou sulfato, para sua inativação. Em consequência, diferentes fármacos competem pelos mesmos substratos endógenos, e o fármaco de reação mais rápida exaure efetivamente os níveis de substrato endógeno e dificulta o metabolismo do fármaco de ação mais lenta. Se o último tiver uma curva íngreme de dose-resposta, ou uma margem de segurança estreita, pode causar potencialização de seus efeitos terapêuticos e tóxicos.

TABELA 4-7 Fármacos metabolizados rapidamente cuja depuração hepática é limitada pelo fluxo sanguíneo

Alprenolol	Lidocaína
Amitriptilina	Petidina
Clometiazol	Morfina
Desipramina	Pentazocina
Imipramina	Propoxifeno
Isoniazida	Propranolol
Labetalol	Verapamil

Doenças que afetam o metabolismo de fármacos

Doenças agudas ou crônicas que afetam a arquitetura ou função do fígado afetam o metabolismo hepático de alguns fármacos. Essas condições incluem hepatite alcoólica, cirrose alcoólica ativa ou inativa, hemocromatose, hepatite crônica ativa, cirrose biliar e hepatite aguda viral ou induzida por fármacos. De acordo com sua gravidade, essas condições podem prejudicar significativamente as enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, sobretudo as oxidases microssômicas e, assim, afetar bastante a eliminação de fármacos. Por exemplo, as meias-vidas de clordiazepóxido e diazepam em pacientes com cirrose hepática ou hepatite viral aguda são muito elevadas, com aumento correspondente em seus efeitos. Em consequência, esses fármacos podem causar coma em pacientes com doença do fígado, quando administrados em doses ordinárias.

Alguns fármacos são metabolizados tão prontamente, que mesmo uma redução acentuada da função hepática não prolonga sua ação de modo significativo. Contudo, a doença cardíaca, por limitar o fluxo sanguíneo para o fígado, pode prejudicar a disposição daqueles fármacos cujo metabolismo é limitado por fluxo (Tabela 4-7). Esses fármacos são metabolizados de imediato pelo fígado, a ponto de a depuração hepática ser essencialmente igual ao fluxo sanguíneo hepático. A atividade enzimática prejudicada, ou a formação defeituosa de enzimas, associada ao envenenamento por metais pesados ou porfiria, também resulta em redução do metabolismo hepático de fármacos. A doença pulmonar também pode afetar o metabolismo de fármacos, como indicado pela dificuldade de hidrólise de procainamida e procaína em pacientes com insuficiência respiratória crônica, e pela meia-vida aumentada de antipirina (uma sonda funcional de P450) em pacientes com câncer de pulmão.

Embora os efeitos da disfunção endócrina sobre o metabolismo de fármacos tenham sido bem explorados em experimentos com animais, os dados correspondentes para seres humanos com distúrbios endócrinos são escassos. A disfunção tireoidiana tem sido associada a metabolismo alterado de certos fármacos e também de alguns compostos endógenos. O hipotireoidismo aumenta a meia-vida de antipirina, digoxina, metimazol e alguns β-bloqueadores, ao passo que o hipertireoidismo tem o efeito oposto. Alguns estudos clínicos em pacientes diabéticos não indicam prejuízo aparente do metabolismo de fármacos, embora tenha sido notada deficiência em ratos diabéticos. O mau funcionamento da hipófise, do córtex suprarrenal e das gônadas reduz bastante o metabolismo hepático de fármacos em ratos. Com base nesses achados, supõe-se que esses distúrbios

booksmedicos.org

poderiam afetar de forma significativa o metabolismo de fármacos em seres humanos. Entretanto, até que sejam obtidas evidências suficientes a partir de estudos clínicos em pacientes, essas extrapolações devem ser consideradas tentativas.

Por fim, sabe-se que a liberação de mediadores inflamatórios, citocinas e óxido nítrico, associada a infecções bacterianas ou virais, câncer ou inflamação, dificulta o metabolismo de fármacos pela inativação de P450 e pelo aumento de sua degradação.

REFERÊNCIAS

Bailey DG, Dresser G, Arnold JMA: Grapefruit and medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? Can Med Assoc J 2013;185:309.

Benowitz NL: Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:57.

Clayton TA et al: Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:14728.

Correia MA: Human and rat liver cytochromes P450: Functional markers, diagnostic inhibitor probes and parameters frequently used in P450 studies. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.

Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibitors of cytochrome P450 and possibilities for their therapeutic application. In: Ruckpaul K (editor): *Frontiers in Biotransformation*, vol 8. Taylor & Francis, 1993.

Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. KluwerAcademic/Plenum Press, 2005.

Daly AK: Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. Biochem J 2010;429:435.

Guengerich FP: Human cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3rd ed. Kluwer-Academic/Plenum Press, 2005.

Guengerich FP: Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. Adv Pharmacol 1997;43:7.

Hustert E et al: The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 2001;11:773.

Ingelman-Sundberg M et al: Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther 2007;116:496.

Ingelman-Sundberg M, Sim SC: Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. Biochem Biophys Res Commun 2010;396:90.

Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. J Intern Med 2001;250:186.

Kang MJ et al: The effect of gut microbiota on drug metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:1295.

Kroemer HK, Klotz U: Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. Clin Pharmacokinet 1992;23:292.

Kuehl P et al: Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 2001;27:383.

Lindenbaum J et al: Inactivation of digoxin by the gut flora: Reversal by antibiotic therapy. N Engl J Med 1981;305:789.

Lown KS et al: Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest 1997;99:2545.

Meyer UA: Pharmacogenetics—Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet 2004;5:669.

Morgan ET et al: Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. Drug Metab Dispos 2008; 36:205.

Nelson DR et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. Pharmacogenetics 1996;6:1.

Nelson DR et al: Updated human P450 sequences. http://drnelson.utmem.edu/human.P450.seqs.html.

Pirmohamed M: Drug-grapefruit juice interactions: Two mechanisms are clear but individual responses vary. Br Med J 2013;346:f1.

Posadzki P, Watson L, Ernst E: Herb-drug interactions: An overview of systematic reviews. Br J Clin Pharmacol 2013;75:603.

Rahimi R, Abdollahi M: An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8:691.

Rieder MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 2005;352:2285.

Russo E et al: Hypericum perforatum: Pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res. 2014; 28:643.

Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:123.

Thummel KE, Wilkinson GR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:389.

Tsai HH et al: Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: A systematic literature review. Int J Clin Pract 2012;66:1056.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomics and drug response. N Engl J Med 2011;364:1144.

Williams SN et al: Induction of cytochrome P450 enzymes. In: Ortiz de Montellano P (editor). *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*. Kluwer Academic/Plenum Press, 2005; and references therein.

Willson TM, Kliewer SA: PXR, CAR and drug metabolism. Nat Rev Drug Discov 2002;1:259.

Wilson ID, Nicholson JK: The role of gut microbiota in drug response. Curr Pharm Des 2009;15:1519.

Xu C et al: CYP2A6 genetic variation and potential consequences. Adv Drug Delivery Rev 2002;54:1245.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paracetamol é um fármaco relativamente seguro, contanto que seja tomado nas doses terapêuticas recomendadas. Conforme discutido no texto, em doses ingeridas normalmente, 95% do paracetamol é convertido por enzimas de fase II em glicuronato de paracetamol e sulfato de paracetamol, muito menos tóxicos e mais hidrossolúveis, ambos os quais são eliminados na urina (Figura 4-5). Cinco por cento do paracetamol-mãe é convertido por enzimas P450 de fase I em um produto reativo tóxico que é conjugado por GSH, excretado na urina e assim destoxificado. Contudo, a segurança do paracetamol pode ser muito comprometida em doses excessivas de fármacos mistos, por exemplo, quando ingerido com outros fármacos como hidrocodona, duloxetina e carisoprodol, que competem com o paracetamol por eliminação dependente de fase II, ou por cofatores celulares (GSH, UDPGA, PAPS) envolvidos nesses processos. Em conformidade, mais paracetamol é desviado para a via de seu metabólito reativo hepatotóxico, resultando em lesão de células do fígado. Além disso, a infecção por HCV poderia realmente ter comprometido mais ainda a função hepática, inclusive o metabolismo de fármacos. A meia-vida do paracetamol é de 2 horas, os níveis sanguíneos terapêutico e tóxico são de 15 mcg/mL e > 300 mcg/mL, respectivamente (Capítulo 3). Dado que 48 horas após a ingestão (p. ex., 24 meias-vidas mais tarde) o nível sanguíneo de paracetamol da paciente é de 75 mcg/mL, é óbvio que seus níveis iniciais estavam perigosamente acima da faixa tóxica, e assim, ao ingressar no departamento de emergência, suas provas de função hepática eram compatíveis com insuficiência hepática em andamento. Ela deveria receber *N*-acetilcisteína, o antídoto específico do paracetamol (ver Capítulo 58) e infusão IV contínua de glicose para fornecer o precursor (glicose) a fim de gerar o cofator UDPGA necessário para glicuronidação de paracetamol, bem como o líquido para induzir débito urinário e acelerar a sua eliminação do metabólito.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

5 Farmacogenômica

Jennifer E. Hibma, PharmD, e
Kathleen M. Giacomini, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 72 anos, com câncer colorretal metastático, recebeu prescrição de um fármaco anticâncer, irinotecano, 180 mg/m^2, como uma infusão intravenosa, que foi repetida a cada duas semanas, juntamente a vários outros agentes quimioterápicos. A função hepática e a função renal estavam normais. Amostras de sangue foram coletadas. Depois do primeiro ciclo de tratamento, o paciente apresentou neutropenia muito grave e diarreia. Níveis plasmáticos de SN-38, o metabólito ativo do irinotecano, foram quatro vezes mais altos que os encontrados na maioria dos pacientes. A dose de irinotecano foi reduzida em 50% (para 90 mg/m^2) e os níveis plasmáticos de SN-38 ficaram mais baixos, mas ainda mais de duas vezes o normal. Entretanto, depois do segundo ciclo, não houve neutropenia e diarreia somente de grau 1. Imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética mostraram uma resposta parcial à quimioterapia. Um polimorfismo de *UGT1A1*28* poderia ter levado aos efeitos adversos?

INTRODUÇÃO

Farmacogenômica, o estudo de fatores genéticos que estão por trás da variação na resposta a fármacos, é um termo moderno para **farmacogenética.** Farmacogenômica implica um reconhecimento de que mais de uma variante genética pode contribuir para variação na resposta a fármacos. Historicamente, o campo começou com observações de reações adversas graves a fármacos em certos indivíduos, que se constatou abrigarem variantes genéticas em enzimas metabolizadoras de fármacos. Como um campo científico, a farmacogenômica avançou com rapidez a partir o sequenciamento do genoma humano. Na última década, estudos de associação forte na amplitude do genoma (GWA), nos quais centenas de milhares de variantes genéticas por meio do genoma são testadas para associação com resposta a fármacos, levaram à descoberta de muitos outros polimorfismos importantes, que estão por trás da variação de resposta a fármacos, tanto terapêutica como adversa. Além dos polimorfismos em genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, sabe-se agora que polimorfismos em genes que codificam transportadores, lócus do antígeno leucocitário humano (HLA), citocinas e várias outras proteínas também são preditivos de variação em respostas a fármacos, tanto terapêuticas como adversas. Além das novas descobertas que têm sido feitas, a última década introduziu a **"medicina do genoma"**, também conhecida como **"medicina personalizada"**, na qual informações genéticas são usadas para guiar a seleção e dosagem de fármacos para pacientes individuais na prática médica. O Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) publicou uma série de diretrizes para o uso de informações genéticas na seleção e na dosagem de medicamentos. Essas diretrizes informativas estão sendo usadas por médicos na prescrição de fármacos a fim de tratar pacientes de maneira mais efetiva. Neste capítulo, nós começamos com um estudo de caso e depois descrevemos variantes genéticas que são determinantes da resposta a fármacos; as recomendações do CPIC também são incluídas para prover informações sobre como utilizar dados de variantes genéticas apropriadamente na terapêutica clínica.

A descrição neste capítulo de variações da sequência de DNA na linha germinativa do DNA envolve numerosos termos que descrevem a natureza das variações e suas localizações dentro do genoma. Um glossário de termos de uso comum na área é apresentado na Tabela Glossário. Algumas das variações mais comuns e importantes estão descritas no texto subsequente.

booksmedicos.org

GLOSSÁRIO

Termo	Definição
Alelo	Uma de duas ou mais formas alternativas de um gene que surgem por mutação e são encontradas no mesmo lócus. Exemplo: *CYP2D6*3* é um alelo variante importante para uma enzima metabolizadora de fármaco, CYP2D6
Frequência de alelo	A fração ou porcentagem de vezes em que um alelo específico é observado em proporção ao total de todos os alelos possíveis que poderiam ocorrer em uma localização específica de um cromossomo
Codificação de polimorfismos de nucleotídeo único (cSNPs)	Substituições de pares de bases que ocorrem na região de codificação
Variações de número de cópias (CNVs)	Um segmento de DNA em que um número variável daquele segmento tem sido encontrado
Haplótipo	Uma série de alelos encontrados em um lócus ligado em um cromossomo
Equilíbrio de Hardy-Weinberg	O princípio de que frequências de alelos permanecerão constantes de geração a geração na ausência de influências evolucionárias
Inserções/deleção (indel)	Inserção ou deleção de pares de bases, que podem ocorrer em regiões codificantes e não codificantes
Desequilíbrio de ligação	A associação não randômica de alelos em dois ou mais lócus que descendem de um só cromossomo ancestral
Polimorfismo de região não codificante	Polimorfismos que ocorrem nas regiões não traduzidas 3′ e 5′, regiões intrônicas, ou regiões intergênicas
SNP não sinônimas (nsSNPs)	Substituições de pares de bases na região codificante que resultam em uma troca de aminoácidos
Polimorfismo ou variante	Qualquer variação genética na sequência de DNA; os termos podem ser usados de forma intercambiável
PM, IM, EM, ou UM	Fenótipo metabolizador fraco, intermediário, extenso, ou ultrarrápido
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único: substituições de pares de bases que ocorrem no genoma
SNPs sinônimos	Substituições de pares de bases na região codificante que não resultam em uma troca de aminoácidos

■ VARIAÇÕES GENÉTICAS EM ENZIMAS

ENZIMAS DE FASE I

Conforme descrito no Capítulo 4, reações de biotransformação mediadas por enzimas P450 de fase I em geral modificam grupos funcionais (–OH, –SH, $–NH_2$, $–OCH_3$) de compostos endógenos e xenobióticos, resultando em uma alteração da atividade biológica do composto. Enzimas de fase I estão envolvidas na biotransformação de mais de 75% dos fármacos prescritos; portanto, polimorfismos nessas enzimas podem afetar significativamente níveis sanguíneos, o que, por sua vez, pode alterar a resposta a muitos fármacos. Polimorfismos em enzimas metabolizadoras de fármacos dominaram o campo da farmacogenômica por muitos anos e, por alguns anos, fenótipos metabólicos como metabolizador extenso (EM) também, refletindo a taxa metabólica de um indivíduo para um fármaco particular, que é um substrato conhecido de uma enzima específica, e foram usados para descrever efeitos genéticos sobre o metabolismo de fármacos. Depois que informações genotípicas se tornaram disponíveis, uma nova nomenclatura foi usada para caracterizar a taxa metabólica de um indivíduo. Em particular, diplótipos, consistindo em um alelo materno e um paterno, usando nomenclatura de alelo estrela (*), têm sido usados. Cada alelo estrela (*) é definido por variações de sequência específicas dentro do lócus do gene, por exemplo, polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), e podem ter atribuído um escore de atividade funcional quando a caracterização funcional é conhecida, como 0 para não funcional, 0,5 para função reduzida e 1 para totalmente funcional. Alguns genes, como *CYP2D6,* estão sujeitos a deleções completas do gene, por exemplo *CYP2D6*5*, e duplicação ou multiplicações completas do gene, como **1xN* e **2xN*, em que N é o número de cópias. Se mais de uma cópia do gene é detectada, o escore de atividade é então multiplicado pelo número de cópias observado. A atividade enzimática geralmente é um traço codominante ou aditivo. Por exemplo, se um indivíduo é portador de um alelo de função normal e um alelo não funcional, ele terá uma atividade metabólica intermediária, ou será considerado um metabolizador intermediário (IM). Em geral, a soma dos escores de atividade de alelos varia entre 0 e ≥ 3, e é usada frequentemente para definir fenótipos como a seguir: 0 = PM (metabolizador fraco) 0,5 = IM, 1-2 = EM, e ≥ 2 = UM (metabolizador ultrarrápido).

CYP2D6

Conforme descrito no Capítulo 4, o citocromo P450 2D6 está envolvido no metabolismo de até um quarto de todos os fármacos usados clinicamente, inclusive os compostos básicos e predominantes como β-bloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos e analgésicos opioides. Entre as enzimas CYP, CYP2D6 exibe a maior variabilidade em capacidade metabólica, tanto entre populações como dentro delas. De modo semelhante a outras enzimas polimórficas, quatro fenótipos metabólicos definidos de forma clínica, por exemplo, PM, IM, EM e UM, são usados para predizer respostas terapêuticas e adversas subsequentes à administração de substratos de CYP2D6.

O gene codificando CYP2D6 é altamente polimórfico, com mais de 100 alelos definidos (www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm); contudo, mais de 95% dos fenótipos podem ser contabilizados com apenas nove alelos, como os alelos *CYP2D6 *3, *4, *5* e **6* que não são funcionais; os alelos **10, *17* e **41* que têm função reduzida; e os alelos **1* e **2* que são totalmente funcionais. Como em muitos polimorfismos, as frequências de alelos variam entre as populações (Tabela 5-1). Algumas variantes

booksmedicos.org

TABELA 5-1 Principais alelos e frequências em populações africanas, asiáticas e europeias

Gene	Alelo(s)	Número dbSNP[1]	Aminoácido	Função	Atividade	Fração em populações africanas	Fração em populações asiáticas	Fração em populações europeias
CYP2D6								
	**1*	Referência	—	Normal	1	0,39	0,34	0,52
	**1xN*	Duplicação ou multiplicação de gene	Expressão aumentada	Aumentada	1× N	0,014	0,0031	0,0077
	**2*	rs16947, rs1135840	R296C, S486T	Normal	1	0,20	0,12	0,27
	**2xN*	Duplicação ou multiplicação	Expressão aumentada	Aumentada	1× N	0,015	0,0042	0,013
	**3*	rs35742686	Desvio de arcabouço	Nenhuma	0	0,00030	0	0,013
	**4*	rs1065852, rs3892097	P34S, defeito de *splicing*	Nenhuma	0	0,033	0,0045	0,18
	**5*	—	Nenhuma enzima	Nenhuma	0	0,060	0,058	0,028
	**6*	rs5030655	Desvio de arcabouço	Nenhuma	0	0	0,0002	0,0091
	**10*	rs1065852, rs1135840	P34S, S486T	Reduzida	0,5	0,067	0,42	0,028
	**17*	rs28371706, rs16947, rs1135840	T107I, R296C, S486T	Reduzida	0,5	0,19	0,0002	0,0027
	**41*	rs16947, rs1135840, rs28371725	R296C, S486T, defeito de *splicing*	Reduzida	0,5	0,10	0,022	0,092
CYP2C19								
	**1*	Referência	—	Normal	—	0,68	0,60	0,63
	**2*	rs4244285	Defeito de *splicing*	Nenhuma	—	0,15	0,29	0,15
	**3*	rs4986893	W212X	Nenhuma	—	0,0052	0,089	0,0042
	**17*	rs12248560	Expressão aumentada	Aumentada	—	0,16	0,027	0,21
DPYD								
	**1*	Referência	—	Normal	—			
	**2A*	rs3918290	Defeito de *splicing*	Nenhuma	—	0	0,0015	0,0086
	**13*	rs55886062	I560S	Nenhuma	—	n/d	0,00	0,0010
	—	rs67376798	D949V	Nenhuma	—	n/d	n/d	0,011
UGT1A1								
	**1*	Referência	—	Normal	—			
	**28*	rs8175347	Expressão reduzida	Reduzida	—	0,43	0,16	0,39
TPMT								
	**1*	Referência	—	Normal	—	0,94	0,98	0,95
	**2*	rs1800462	A80P	Nenhuma	—	0,00087	0	0,0019
	**3A*	rs1800460, rs1142345	A154T, Y240C	Nenhuma	—	0,002	0,00012	0,035
	**3B*	rs1800460	A154T	Nenhuma	—	0	0	0,00046
	**3C*	rs1142345	Y240C	Nenhuma	—	0,048	0,016	0,0042
	**4-*26*	Vários	Vários	Reduzida	—	Vários	Vários	Vários

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 5-1 Principais alelos e frequências em populações africanas, asiáticas e europeias (*Continuação*)

Gene	Alelo(s)	Número dbSNP[1]	Aminoácido	Função	Atividade	Fração em populações africanas	Fração em populações asiáticas	Fração em populações europeias
G6PD								
	B	Referência	—	Normal	IV	—	—	—
	A	rs1050829	N126D	Normal	IV	—	—	—
	A- (rs1050829, rs1050828) *A*- (rs1050829, rs137852328) *A*- (rs1050829, rs76723693)		(N126D, V68M) (N126D, R227L) (N126D, L323P)	Reduzida (5-10%)	III	0 -0,30	n/d	n/d
	Mediterrâneo (rs5030868)		S188P	Reduzida (< 1%)	II			
	Cantão (rs72554665), Kaiping		R459L /R463H	Reduzida	II			
						n/d	0,00-0,31	n/d
	Mahidol		G163S	Reduzida (5-32%)	III			
	Chinês-5, Gaohe		L342F H32R	Reduzida	III			
SLCO1B1								
	**1A*	Referência	—	Normal	—	0,17	0,27	0,50
	**1B*	rs2306283	N130D	Normal	—	0,78	0,60	0,22
	**5*	rs4149056	V174A	Reduzida	—	0	0	0,01
	**15, *16, *17*	rs4149056, outros	V174A outros	Reduzida	—	0,03	0,13	0,14
HLA-B								
	**57:01*	—	—	"Positiva"	—	0,010	0,016	0,068
IFNL3								
	—	Referência	—	Desfavorável	—	—	—	—
	—	rs12979860	—	Favorável	—	0,39	0,87	0,63
CYP2C9								
	**1*	Referência	—	Normal	—			
	**2*	rs1799853	R144C	Reduzida	—	0,03	0	0,13
	**3*	rs1057910	I359L	Reduzida	—	0,02	0,04	0,07
VKORC1								
–1639G		Referência	—	Normal	—			
–1639A		rs9923231	Expressão reduzida	Reduzida	—	0,11	0,91	0,39

[1]The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) é um registro público *online* de variação genômica estabelecido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/. n/d, não disponível.

genéticas são compartilhadas entre populações com frequências similares de alelos, ao passo que outras variam consideravelmente. Por exemplo, o alelo não funcional mais comum, *CYP2D6*4*, é observado em uma frequência de cerca de 20% em europeus, e é quase ausente (< 1%) em asiáticos (Tabela 5-1). Com base nos princípios de Hardy-Weinberg (ver Glossário), a porcentagem de europeus que são homozigotos para o alelo *CYP2D6*4*, isto é, que são portadores do alelo **4* tanto em cromossomos maternos como paternos, seria 4%, ao passo que em heterozigotos seria 32%. Isso acompanha o número mais baixo de PM (definidos como tendo dois alelos não funcionais, p.ex., PM são homozigotos para **3, *4, *5, *6* ou qualquer combinação de alelos não funcionais, como **4/*5*), observado em populações asiáticas (cerca de 1%) em comparação com populações europeias (cerca de 5-10%) (Tabela 5-2). Em contraste, a deleção do gene **5* é encontrada em frequências semelhantes (cerca de 3-5%) entre populações europeias, africanas e asiáticas, sugerindo que essa mutação ocorreu antes da separação das três etnias principais, há mais de 100 mil anos. Uma vez que algumas plataformas de genotipagem são específicas para uma só etnia, é importante se assegurar de que alelos aplicáveis à população de pacientes sendo tratada sejam testados. É digno de nota que variantes raras, ou previamente não descobertas, não estejam incluídas em testes comerciais, pois assim polimorfismos novos ou raros, que podem exibir função alterada, serão perdidos.

booksmedicos.org

TABELA 5-2 Recomendações de dosagens baseadas em genes para fármacos selecionados

Gene	Fármaco	Diplótipo[1]	Fenótipo provável (escore de atividade)	Recomendação de dosagem	Fonte da recomendação
CYP2D6					
	Codeína	**1/*1xN, *1/*2xN*	UM (> 2)	• Analgésico alternativo, p. ex., morfina ou não opioide; a formação aumentada de morfina após administração de codeína leva a risco mais alto de toxicidade	CPIC[2]
		**1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *2/*5*	EM (1-2)	• Dose inicial padrão	
		**4/*10, *5/*41*	IM (0,5)	• Dose inicial padrão; monitorar de perto para falta de resposta analgésica devido à formação reduzida de morfina. Considerar analgésico alternativo, p. ex., morfina ou não opioide	
		**3/*4, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6*	PM (0)	• Agente alternativo, p. ex., morfina ou analgésico não opioide; formação de morfina muito reduzida após administração de codeína, levando a alívio insuficiente da dor. Evitar doses mais altas, pois os efeitos colaterais centrais não diferem nos PM	
CYP2C19					
	Clopidogrel	**1/*17, *17/*17* (UM), e **1/*1* (EM)	UM, EM	• Dose padrão	CPIC
		**1/*2, *1/*3, *2/*17*	IM	• Agente antiplaquetário alternativo, p. ex., prasugrel ou ticagrelor	
		**2/*2, *2/*3, *3/*3*	PM	• Agente antiplaquetário alternativo, p. ex., prasugrel ou ticagrelor	
DPYD					
	Fluoropirimidinas	**1/*1*	Normal	• Dose padrão	CPIC
		**1/*2A, *1/*13, *1/rs67676798*	Atividade reduzida	• Reduzir a dose inicial em 50% e titular com base na toxicidade ou em resultados de testes farmacocinéticos (se disponíveis)	
		**2A/*2A, *2A/*13, *13/*13*, rs67376798/rs67376798	Deficiência completa	• Agente anticâncer diferente que não fluoropirimidina	
UGT1A1					
	Irinotecano	**1/*1, *1/*28*	Normal	• Dose inicial padrão	
		**28/*28*	Reduzida	• Reduzir dose inicial em pelo menos um nível de dosel ou	Bula do fármaco
				• Dose > 250 mg/m^2: reduzir dose inicial em 30% e aumentar em resposta à contagem de neutrófilos. Dose = 250 mg/m^2: sem ajuste de dose	DPWG[3]
TPMT					
	Tiopurinas	**1/*1*	Atividade normal e alta	• Dose inicial padrão	CPIC
		**1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4*	Atividade intermediária	• Começar com 30-70% da dose e titular a cada 2-4 semanas com monitoramento clínico próximo de tolerabilidade, p. ex., leucogramas e provas de função hepática	
		*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4*	Atividade baixa	• Doença maligna: redução drástica das doses de tiopurina, p. ex., em dez vezes dadas três vezes por semana em vez de diariamente • Condições não malignas: agente imunossupressor que não tiopurina	

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 5-2 Recomendações de dosagens baseadas em genes para fármacos selecionados (*Continuação*)

Gene	Fármaco	Diplótipo[1]	Fenótipo provável (escore de atividade)	Recomendação de dosagem	Fonte da recomendação
G6PD Traço ligado ao X		Previsões genótipo a fenótipo limitadas ao sexo masculino e mulheres homozigóticas			
	Rasburicase	*B, A*	Normal	• Dose padrão	Bula do fármaco
		A-	Deficiência moderada	• Agente alternativo: rasburicase é contraindicada em pacientes com deficiência de G6PD	
		Mediterrâneo, Cantão	Deficiência grave	• Agente alternativo: rasburicase é contraindicada em pacientes com deficiência de G6PD	
SLCO1B1					
	Sinvastatina 40 mg	**1/*1*	Atividade normal	• Dose padrão	CPIC
		**1/*5, *1/[*15,*16 ou *17]*	Atividade intermediária	• Considerar uma dose mais baixa e monitoramento rotineiro de CK (creatina-cinase) ou estatina alternativa	
		**5/*5, *5/[*15, *16 ou *17], [*15,*16 ou *17]/[*15*16 ou *17]*	Atividade baixa	• Prescrever uma dose mais baixa e monitoramento rotineiro de CK ou estatina alternativa	
HLA					
	Abacavir	**Outro/*Outro*	Negativa	• Dose padrão	CPIC
IFNL3					
		**Outro/*57:01, *57:01/*57:01*	Positiva	• Recomenda-se agente diferente	
	PEG-IFN-α/RBV (interferona α peguilada com ribavirina)	rs12979860/rs12979860	Favorável	• Considerar taxas de cura antes de iniciar o esquema ~70% de chance de RVS[4] após 48 semanas de terapia	CPIC
		Referência/rs12979860	Desfavorável	• Considerar taxas de cura antes de iniciar o esquema ~30% de chance de RVS após 48 semanas de terapia	
	PEG-IFN-α/RBV + inibidor de protease	rs12979860/rs12979860	Favorável	• Esquema recomendado: ~90% de chance de RVS depois de 24-48 semanas de terapia, com 80-90% de chance de duração encurtada da terapia	
		Referência/referência ou referência/rs12979860	Desfavorável	• Considerar taxas de cura antes de iniciar o esquema ~60% de chance de RVS após 24-48 semanas de terapia, com 50% de chance de duração encurtada da terapia	
CYP2C9, VKORC1					
	Varfarina	**1/*1, *1/*2, *2/*2, *2/*3, *1/*3, *3/*3*, -1639GG, -1639GA, -1639AA	Vários	• Aplicar algoritmo validado de dosagem, p. ex., www.warfarindosing.org (ou IWPC[5]) para alvo da International Normalized Ratio 2-3) ou tabela de dosagem aprovada pela FDA pela bula do fabricante	CPIC

[1]Diplótipos são mostrados como os dois membros de um par de cromossomos, p. ex., **1/*1* indica que ambos os cromossomos contêm o alelo **1* para aquele gene, ao passo que **1/*17* denota um heterozigoto com um alelo **1* e um alelo **17*.

[2]CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: recomendações completas específicas por fármaco estão disponíveis *online* em http://www.pharmgkb.org/page/cpic.

[3]DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group: recomendações completas específicas por fármaco estão disponíveis *online* em https://www.pharmgkb.org/page/dpwg.

[4]RVS: resposta viral sustentada.

[5]IWPG: International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Agentes alternativos devem ser selecionados cuidadosamente com base nas características clínicas do paciente.

booksmedicos.org

Exemplo: A codeína é um profármaco analgésico opioide derivado do fenantreno indicado para o manejo de dor leve a moderadamente intensa (Capítulo 31). A codeína, como seu metabólito ativo morfina, liga-se a receptores μ-opioides no sistema nervoso central (SNC). A morfina é 200 vezes mais potente como um agonista que a codeína, e a conversão de codeína em morfina é essencial para a atividade analgésica da primeira. A enzima responsável pela conversão por *O*-desmetilação da codeína em morfina é CYP2D6. Pacientes com atividade normal de CYP2D6 (p. ex., EM) convertem codeína em morfina (cerca de 5-10 % da dose administrada) suficiente para produzir o efeito analgésico desejado. PM e IM têm maior probabilidade de experimentar alívio da dor insuficiente, ao passo que UM estão em risco aumentado de efeitos colaterais, por exemplo, tontura e depressão respiratória devido a concentrações sistêmicas mais altas de morfina. Curiosamente, efeitos gastrintestinais adversos, como constipação, estão diminuídos em PM, ao passo que os efeitos colaterais centrais, como sedação e tontura, não diferem entre PM e EM. As propriedades antitussígenas associadas com a codeína não são afetadas pela atividade de CYP2D6. De acordo com as diretrizes do CPIC, doses iniciais padrão são recomendadas em EM e IM com monitoração próxima, especialmente em IM; e o CPIC recomenda o uso de um agente alternativo em PM e UM (ver Tabela 5-2).

CYP2C19

Sabe-se que o citocromo P450 CYP2C19 metaboliza preferencialmente fármacos ácidos, inclusive inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, antiepilépticos e fármacos antiplaquetários (Capítulo 4). Quatro fenótipos clínicos relacionados com a atividade de CYP2C19 (PM, IM, EM e UM) estão intimamente associados com biomarcadores genéticos que podem ajudar na orientação de estratégias individualizadas de dosagem terapêutica. O gene que codifica CYP2C19 é altamente polimórfico, com mais de 30 alelos definidos (www.cypalleles.ki.se/cyp2C19.htm), contudo apenas quatro alelos podem ser responsáveis pela maior parte da variabilidade fenotípica: os alelos de *CYP2C19 *2* e **3* são não funcionais, o alelo *CYP2C19 *1* é totalmente funcional, e o alelo *CYP2C19 *17* tem função aumentada. Os fenótipos variam desde PM que têm dois alelos deficientes, como **2/*3, *2/*2*, ou **3/*3*, a UM que têm níveis de expressão hepática aumentados da proteína CYP2C19, devido a alelos **1/*17* ou **17/*17* (ver Tabela 5-2). É digno de nota que o alelo de função aumentada **17* é incapaz de compensar totalmente pelos alelos não funcionais e, portanto, a presença de um alelo **17* em combinação com um alelo não funcional seria considerada um fenótipo IM (ver Tabela 5-2). O fenótipo PM é mais comum em asiáticos (cerca de 16%) que em europeus e africanos (cerca de 2-5%), o que pode ser esperado com base nos padrões de herança de alelos variantes por meio das populações, por exemplo, o alelo não funcional mais comum, como *CYP2C19*2*, é observado com frequência aproximada duas vezes maior em asiáticos (cerca de 30%) em comparação com africanos e europeus (cerca de 15%), ao passo que o alelo com ganho de função aparente, **17*, é observado raramente em asiáticos (< 3%), porém com mais frequência em europeus e africanos (16-21%) (ver Tabela 5-1).

Exemplo: Clopidogrel é um profármaco antiplaquetário tienopiridina indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos. Metabólitos ativos inibem seletiva e irreversivelmente a agregação plaquetária induzida por difosfato de adenosina (Capítulo 34). O clopidogrel é metabolizado no corpo por meio de um de dois mecanismos principais: aproximadamente 85% de uma dose administrada é hidrolisada rapidamente por esterases hepáticas em seu derivado inativo de ácido carboxílico, ao passo que os 15% restantes são convertidos por duas reações sequenciais de oxidação mediadas por CYP (predominantemente CYP2C19) no metabólito ativo tiólico responsável pela atividade antiplaquetária.

Polimorfismos genéticos no gene *CYP2C19* que diminuem a formação de metabólito ativo e, consequentemente, reduzem a atividade antiplaquetária do fármaco, estão associados com a variabilidade na resposta ao clopidogrel. Portadores dos alelos *CYP2C19 *2* de função reduzida tomando clopidogrel estão em risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, em particular a síndrome coronariana aguda, tratada com intervenção coronariana percutânea (ICP); as taxas de perigo (HR, *hazard ratios*) são de 1,76 para o genótipo **2/*2* e 1,55 para heterozigotos **2*, em comparação com não portadores. O risco associado com trombose de *stent* é ainda maior (HR 3,97 para o genótipo **2/*2* e 1,55 para heterozigotos **2*, em comparação com não portadores). Entretanto, para outras indicações, como fibrilação atrial e acidente vascular encefálico, os efeitos do alelo *CYP2C19*2* são menos drásticos. Assim, as recomendações clínicas atuais do CPIC são específicas para síndrome coronariana aguda com ICP: doses iniciais padrão são recomendadas em EM e UM, e o CPIC recomenda o uso de um agente antiplaquetário alternativo, por exemplo prasugrel ou ticagrelor, em PM e IM (Tabela 5-2).

Di-hidropirimidina desidrogenase (DPD)

A di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) codificada pelo gene *DPYD* é o passo primeiro e limitador de velocidade no catabolismo das pirimidinas, bem como uma via de eliminação importante para agentes quimioterápicos fluoropirimidínicos (Capítulo 54). Existem variações consideráveis intergrupos e intragrupos na atividade enzimática DPD. Muitos dos alelos identificados no gene *DPYD* são raros demais para caracterização suficiente ou têm mostrado associações conflitantes com atividade de DPD. Três alelos não funcionais já foram identificados, por exemplo, *DPYD *2A*, **13*, e rs67376798. Todas essas variantes são raras, entretanto, **2A* é o alelo observado mais comumente, e com frequência é a única variante testada em plataformas comerciais de genotipagem (ver National Institutes of Health Genetic Testing Registry, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C2720286/ ou http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/CN077983/). Frequências do alelo **2A* variam de menos de 0,005, na maioria das populações europeias, africanas e asiáticas, a 3,5%, na população sueca (ver Tabela 5-1).

Exemplo: Três fármacos fluoropirimidínicos são usados clinicamente, a saber, 5-fluoruracila (5-FU), capecitabina e tegafur (aprovado apenas na Europa). 5-FU é o composto ativo de cada fármaco e todos são aprovados para tratar tumores sólidos, inclusive câncer colorretal e de mama (Capítulo 54). O 5-FU deve ser administrado por via intravenosa, ao passo que tanto capecitabina como tegafur são profármacos orais, convertidos rapidamente a 5-FU no corpo. Apenas 1 a 3% de uma dose administrada do fármaco é convertida aos metabólitos citotóxicos ativos, por exemplo, 5-fluoruridina 5′-monofosfato (5-FUMP) e 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (5-FdUMP), que alvejam efetivamente células cancerosas em divisão rápida e inibem a síntese de DNA. A maior parte de

booksmedicos.org

uma dose administrada (cerca de 80%) está sujeita ao catabolismo de pirimidina via DPD e é excretada na urina. A deficiência de DPD completa ou parcial pode levar a depurações muito reduzidas de 5-FU, meia-vida aumentada dos metabólitos tóxicos F-UMP e F-dUMP, e, consequentemente, um risco aumentado de toxicidades graves de fluoropirimidina dependentes de dose, como mielossupressão, mucosite, neurotoxicidade, síndrome mão-e-pé e diarreia. As recomendações do CPIP para esquemas terapêuticos são mostradas na Tabela 5-2.

ENZIMAS DE FASE II

Como descrito no Capítulo 4, as reações de biotransformação de enzimas de fase II, em geral, conjugam moléculas endógenas, como ácido sulfúrico, ácido glicurônico e ácido acético, em uma variedade ampla de substratos, a fim de aumentar sua eliminação do corpo. Consequentemente, as enzimas polimórficas de fase II podem diminuir a eliminação de fármacos e aumentar riscos de toxicidades. Nesta seção, serão descritos exemplos-chave de enzimas polimórficas de fase II, e a consequência farmacológica para fármacos de prescrição selecionados.

Uridino 5′-difosfoglicuronosil transferase 1 (UGT1A1)

A enzima uridino 5′-difosfo-(UDP) glicuronil transferase 1A1 (UGT1A1), codificada pelo gene *UGT1A1*, conjuga o ácido glicurônico em pequenas moléculas lipofílicas, como bilirrubina e uma ampla variedade de substratos de fármacos terapêuticos, de modo que possam ser excretados mais prontamente na bile (Capítulo 4). O lócus do gene *UGT1A1* tem mais de 30 alelos definidos, alguns dos quais tornam a função de UGT1A1 reduzida ou completamente abolida. A maior parte dos polimorfismos de função reduzida dentro do lócus do gene *UGT1A1* é bastante rara; entretanto, o alelo **28* é comum em três grupos étnicos importantes (Tabela 5-1). Cerca de 10% das populações europeias são portadores homozigóticos do alelo **28*, i.e., genótipo *UGT1A1 *28/*28*, e são reconhecidos clinicamente como tendo síndrome de Gilbert. O alelo **28* é caracterizado por TA extra repetida na região promotora proximal, e está associado a expressão reduzida da enzima UGT1A1. A síndrome de Gilbert em geral é benigna; entretanto, os indivíduos afetados podem ter níveis 60 a 70% aumentados de bilirrubina não conjugada circulante, devido a uma redução de cerca de 30% da atividade de UGT1A1. Os indivíduos com o genótipo *UGT1A1*28/*28* estão, portanto, em risco aumentado para reações adversas a fármacos com substratos de fármaco UGT1A1, devido à eliminação biliar reduzida.

Exemplo: O irinotecano é um profármaco inibidor de topoisomerase 1, e é indicado como quimioterapia de primeira linha em combinação com 5-FU e leucovorina para tratamento de carcinoma metastático do cólon ou reto (Capítulo 54). O irinotecano é hidrolisado por enzimas carboxilesterase hepáticas em seu metabólito citotóxico SN-38, que inibe a topoisomerase 1 e, finalmente, leva ao término da replicação de DNA e à morte celular. O metabólito SN-38 ativo é responsável pela maior parte da ação terapêutica, bem como das toxicidades limitantes de dose na medula óssea e gastrintestinais. A inativação de SN-38 ocorre por meio da enzima polimórfica UGT1A1, e os portadores da variante *UGT1A1*28*, consequentemente, estão em risco aumentado de toxicidades graves potencialmente fatais, como neutropenia e diarreia, devido à depuração diminuída de metabólitos de SN-38 (ver o Estudo de Caso no começo deste capítulo).

Tiopurina *S*-metiltransferase (TPMT)

A tiopurina *S*-metiltransferase (TPMT) liga-se de forma covalente a um grupo metila em compostos de sulfidrila aromáticos e heterocíclicos, e é responsável pela desativação farmacológica de fármacos tiopurínicos (Capítulo 4). Enquanto a maioria (86-97%) da população herda dois alelos *TPMT* funcionais e tem alta atividade de TPMT, em torno de 10% dos europeus e africanos herdam somente um alelo funcional e são considerados de atividade intermediária. Além disso, cerca de 0,3% dos europeus herdam dois alelos defeituosos e têm atividade de TPMT muito baixa ou inexistente (Tabela 5-1). Polimorfismos genéticos no gene codificando TPMT podem levar a três fenótipos clínicos de atividade de TPMT, como atividade alta, intermediária e baixa, que estão associados a taxas diferentes de inativação de fármacos tiopurínicos e riscos alterados de toxicidades. Mais de 90% da variabilidade fenotípica de TPMT entre as populações pode ser dada por apenas três mutações pontuais que são definidas por quatro alelos não funcionais: *TPMT*2*, **3A*, **3B*, e **3C* (Tabela 5-2). A maioria das plataformas comerciais de genotipagem testa para esses quatro biomarcadores genéticos comuns e é, portanto, capaz de identificar indivíduos com atividade reduzida de TPMT.

Exemplo: Três fármacos tiopurínicos são usados: azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) e 6-tioguanina (6-TG). Todos compartilham vias metabólicas e farmacologia similares. A azatioprina (um profármaco de 6-MP) e 6-MP são usados para tratar distúrbios imunológicos, ao passo que 6-MP e 6-TG são agentes anticâncer importantes (Capítulo 54). 6-MP e 6-TG podem ser ativadas pela enzima da via de resgate hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (HGPRTase) para formar nucleotídeos de 6-tioguanina (TGN), que são responsáveis pela maior parte da eficácia terapêutica, bem como da toxicidade na medula óssea. De forma alternativa, 6-MP e 6-TG podem ser inativadas por enzimas como TPMT polimórfica e xantina oxidase, deixando menos substrato disponível para ser ativado por HGPRTase. *TPMT* é um determinante importante do metabolismo das tiopurinas e da exposição a metabólitos citotóxicos 6-TGN e toxicidades relacionadas com tiopurinas. Ver a Tabela 5-2 para estratégias de dosagem recomendadas.

OUTRAS ENZIMAS

G6PD

A glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) é o primeiro passo e o passo limitante de velocidade na via de pentose fosfato e supre uma quantidade significativa de fosfato de dinucleotídeo de adeninanicotinamida (NADPH) reduzido no corpo. Nos eritrócitos, onde mitocôndrias estão ausentes, é a fonte exclusiva de NADPH e glutationa reduzida, que desempenham uma importante função na prevenção de dano por oxidação. Em condições normais, a G6PD nos eritrócitos é capaz de destoxificar espécies instáveis de oxigênio, ao mesmo tempo em que trabalha com apenas 2% de sua capacidade teórica. Após exposição a geradores de estresse oxidantes exógenos, como infecção, feijões de fava e certos fármacos terapêuticos, a atividade de G6PD nos eritrócitos aumenta proporcionalmente

booksmedicos.org

para satisfazer demandas de NADPH e, por fim, para proteger a hemoglobina de oxidação. Indivíduos com deficiência de G6PD, definidos como menos de 60% de atividade da enzima, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 5-3), estão em risco aumentado de destruição anormal de eritrócitos, i.e., hemólise, devido à capacidade antioxidante reduzida sob pressões de oxidação.

O gene que codifica a enzima G6PD está localizado no cromossomo X e é altamente polimórfico, com mais de 180 variantes genéticas identificadas que resultam em deficiência da enzima. Mais de 90% das variantes são substituições de base única na região de codificação que produz mudanças de aminoácidos, as quais resultam em proteínas instáveis com atividade enzimática reduzida. Como na maioria dos traços ligados ao X, os indivíduos masculinos com um cromossomo X de referência e os femininos com dois cromossomos X de referência terão atividade de G6PD equivalente ao "normal". De modo semelhante, masculinos hemizigotos-deficientes (com uma cópia deficiente do gene *G6PD* em seu único cromossomo X) e femininos homozigotos deficientes (com duas cópias deficientes) expressam fenótipos de atividade reduzida (Tabela 5-1). Entretanto, para femininos heterozigotos (com um alelo deficiente e um alelo normal), previsões genótipo-a-fenótipo são menos confiáveis devido ao mosaicismo do cromossomo X, i.e., um cromossomo X em cada célula feminina é inativado de modo randômico, levando a atividade de G6PD que pode variar de completamente funcional a muito deficiente. Portanto, estimativas de atividade da enzima G6PD em fenótipos para mulheres heterozigotas podem ser melhoradas com testes complementares de atividade de G6PD.

A deficiência da enzima G6PD afeta mais de 400 milhões de pessoas em todo mundo, e a OMS categorizou a atividade de G6PD em cinco classes (Tabela 5-3). A maioria dos genótipos polimórficos deficientes em *G6PD* estão associados com a classe II para deficiência grave (atividade enzimática < 10%) e classe III para deficiência moderada (10-60% de atividade da enzima). A maioria dos indivíduos com alelos de função reduzida de *G6PD* tem ancestrais em áreas geográficas do mundo correspondentes a regiões com prevalência elevada de malária. Alelos polimórficos aumentaram de frequência ao longo do tempo por oferecerem algum benefício contra morte por malária. A frequência estimada de deficiência de G6PD é de aproximadamente 8% em países endêmicos para malária, com o alelo mais brando *G6PD-A(−)* prevalente na África, e o alelo mais grave *G6PD*-mediterrâneo disseminado pela Ásia Ocidental (Arábia Saudita e Turquia até a Índia). Há uma distribuição muito mais heterogênea de alelos variantes no Leste Asiático e Ásia do Pacífico, o que complica previsões de risco de G6PD; contudo, as formas identificadas mais frequentemente na Ásia incluem os alelos de classe II mais graves, como mediterrâneo, Kaiping e Cantão, assim como algum alelos de classe III, como Mahidol, Chinês-5 e Gaohe (Tabela 5-1).

Exemplo: A rasburicase, uma enzima recombinante urato-oxidase, é utilizada para o tratamento inicial de níveis de ácido úrico em pacientes de câncer recebendo quimioterapia. A rasburicase alivia a carga de ácido úrico que acompanha, com frequência, tratamentos de lise tumoral por converter o ácido úrico em alantoína, uma molécula mais solúvel e facilmente excretada. Durante a conversão enzimática de ácido úrico em alantoína, o peróxido de hidrogênio, um oxidante altamente reativo, é formado. O peróxido de hidrogênio precisa ser reduzido por glutationa para prevenir a formação de radicais livres e o dano por oxidação. Indivíduos com deficiência de G6PD recebendo terapia com rasburicase estão em risco muito aumentado de anemia hemolítica grave e metemoglobinemia. O fabricante recomenda que pacientes em alto risco (indivíduos com ancestralidade africana ou mediterrânea) sejam triados antes do início da terapia, e que a rasburicase não seja usada em pacientes com deficiência de G6PD (Tabela 5-2).

TABELA 5-3 Classificação de deficiência de G6PD (OMS, 1989)

Classe da OMS	Nível da deficiência	Atividade da enzima	Fenótipo clínico
I	Grave	< 10%	Anemia hemolítica crônica (não esferocítica)
II	Grave	< 10%	Risco de anemia hemolítica aguda; hemólise intermitente
III	Moderada	10-60%	Risco de anemia hemolítica aguda; hemólise com causadores de estresse
IV	Nenhuma	60-150%	Normal
V	Nenhuma	> 150%	Atividade aumentada

■ VARIAÇÕES GENÉTICAS EM TRANSPORTADORES

Transportadores de membrana plasmática localizados em células epiteliais de muitos tecidos, como as membranas intestinais, renais e hepáticas, medeiam a captação seletiva e o efluxo de compostos endógenos e xenobióticos, inclusive muitos produtos farmacológicos. Transportadores, que frequentemente trabalham em harmonia com enzimas metabolizadoras de fármacos, desempenham funções importantes na determinação de concentrações plasmáticas e teciduais de fármacos e seus metabólitos. Diferenças genéticas em genes transportadores podem alterar de forma considerável o destino dos fármacos e sua resposta e, dessa forma, podem aumentar o risco de toxicidades. Nesta seção, é descrito um exemplo-chave de um transportador de captação polimórfico e seu impacto farmacológico sobre a toxicidade de estatinas.

TRANSPORTADOR DE ÂNIONS ORGÂNICOS (OATP1B1)

O transportador OATP1B1 (codificado pelo gene *SLCO1B1*) está localizado na membrana sinusoidal (voltada para o sangue) dos hepatócitos, e é responsável pela captação hepática principalmente de fármacos e compostos endógenos pouco ácidos, como estatinas, metotrexato e bilirrubina. Mais de 40 variantes não sinônimas (nsSNP) foram identificadas nesse transportador, algumas das quais resultam em função de transporte diminuída. Tem sido demonstrado que um polimorfismo comum de função reduzida, rs4149056, reduz o transporte de substratos de OATP1B1 *in vitro*, bem como altera os resultados farmacocinéticos e clínicos *in vivo*. A variante codifica a troca de aminoácidos, Val174Ala, e está associada com expressão

booksmedicos.org

em membrana reduzida, provavelmente resultante da capacidade de tráfego dificultada. O alelo **5* é relativamente raro (rs4149056 isolado; cerca de 1%), mas vários outros alelos de função reduzida (**15, *16, *17;* haplótipos contendo rs4149056) são comuns na maioria das populações europeias e asiáticas (entre 5 e 15%) (Tabela 5-1).

Exemplo: Os inibidores da HMG-coenzima A (CoA) redutase (estatinas) são medicamentos altamente efetivos, bastante prescritos para reduzir lipídeos séricos na prevenção de eventos cardiovasculares (Capítulo 35). Sete estatinas em uso atualmente são, de modo geral, seguras e bem toleradas, mas a toxicidade em músculos esqueléticos pode limitar seu uso. Fatores de risco conhecidos incluem dose alta de estatina, medicamentos interativos, idade avançada e comorbidades metabólicas. Além disso, a variante comum, rs4149056 em *SLCO1B1*, aumenta a exposição sistêmica de sinvastatina (aumento de 221% na área de plasma sob a curva em pacientes homozigotos para a variante rs4149056, p. ex., *SLCO1B1*5/*5; *5/[*15, *16,* ou **17]*; ou [**15*, **16*, ou **17*]/[**15*, **16*, ou **17*]), e foi identificada como tendo a associação isolada mais forte com miopatia induzida por sinvastatina em uma análise de associação de amplitude do genoma. Para indivíduos recebendo sinvastatina com função reduzida de OATP1B1 (pelo menos um alelo não funcional), o CPIC recomenda uma dose mais baixa de sinvastatina, ou uma estatina alternativa (Tabela 5-2).

■ VARIAÇÕES GENÉTICAS NA FUNÇÃO DO SISTEMA IMUNE

As predisposições genéticas à resposta a fármacos e a suas toxicidades não são limitadas a genes relacionados com processos farmacocinéticos, como enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos. Fontes genéticas adicionais de variação podem incluir genes farmacodinâmicos, como receptores e alvos de fármacos, bem como outros genes envolvidos em processos farmacodinâmicos. Por exemplo, um polimorfismo em lócus de HLA está associado com uma predisposição a toxicidade de fármacos.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE INDUZIDAS POR FÁRMACOS

As reações de hipersensibilidade a vários fármacos podem variar de erupções discretas a toxicidades cutâneas graves. Entre as piores reações de hipersensibilidade estão a lesão hepática, a necrose epidérmica tóxica (NET), a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e reações graves em que fármacos e/ou seus metabólitos formam antígenos. Classes de fármacos associados com reações de hipersensibilidade incluem sulfonamidas, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), antibióticos, esteroides, agentes antiepilépticos e metotrexato. O abacavir, um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa usado no tratamento do HIV, está envolvido em reações de hipersensibilidade na pele, ao passo que a flucloxacilina está envolvida em lesão hepática induzida por fármacos.

As reações de hipersensibilidade têm taxas de prevalência variáveis em diferentes populações raciais e étnicas. Por exemplo, toxicidades cutâneas induzidas por carbamazepina têm uma prevalência aumentada em populações do Leste Asiático. Reações de hipersensibilidade baseadas em populações têm

TABELA 5-4 Polimorfismos em genes HLA associados com síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica ou lesão hepática induzida por fármaco

Variante de gene *HLA*	Fármaco e efeito adverso
*HLA-B*57:01*	Toxicidade cutânea induzida por abacavir
*HLA-B*58:01*	Toxicidade cutânea induzida por alopurinol
*HLA-DRB1 *15:01, DRB5 *01:01,* haplótipo *DQB1 *06:02*	Lesão hepática induzida por amoxicilina-clavulanato
*HLA-B*15:02*	Toxicidade cutânea induzida por carbamazepina
*HLA-B *57:01*	Lesão hepática induzida por flucloxacilina
*HLA-DQB1 *06, *02, HLA-DRB1 *15, *07*	Vários fármacos, análise de subgrupos para lesão hepática colestática ou de outros tipos
*HLA-DRB1 *07, HLA-DQA1 *02*	Ximelagatrana, alanina transaminase (ALT) aumentada

sido atribuídas a polimorfismos genéticos no sistema HLA, o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) (ver também Capítulo 55). Das várias formas de HLA, polimorfismos de *HLA-B*, *HLA-DQ* e *HLA-DR* têm sido associados com muitas reações de hipersensibilidade induzidas por fármacos, inclusive reações a alopurinol, carbamazepina, abacavir e flucloxacilina (Tabela 5-4).

Muitos polimorfismos *HLA-B* têm sido caracterizados e têm frequências de alelos variáveis, a depender da população racial e étnica. Um polimorfismo em *HLA-B* pode resultar em alteração dos sítios de ligação de antígenos na molécula do HLA, que por sua vez pode reconhecer peptídeos diferentes. O reconhecimento seletivo de peptídeos particulares ligados a fármacos por alguns produtos de polimorfismo *HLA-B* resulta em reações de hipersensibilidade a fármacos seletivas por população.

Exemplo 1: O abacavir está associado a reações de hipersensibilidade e, em particular, à SSJ, a qual por muitos anos parecia ser idiossincrásica, i.e., de mecanismo desconhecido. Embora o peptídeo ligado a fármaco envolvido na hipersensibilidade ao abacavir não tenha sido isolado ou identificado, ele parece interagir especificamente com o produto de *HLA-B*57:01*, um polimorfismo *HLA-B* encontrado mais comumente em populações europeias (Tabela 5-1). Outros polimorfismos *HLA-B* não são associados a reações de hipersensibilidade induzidas por abacavir. Entretanto, é digno de nota que *HLA-B*57:01*, embora necessário para SSJ ou NET associadas com abacavir, não é suficiente. Isto é, muitos indivíduos com o polimorfismo não têm a reação de hipersensibilidade. Essa falta de especificidade não é compreendida e justifica estudos adicionais.

Sabe-se que reações de hipersensibilidade ao abacavir variam em frequência entre grupos étnicos, consistentemente com as frequências de alelos de *HLA-B*57:01* nessas várias populações. Como um profármaco, o abacavir é ativado a trifosfato de carbovir, uma molécula reativa que pode estar envolvida na imunogenicidade do abacavir. As reações de hipersensibilidade induzidas por abacavir provavelmente são mediadas pela ativação de células T CD8 citotóxicas. De fato,

booksmedicos.org

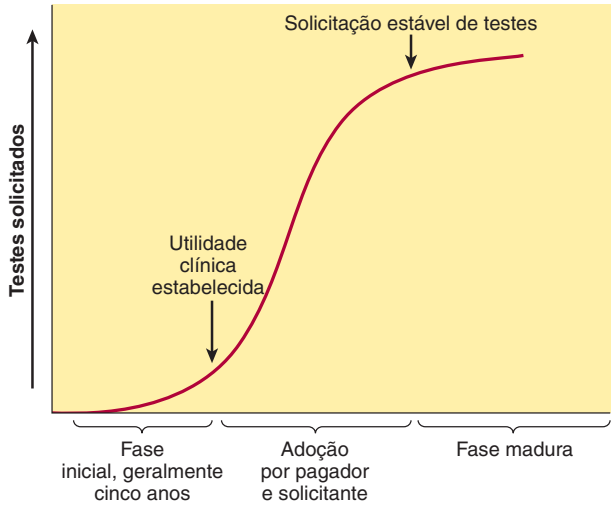


FIGURA 5-1 Uso crescente de testes para variantes genéticas de metabolismo de fármacos ao longo do tempo. A adoção de testes em medicina clínica geralmente passa por três fases. Os testes para *HLA-B*5701* foram adotados rapidamente. (Adaptada, com permissão, de Lai-Goldman M, Faruki H: Abacavir hypersensitivity: A model system for pharmacogenetic test adoption. Genet Med 2008;10:874. Copyright 2008 Macmillan Publishers Ltd.)

há uma abundância aumentada de células T CD8 na pele de pacientes com reações de hipersensibilidade ao abacavir. Experimentos demonstrando que células T CD8 positivas podem ser estimuladas por linhas celulares linfoblastoides expressando *HLA-B*57:01*, mas não *HLA-B*57:02* ou *HLA-B*58:01*, sugerem que a proteína HLA-B*57:01 pode reconhecer e prender um peptídeo associado ao abacavir, que não é reconhecido pelos outros polimorfismos. De forma alternativa, o complexo *HLA-B*57:01* produto de gene pode apresentar o peptídeo preso a ligante na superfície celular em uma configuração estruturalmente diferente, que é reconhecida por células T citotóxicas.

Por causa da importância do abacavir em terapêutica, testes genéticos do biomarcador *HLA-B*57:01* associado com hipersensibilidade ao abacavir foram incorporados à prática clínica, muito mais rápido que os testes genéticos típicos (Figura 5-1). As recomendações do CPIP baseadas em resultados de genotipagem são mostradas na Tabela 5-2.

Exemplo 2: Reações de hipersensibilidade à flucloxacilina podem levar a toxicidade hepática induzida por fármaco. Em particular, em 51 casos de hepatotoxicidade por flucloxacilina, foi identificada uma associação bastante significativa com um polimorfismo ligado a *HLA-B*57:01* (Figura 5-2). Polimorfismos de HLA também contribuem para lesão do fígado por outros fármacos (Tabela 5-4). Por exemplo, a reação ao anticoagulante ximelagatrana está associada com um alelo *HLA-DRB1*07:01*. Vários fármacos usados no tratamento de tuberculose, inclusive isoniazida, rifampicina e etambutol, também causam lesão hepática, que parece estar relacionada com polimorfismos de HLA.

IFNL3 (IL-28B)

A interferona lambda-3 (IFN-λ3; também conhecida como interleucina-28B), codificada pelo gene *IFNL3* (ou *IL28B*), pertence à família das citocinas IFN-λ tipo III. As IFN tipo III compartilham muitos efeitos terapêuticos com as IFN tipo I, por exemplo, IFN-α (Capítulo 55), como serem induzidas diretamente por vírus e agirem por meio de vias de transdução de sinal JAK-STAT (via complexos distintos de sinalização de receptor heterodimérico) para produzir atividade antiviral em células. As IFN tipo III desempenham uma função na infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Verificou-se que variantes genéticas próximas do gene *IFNL3* são associadas mais significativamente com a resposta do HCV ao tratamento com IFN-α peguilada (PEG-IFN-α), em combinação com ribavirina (RBV). Taxas de cura aproximadamente duas vezes maiores foram observadas em pacientes com um genótipo favorável. Ainda que o mecanismo subjacente a essa associação ainda precise

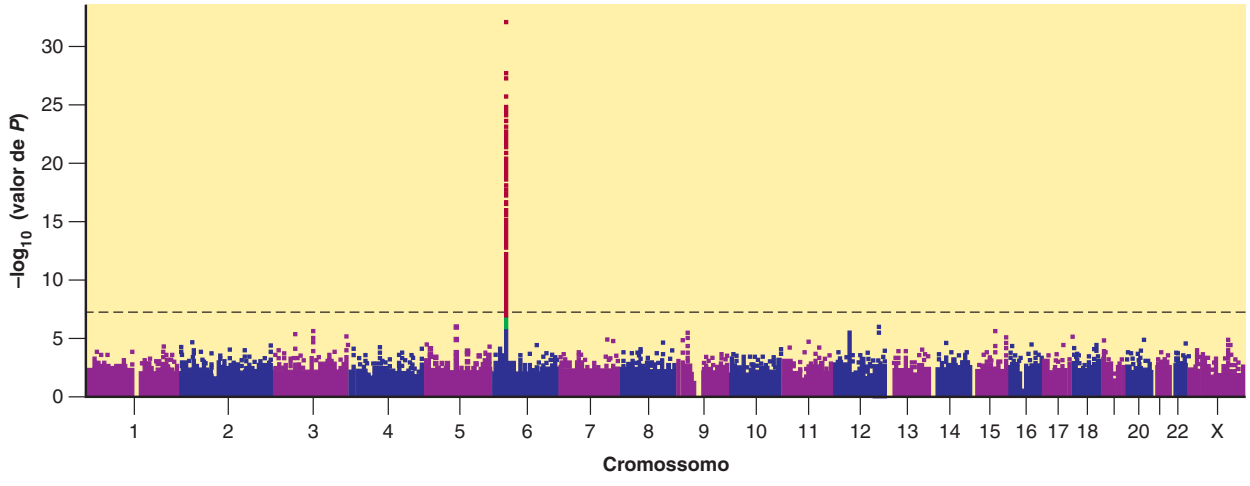


FIGURA 5-2 Resultados de um estudo de lesão hepática induzida pelo fármaco flucloxacilina. Cada ponto representa um SNP em um ensaio de amplitude do genoma. O eixo *x* representa a posição do SNP nos cromossomos. O eixo *y* representa a magnitude da associação de cada SNP com lesão do fígado (tendência de valor de *"P"* de Cochran-Armitage) em um estudo de caso-controle que incluiu 51 casos de lesão hepática e 282 controles da população. O alto pico de sinal no cromossomo 6 fica na região do complexo de histocompatibilidade principal e indica associação muito forte de lesão com aquele SNP. A linha horizontal tracejada representa o nível mínimo comumente aceito para significância neste tipo de estudo. (Reproduzida, com permissão, de Daly AK et al: HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet 2009;41:816. Copyright 2009 Macmillan Publishers Ltd.)

booksmedicos.org

ser elucidado por completo, a variante rs12979860 perto de *IFNL3* é considerada o previsor de linha de base mais forte de uma cura para pacientes com HCV-1 recebendo PEG-IFN-α/RBV. O alelo favorável, a variante rs12979860, é herdado com frequência maior em asiáticos (cerca de 90%), e com menos frequência em africanos (Tabela 5-1). Essa distribuição de frequência é notavelmente similar às taxas de resposta ao tratamento do HCV com PEG-IFN-α/RBV entre os três grupos étnicos.

Interferona peguilada com ribavirina: O HCV crônico afeta 160 milhões de pessoas em todo mundo, e é uma causa importante de cirrose hepática e câncer do fígado. A meta da terapia antiviral para HCV é resolver a infecção, o que se define como obtenção de resposta viral sustentada (RVS), i.e., RNA do HCV indetectável mensurado seis meses depois do fim do tratamento. Para pacientes recebendo esquemas PEG-IFN-α/RBV, que são associados a muitos efeitos colaterais e resposta fraca, as decisões clínicas sobre iniciar ou não o tratamento baseiam-se na probabilidade de RVS. Os previsores de RVS incluem fatores virais, bem como fatores do paciente. Além disso, europeus homozigotos para o genótipo favorável (*IFNL3 rs12979860/rs12979860*; RVS: 69%) têm maior probabilidade de conseguir RVS em comparação com o genótipo desfavorável (*IFNL3 referência/referência* ou *referência/rs12979860*; RVS: 33% e 27%, respectivamente), e taxas semelhantes são observadas em pacientes africanos. Diretrizes em conformidade com o CPIC são mostradas na Tabela 5-2.

EFEITOS POLIGÊNICOS

Nos exemplos citados, são descritas variações dentro de lócus de gene único, que estão associadas significantemente com resposta alterada a fármacos ou toxicidade. Contudo, espera-se que influências poligênicas, como o efeito combinante de múltiplos genes sobre a resposta a fármacos, possa descrever de forma mais acurada diferenças individuais no que diz respeito a resultados clínicos. À medida que crescem as evidências ligando biomarcadores farmacogenéticos recém-descobertos à resposta terapêutica ou desfechos adversos, estudos clínicos com força adequada, considerando o impacto de genes recém descobertos no contexto de biomarcadores genéticos previamente estabelecidos, são essenciais para que se façam recomendações clínicas robustas. Isso é mais bem exemplificado pela varfarina, em que os efeitos de dois genes, *CYP2C9* e *VKORC1*, sobre a dose necessária foram claramente definidos.

CYP2C9 E VKORC1

CYP2C9 é uma enzima metabolizadora de fármacos fase I que age primariamente sobre fármacos ácidos, inclusive *S*-varfarina, fenitoína e AINEs (Capítulo 4). O gene que codifica CYP2C9 é altamente polimórfico, com mais de 50 alelos definidos (www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm). Contudo, muito da variabilidade na depuração metabólica de substratos de CYP2C9 pode ser explicada com apenas dois alelos bem estudados, *CYP2C9*2* e **3*. O alelo *CYP2C9*2* codifica uma troca de aminoácidos (Arg144Cis) localizada na superfície externa da enzima CYP2C9, que dificulta a interação com a oxirredutase microssômica P450, e leva ao metabolismo reduzido de substratos de CYP2C9, inclusive uma redução de 30 a 40% no metabolismo da *S*-varfarina. O alelo *CYP2C9*3* codifica uma troca de aminoácidos (Ile359Leu) no interior da enzima, que resulta em diminuição da afinidade para muitos substratos de CYP2C9 e uma redução mais acentuada (80-90%) no metabolismo da *S*-varfarina. Ambos os alelos, **2* e **3,* são mais comuns em populações europeias em comparação com populações africanas e asiáticas (7-13% vs. <5%, respectivamente) e, portanto, são muito úteis para explicar a variabilidade de *CYP2C9* em europeus (Tabela 5-1). Alelos adicionais de função reduzida, como *CYP2C9*5*, **6*, **8*, e **11*, ocorrem com mais frequência em populações africanas e, quando evidências se acumulam, sua inclusão pode melhorar nossa capacidade de explicar a variabilidade em africanos.

A subunidade 1 do complexo da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), codificada pelo gene *VKORC1*, é o alvo do anticoagulante varfarina, e uma enzima-chave no processo de reciclagem da vitamina K (Capítulo 34, Figura 34-6). A vitamina K ativada é um cofator essencial para ativação dos fatores II, VII, IX e X da coagulação do sangue, assim como das proteínas endógenas anticoagulantes C e S. Variantes genéticas raras na região de codificação de *VKORC1* podem levar a distúrbios hemorrágicos, como deficiência múltipla de fatores de coagulação tipo 2A, ou resistência à varfarina. Um polimorfismo comum entre todas as etnias está localizado em um sítio de ligação de fator de transcrição, *VKORC1*-1639G>A, que resulta em expressão reduzida de VKORC1 no fígado. A consequência mais importante do polimorfismo de *VKORC1* é a sensibilidade aumentada à varfarina (discutida adiante). O polimorfismo *VKORC1*-1639G>A ocorre mais frequentemente em populações asiáticas (cerca de 90%) e, com frequência menor, em africanas (cerca de 10%), o que explica, em parte, a diferença em necessidades de dose entre os principais grupos étnicos (Tabela 5-1).

Exemplo: A varfarina, um antagonista da vitamina K, é o anticoagulante oral mais antigo e mais prescrito mundialmente. Dentro de uma faixa terapêutica estreita, a varfarina é bastante efetiva para a prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos (Capítulo 34). Não obstante, diferenças interpacientes em necessidades de dosagem (de até 20 vezes) levam, frequentemente, a complicações por anticoagulação subterapêutica e formação de coágulos, ou anticoagulação supraterapêutica e sangramento, que estão entre as causas mais comuns de visitas a serviços de emergência nos Estados Unidos. A compreensão dos fatores que contribuem para a variabilidade nas doses de manutenção individuais de varfarina pode melhorar os resultados terapêuticos.

Algoritmos de dosagem de varfarina, que incluem influências clínicas e genéticas conhecidas sobre sua dose, como polimorfismos em *CYP2C9* e *VKORC1*, são claramente superiores a abordagens de dosagem empíricas baseadas em médias da população, bem como a dosagem baseada apenas em fatores clínicos (Tabela 5-2). A ação farmacológica da varfarina é mediada pela inativação de VKORC1, e desde a descoberta do gene *VKORC1,* em 2004, numerosos estudos têm indicado que indivíduos com expressão diminuída de VKORC1, por exemplo, portadores do polimorfismo –1639G>A, estão em risco aumentado para anticoagulação excessiva após doses padrão de varfarina. Além disso, a varfarina é administrada como uma mistura racêmica de varfarina *R* e S, e pacientes com função reduzida de genótipos *CYP2C9* estão em risco aumentado de sangramento devido à depuração metabólica diminuída do enantiômero

booksmedicos.org

mais potente *S*-varfarina. É previsto que a dosagem baseada em genes possa ajudar a otimizar o manejo da terapia com varfarina e minimizar os riscos de reações adversas ao fármaco.

DIREÇÕES FUTURAS

Descobertas em farmacogenômica estão aumentando à medida que novas tecnologias para genotipagem estão sendo desenvolvidas e o acesso a amostras de DNA de pacientes, juntamente a informações sobre resposta a fármacos, têm acelerado. De modo crescente, descobertas em farmacogenômica se moverão além de SNPs únicos para SNPs múltiplos, que sirvam de informação tanto para respostas adversas como terapêuticas. Espera-se que modelos preditivos amistosos para quem prescreve, incorporando SNPs e outros biomarcadores assim como informações sobre dados demográficos, comorbidades e medicações concomitantes, serão desenvolvidos para ajudar na seleção de fármacos e doses. Diretrizes do CPIC e mudanças de bulas estimuladas pela Food and Drug Administration contribuirão para a tradução acelerada de descobertas para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

Altman RB, Whirl-Carrillo M, Klein TE: Challenges in the pharmacogenomic annotation of whole genomes. Clin Pharmacol Ther 2013;94:211.

Bertilsson DL: Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Clin Pharmacokinet 1995;29:192.

Browning LA, Kruse JA: Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. Ann Pharmacother 2005;39:1932.

Camptosar [irinotecan product label]. New York, NY: Pfizer Inc.; 2012.

Cappellini MD, Fiorelli G: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008;371:64.

Caudle KE et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. Clin Pharmacol Ther 2013;94:640.

Crews KR et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin Pharmacol Ther 2009;91:321.

Daly AK et al: HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet 2009;41:816.

Elitek [rasburicase product label]. Bridgewater, NJ: Sanofi U.S. Inc.; 2009.

Giacomini KM et al: International Transporter Consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2013;94:23.

Howes RE et al: G6PD deficiency prevalence and estimates of affected populations in malaria endemic countries: A geostatistical model-based map. PLoS Med 2012;9:e1001339.

Howes RE et al: Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malariaendemic regions. Malaria J 2013;12:418.

Johnson JA et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. Clin Pharmacol Ther 2009;90:625.

Johnson JA, Klein TE, Relling MV: Clinical implementation of pharmacogenetics: More than one gene at a time. Clin Pharmacol Ther 2013;93:384.

Lai-Goldman M, Faruki H: Abacavir hypersensitivity: A model system for pharmacogenetic test adoption. Genet Med 2008;10:874.

Lavanchy D: Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107.

Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y: Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:241.

McDonagh EM et al: PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for G6PD. Pharmacogenet Genomics 2012;22:219.

Minucci A et al: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. Blood Cell Mol Dis 2012;48:154.

Muir AJ et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and peginterferon alpha based regimens. Clin Pharmacol Ther 2014;95:141.

Relling MV et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. Clin Pharmacol Ther 2009;89:387.

Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA: Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. Hepatology 2010;52:748.

Scott SA et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. Clin Pharmacol Ther 2013;94:317.

Shin J: Clinical pharmacogenomics of warfarin and clopidogrel. J Pharmacy Pract 2012;25:428.

Swen JJ et al: Pharmacogenetics: From bench to byte—An update of guidelines. Clin Pharmacol Ther 2009;89:662.

Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI: Pharmacogenomics of human UDPglucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. Mol Pharmacol 2002;62:446.

Tukey RH, Strassburg CP: Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:581.

WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Org 1989;67:601.

Wilke RA et al: The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther 2009;92:112.

Xu J-M: Severe irinotecan-induced toxicity in a patient with UGT1A1*28 and UGT1A1*6 polymorphisms. World J Gastroenterol 2013;19:3899.

Yang J et al: Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2013;168:4234.

Revisões

Flockhart DA, Huang SM: Clinical pharmacogenetics. In: Atkinson AJ et al (editors): *Principles of Clinical Pharmacology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.

Huang SM, Chen L, Giacomini KM: Pharmacogenomic mechanisms of drug toxicity. In: Atkinson AJ et al (editors): *Principles of Clinical Pharmacology*, 3rd ed. Elsevier, 2012.

Relling MV, Giacomini KM: Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editors): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill, 2011.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O irinotecano é metabolizado para a molécula citotóxica ativa SN-38, que também é responsável pela citotoxicidade. A inativação de SN-38 ocorre por meio da enzima polimórfica UGT1A1, e portadores da variante *UGT1A1*28* têm atividade reduzida da enzima. A genotipagem mostrou que o paciente era heterozigoto para o polimorfismo do alelo *UGT1A1*28*. Isso provavelmente levou aos níveis altos de SN-38 e às reações adversas ao fármaco subsequentes de diarreia e neutropenia.

booksmedicos.org

SEÇÃO II

Fármacos autonômicos

CAPÍTULO 6

Introdução à farmacologia autonômica

Bertram G. Katzung, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 49 anos com uma história de cardiopatia congênita fez um transplante cardíaco bem-sucedido seis meses atrás. Agora, foi internado no hospital com agitação intensa, pressão arterial de 170/110 mmHg, frequência cardíaca de 130, respirações de 35, sudorese e vasoconstrição cutânea. Ele admite ter autoinjetado metanfetamina 4 horas antes. Como a metanfetamina aumenta a pressão arterial? Normalmente, a frequência cardíaca seria muito reduzida com esse grau de hipertensão induzida por fármaco. Por que a frequência cardíaca desse paciente está elevada?

O sistema nervoso é dividido convencionalmente em sistema nervoso central (SNC; cérebro e medula espinal) e sistema nervoso periférico (SNP; tecidos neuronais fora do SNC). A porção motora (eferente) do sistema nervoso pode ser subdividida em duas partes principais: autônoma e somática. O **sistema nervoso autônomo (SNA)** é muito independente (autônomo), e suas atividades não estão sob controle consciente direto. Ele está ligado primariamente a funções viscerais, como débito cardíaco, distribuição do fluxo sanguíneo e digestão, que são necessárias para a vida. Evidências crescentes indicam que o SNA, sobretudo o nervo vago, também influencia a função imune e algumas funções do SNC, como a descarga convulsiva. Notavelmente, evidências recentes também indicam que nervos autônomos também influenciam o desenvolvimento e a progressão do câncer de próstata. A subdivisão **somática** está ligada a funções conscientemente controladas, como movimentos, respiração e postura. Ambos os sistemas têm influxos aferentes (sensoriais) importantes, que fornecem informações relativas aos ambientes interno e externo e modificam o efluxo motor por meio de arcos reflexos de tamanho e complexidade variáveis.

O sistema nervoso tem várias propriedades em comum com o sistema endócrino. Essas propriedades incluem integração de alto nível no cérebro, capacidade de influenciar processos em regiões distantes do corpo e uso extenso de retroalimentação negativa. Ambos os sistemas usam substâncias químicas para a transmissão de informações. No sistema nervoso, a transmissão química ocorre entre células nervosas, e entre elas e suas células efetoras. A transmissão química tem lugar por meio da liberação de pequenas quantidades de substâncias transmissoras, dos terminais nervosos para dentro da fenda sináptica. O transmissor atravessa a fenda por difusão, e ativa ou inibe a célula pós-sináptica por ligação a uma molécula receptora especializada. Em poucos casos, pode ocorrer transmissão *retrógrada* da

booksmedicos.org

célula pós-sináptica para a porção terminal do neurônio pré-sináptico e modificação de sua atividade subsequente.

Pelo uso de fármacos que mimetizam ou bloqueiam as ações dos transmissores químicos, podemos modificar seletivamente muitas funções autônomas. Essas funções envolvem uma variedade de tecidos efetores, incluindo músculo cardíaco, músculos lisos, endotélio vascular, glândulas exócrinas e terminais nervosos pré-sinápticos. Fármacos autonômicos são úteis em muitas condições clínicas. Infelizmente, um número muito grande de fármacos usados para outros propósitos tem efeitos indesejáveis sobre a função autonômica (ver "Estudo de caso").

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Anatomicamente, o SNA se divide em duas porções principais: a **simpática (toracolombar)** e a **parassimpática (craniossacral)** (Figura 6-1). Os neurônios em ambas as porções se originam em núcleos dentro do SNC e dão origem a fibras eferentes pré-ganglionares, que saem do tronco cerebral ou da medula espinal e terminam em gânglios motores. As fibras simpáticas pré-ganglionares deixam o SNC por meio dos nervos espinais torácicos e lombares. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas deixam o SNC pelos nervos cranianos (especialmente o terceiro, sétimo, nono e décimo) e pelas raízes nervosas espinais sacrais, terceira e quarta.

A maioria das fibras pré-ganglionares simpáticas é curta e termina em gânglios localizados nas cadeias **paravertebrais** que ficam em cada lado da coluna vertebral. As fibras pré-ganglionares simpáticas restantes são um pouco mais longas e terminam em **gânglios pré-vertebrais** que ficam na frente das vértebras, geralmente na superfície ventral da aorta. A partir dos gânglios, fibras simpáticas pós-ganglionares correm para os tecidos inervados. Algumas fibras parassimpáticas pré-ganglionares terminam em gânglios parassimpáticos localizados fora dos órgãos inervados: **gânglio ciliar**, **pterigopalatino,**

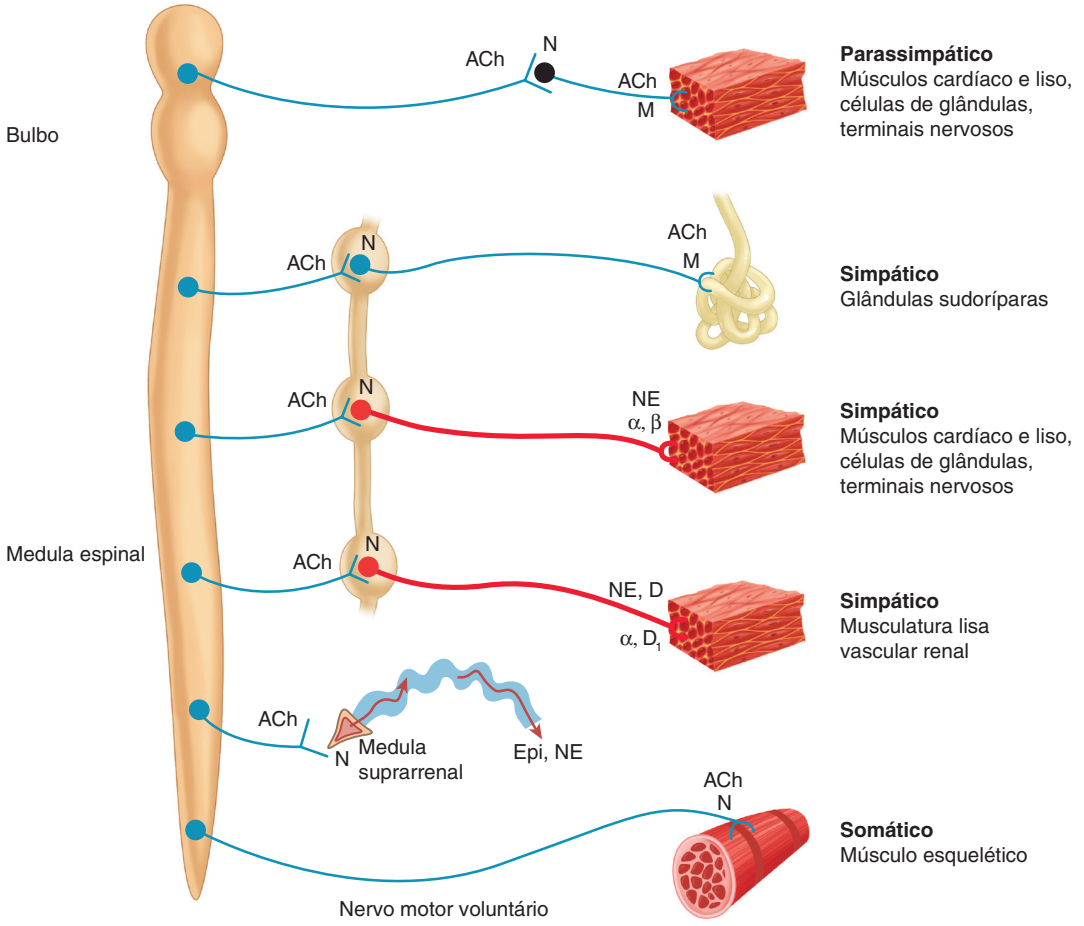


FIGURA 6-1 Diagrama esquemático comparativo de alguns aspectos anatômicos e de neurotransmissores de nervos autônomos e motores somáticos. Somente as substâncias transmissoras primárias são mostradas. Gânglios parassimpáticos não são mostrados porque a maioria está na parede do órgão inervado ou perto dela. Os nervos colinérgicos são mostrados em azul, os noradrenérgicos em vermelho. Note que algumas fibras pós-ganglionares simpáticas liberam acetilcolina em vez de norepinefrina. Os nervos simpáticos para a vasculatura renal e rim podem liberar dopamina bem como norepinefrina durante o estresse. A medula suprarrenal, um gânglio simpático modificado, recebe fibras pré-ganglionares simpáticas e libera epinefrina e norepinefrina no sangue. ACh, acetilcolina; D, dopamina; Epi, epinefrina; M, receptores muscarínicos; N, receptores nicotínicos; NE, norepinefrina.

booksmedicos.org

submandibular, ótico e vários **gânglios pélvicos**. Contudo, a maioria das fibras pré-ganglionares parassimpáticas termina em células ganglionares distribuídas difusamente, ou em redes nas paredes dos órgãos inervados. Os termos "simpático" e "parassimpático" são designações anatômicas e não dependem do tipo de transmissor químico liberado das terminações nervosas, nem do tipo de efeito – excitatório ou inibitório – evocado pela atividade nervosa.

Além dessas porções motoras periféricas do SNA claramente definidas, um grande número de fibras aferentes corre da periferia para os centros integradores, inclusive os plexos entéricos do intestino, os gânglios autonômicos e o SNC. Muitas das vias sensoriais para o SNC terminam no hipotálamo e bulbo, e evocam atividade motora reflexa que é transportada às células efetoras pelas fibras eferentes descritas previamente. Há evidências crescentes de que algumas dessas fibras sensoriais também têm funções motoras periféricas.

O **sistema nervoso entérico (SNE)** é um conjunto grande e altamente organizado de neurônios localizado nas paredes do sistema gastrintestinal (GI) (Figura 6-2). Às vezes, é considerado uma terceira divisão do SNA. O SNE é encontrado na parede do trato GI, desde o esôfago até o cólon distal, e está envolvido em atividades do intestino, tanto motoras como secretoras. Possui especial relevância na atividade motora do cólon. O SNE compreende o **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach) e o **plexo submucoso** (plexo de Meissner). Essas redes neuronais recebem fibras pré-ganglionares do sistema parassimpático e axônios simpáticos pós-ganglionares. Também recebem influxo sensorial de dentro da parede do intestino. Fibras dos corpos celulares neuronais desses plexos viajam para frente, para trás e em direção circular para os músculos lisos do intestino, a fim de controlar a motilidade e as células secretoras na mucosa. As fibras sensoriais transmitem informações químicas e mecânicas da mucosa e de receptores de distensão para neurônios motores nos plexos, e para neurônios pós-ganglionares nos gânglios simpáticos. As fibras parassimpáticas e simpáticas, que fazem sinapse com neurônios do plexo entérico, parecem desempenhar uma função moduladora, como indicado pela observação

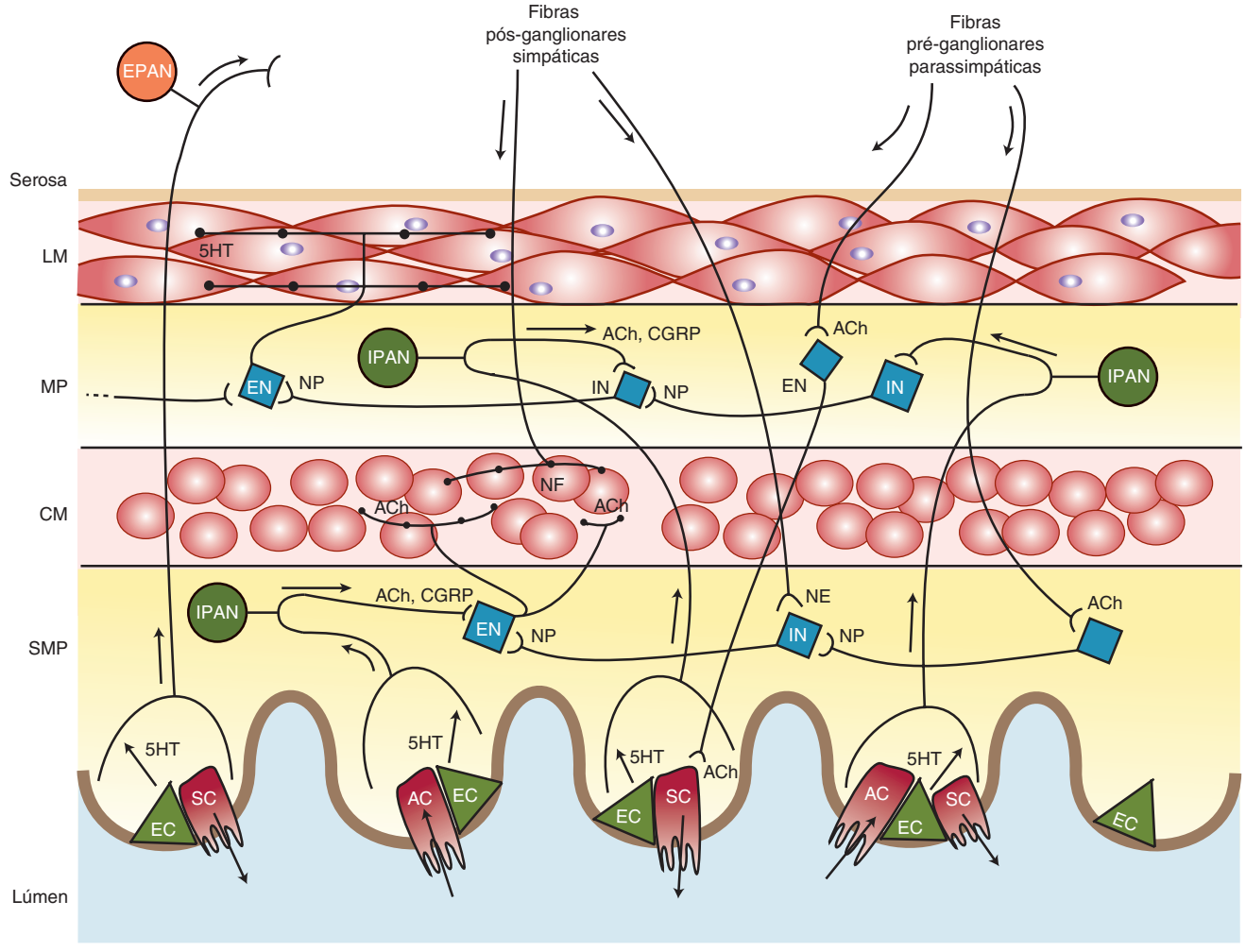


FIGURA 6-2 Diagrama bastante simplificado da parede intestinal e de alguns dos circuitos do sistema nervoso entérico (SNE). O SNE recebe influxo dos sistemas simpático e parassimpático, e envia impulsos aferentes aos gânglios simpáticos e ao sistema nervoso central (SNC). Muitas substâncias transmissoras ou neuromoduladoras têm sido identificadas no SNE (ver Tabela 6-1). ACh, acetilcolina; AC, célula absortiva; CGRP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; CM, camada muscular circular; EC, célula enterocromafim; EN, neurônio excitatório; EPAN, neurônio aferente extrínseco primário; 5HT, serotonina; IN, neurônio inibitório; IPAN, neurônio aferente intrínseco primário; LM, camada muscular longitudinal; MP, plexo mioentérico; NE, norepinefrina; NP, neuropeptídeos; SC, célula secretora; SMP, plexo submucoso.

booksmedicos.org

de que a privação de influxo de ambas as divisões do SNA não encerra a atividade GI. De fato, a desnervação seletiva pode resultar em atividade motora muito aumentada.

O SNE funciona de modo semiautônomo, utilizando influxo do efluxo motor do SNA para modulação da atividade GI e enviando informações sensoriais de volta para o SNC. O SNE também fornece a sincronização necessária de impulsos que, por exemplo, garante a propulsão de conteúdos do intestino para adiante, não para trás, e relaxamento de esfincteres quando a parede intestinal se contrai.

A anatomia das sinapses e junções autonômicas determina a localização de efeitos transmissores em volta das terminações nervosas. Sinapses clássicas, como a junção neuromuscular dos mamíferos e a maioria das sinapses neurônio-neurônio, são relativamente "apertadas", e o nervo termina em pequenos botões muito próximos do tecido inervado, de modo que a via de difusão do terminal nervoso a receptores pós-sinápticos é muito curta. Assim, os efeitos são rápidos e localizados. Em contraste, as junções entre terminais de neurônios autônomos e células efetoras (músculos lisos, músculo cardíaco, glândulas) diferem das sinapses clássicas, nas quais, com frequência, o transmissor é liberado de uma cadeia de varicosidades na fibra nervosa pós-ganglionar na região das células musculares lisas, em vez de a partir de botões; e as fendas juncionais autonômicas são mais largas do que as fendas sinápticas somáticas. Assim, os efeitos são mais lentos no início, e a descarga de uma só fibra motora com frequência ativa ou inibe muitas células efetoras.

QUÍMICA DE NEUROTRANSMISSORES DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Uma classificação tradicional importante dos nervos autônomos baseia-se nas moléculas transmissoras primárias – **acetilcolina** ou **norepinefrina** – liberadas de seus botões e varicosidades terminais. Um grande número de fibras do SNA periférico sintetiza e libera acetilcolina; são fibras **colinérgicas**, que funcionam pela liberação de acetilcolina. Como mostrado na Figura 6-1, elas incluem todas as fibras autonômicas eferentes pré-ganglionares e as fibras motoras somáticas (não autonômicas) dos músculos esqueléticos. Assim, quase todas as fibras eferentes que saem do SNC são colinérgicas, e a maioria das fibras pós-ganglionares parassimpáticas e umas poucas fibras pós-ganglionares simpáticas são colinérgicas. Um número significativo de neurônios pós-ganglionares parassimpáticos utiliza óxido nítrico ou peptídeos como transmissores primários ou cotransmissores.

A maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares (Figura 6-1) libera norepinefrina; elas são fibras **noradrenérgicas** (com frequência chamadas simplesmente de "adrenérgicas"); isto é, elas funcionam liberando norepinefrina (noradrenalina). Como notado, algumas fibras simpáticas liberam acetilcolina. A dopamina é um transmissor muito importante no SNC, e pode ser liberada por algumas fibras simpáticas periféricas em certas circunstâncias. As células da medula suprarrenal, análogas embriológicas aos neurônios simpáticos pós-ganglionares, liberam uma mistura de epinefrina e norepinefrina. Finalmente, a maioria dos nervos autonômicos também libera várias substâncias **cotransmissoras** (descritas no texto a seguir), em adição aos transmissores primários que acabamos de descrever.

Cinco aspectos-chave da função dos neurotransmissores propiciam alvos potenciais para terapia farmacológica: **síntese, armazenamento, liberação, término de ação** do transmissor e **efeitos receptores**. Esses processos serão discutidos em seguida.

Transmissão colinérgica

Os terminais e varicosidades dos neurônios colinérgicos contêm grande número de pequenas vesículas ligadas à membrana, concentradas perto da porção sináptica da membrana celular (Figura 6-3), bem como um número menor de vesículas grandes com núcleo denso, localizadas mais longe da membrana sináptica. As vesículas grandes contêm uma alta concentração de peptídeos cotransmissores (Tabela 6-1), ao passo que as vesículas claras menores contêm a maior parte da acetilcolina. As vesículas são sintetizadas inicialmente no corpo celular do neurônio e carregadas ao terminal por transporte axônico. Também podem ser recicladas várias vezes dentro do terminal. As vesículas são providas com **proteínas de membrana associadas a vesículas (VAMP)**, que servem para alinhá-las a sítios de liberação na membrana interna da célula neuronal e participam no desencadeamento da liberação do transmissor. O sítio de liberação na superfície interna da membrana do terminal nervoso contém **proteínas sinaptossômicas associadas a nervos (SNAP)**, que interagem com as VAMP. VAMP e SNAP são chamadas coletivamente de **proteínas de fusão**.

A acetilcolina é sintetizada no citoplasma a partir da acetil-CoA e colina por meio da ação catalítica da enzima **colina acetiltransferase (ChAT).** A acetil-CoA é sintetizada em mitocôndrias, presentes em grande número na terminação nervosa. A colina é transportada do líquido extracelular para o terminal do neurônio por um **transportador de colina** (**CHT**; Figura 6-3) da membrana dependente de sódio. Esse simportador pode ser bloqueado por um grupo de fármacos de pesquisa denominados **hemicolínios**. Uma vez sintetizada, a acetilcolina é transportada do citoplasma para as vesículas por um **transportador associado à vesícula (VAT)** que é dirigido por efluxo de prótons (Figura 6-3). Esse antiportador pode ser bloqueado pelo fármaco de pesquisa **vesamicol**. A síntese de acetilcolina é um processo rápido capaz de suportar uma velocidade muito alta de liberação de transmissor. O armazenamento de acetilcolina é completado pelo empacotamento de "quanta" de moléculas de acetilcolina (geralmente 1.000 a 50.000 moléculas em cada vesícula). A maior parte da acetilcolina (ACh) vesicular é ligada ao **proteoglicano vesicular (VPG)** com carga negativa.

As vesículas estão concentradas na superfície interna do terminal nervoso voltado para a sinapse, por meio da interação das assim chamadas proteínas SNARE na vesícula (um subgrupo de VAMP chamadas de v-SNARE, especialmente a **sinaptobrevina**) e na parte de dentro da membrana celular terminal (SNAP chamadas de t-SNARE, sobretudo **sintaxina e SNAP-25**). A liberação fisiológica de transmissor das vesículas depende do cálcio extracelular e ocorre quando um potencial de ação atinge o terminal e desencadeia um influxo suficiente de íons de cálcio por meio de canais de cálcio do tipo N. O cálcio interage com a VAMP **sinaptotagmina** na membrana da vesícula e desencadeia a sua fusão com a membrana terminal e a abertura de um poro para dentro da sinapse.

booksmedicos.org

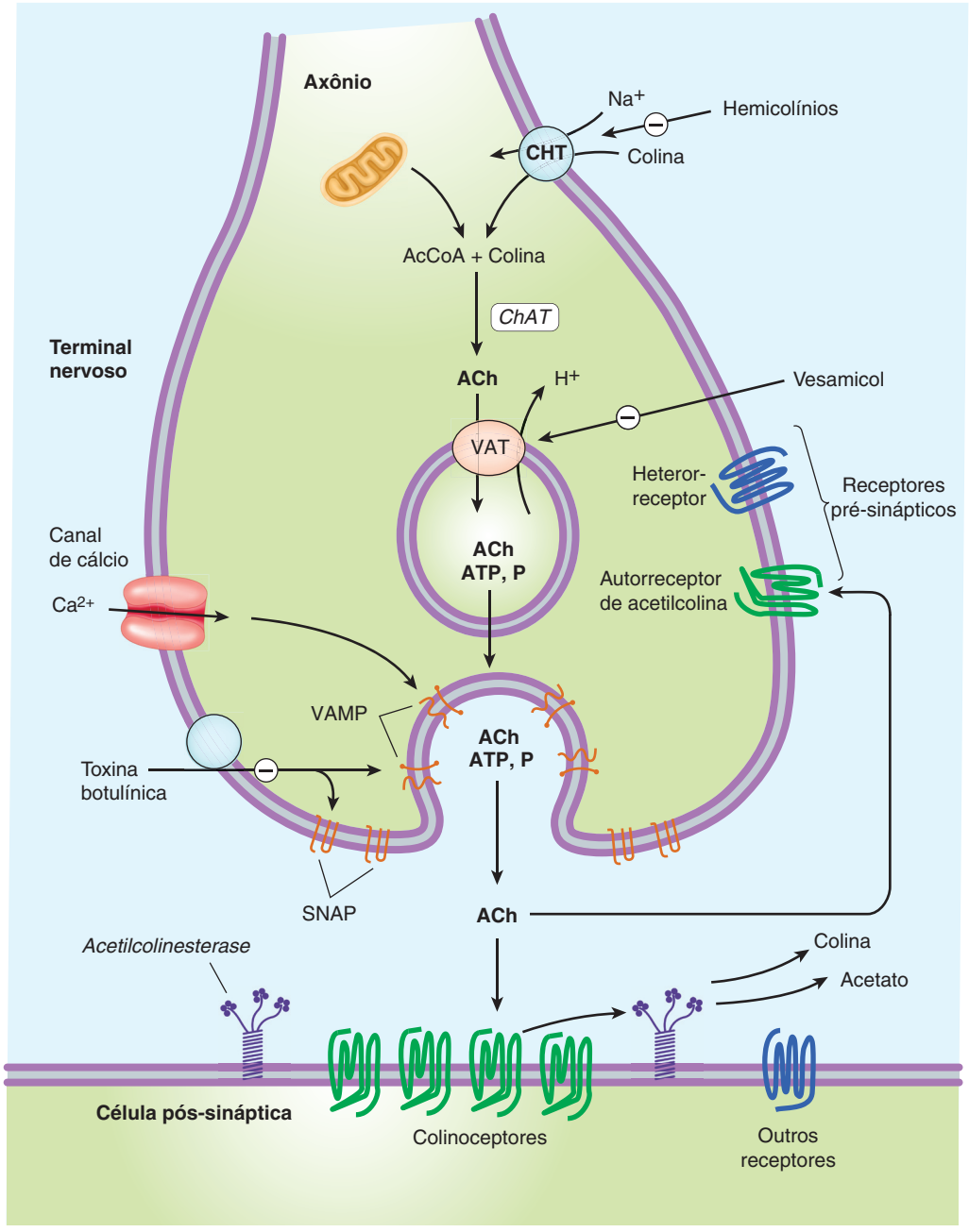


FIGURA 6-3 Ilustração esquemática de uma junção colinérgica generalizada (não está em escala). A colina é transportada para o terminal nervoso pré-sináptico por um transportador de colina (CHT) dependente de sódio. Esse transportador pode ser inibido por fármacos hemicolínicos. No citoplasma, a acetilcolina é sintetizada a partir da colina e acetil-CoA (AcCoA) pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). A acetilcolina (ACh) é então transportada para dentro da vesícula de armazenamento por um transportador associado à vesícula (VAT) que pode ser inibido por vesamicol. Peptídeos (P), trifosfato de adenosina (ATP) e proteoglicano também são armazenados na vesícula. A liberação de transmissor ocorre quando canais de cálcio sensíveis à voltagem na membrana terminal são abertos, permitindo um influxo de cálcio. O aumento resultante do cálcio intracelular causa fusão de vesículas com a membrana superficial e expulsão exocítica de acetilcolina e cotransmissores para dentro da fenda juncional (ver texto). Essa etapa pode ser bloqueada pela toxina botulínica. A ação da acetilcolina é finalizada pelo metabolismo por meio da enzima acetilcolinesterase. Receptores na terminação nervosa pré-sináptica modulam a liberação do transmissor. SNAP, proteínas sinaptossômicas associadas a nervos; VAMP, proteínas de membrana associadas a vesículas.

A abertura do poro e a entrada rápida de cátions resultam em liberação da acetilcolina do proteoglicano e na expulsão exocítica para dentro da fenda sináptica. Uma despolarização de um nervo motor somático pode liberar várias centenas de quanta para dentro da fenda sináptica. Uma despolarização de uma varicosidade ou terminal nervoso pós-ganglionar autônomo provavelmente libera menos e em uma área maior. Em adição à acetilcolina, vários cotransmissores são liberados ao mesmo tempo (Tabela 6-1). O processo de liberação de acetilcolina da vesícula é bloqueado pela **toxina botulínica,** por

booksmedicos.org

TABELA 6-1 Algumas das substâncias transmissoras encontradas no sistema nervoso autônomo, no sistema nervoso entérico, e em neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos[1]

Substância	Funções
Acetilcolina (ACh)	Atua como transmissor primário nos gânglios do SNA, na junção neuromuscular somática e nas terminações nervosas pós-ganglionares parassimpáticas. Atua como transmissor excitatório primário de músculos lisos e células secretoras no SNE. É também, provavelmente, o principal transmissor neurônio a neurônio ("ganglionar") no SNE
Trifosfato de adenosina (ATP)	Atua como transmissor ou cotransmissor em muitas sinapses efetoras do SNA
Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)	É encontrado com a substância P em muitas fibras nervosas sensoriais cardiovasculares. Está presente em alguns neurônios secretomotores e interneurônios no SNE. É um estimulante cardíaco
Colecistocinina (CCK)	Pode atuar como cotransmissor em alguns neurônios excitatórios neuromusculares no SNE
Dopamina	Atua como transmissor modulador em alguns gânglios e no SNE. Possivelmente um transmissor simpático pós-ganglionar em vasos sanguíneos renais
Encefalina e peptídeos opioides correlatos	Está presente em alguns secretomotores e interneurônios no SNE. Parece inibir a liberação de ACh e assim inibir o peristaltismo. Pode *estimular* secreção
Galanina	Está presente em neurônios secretomotores; pode desempenhar função em mecanismos de saciedade do apetite
GABA (ácido γ-aminobutírico)	Pode ter efeitos pré-sinápticos sobre terminais nervosos excitatórios do SNE. Tem algum efeito relaxante no intestino. Provavelmente não é um transmissor principal no SNE
Peptídeo liberador de gastrina (GRP)	Atua como transmissor excitatório extremamente potente de células de gastrina. Também é conhecido como bombesina de mamíferos
Neuropeptídeo Y (NPY)	É encontrado em muitos neurônios noradrenérgicos. Está presente em alguns neurônios secretomotores no SNC e pode inibir a secreção de água e eletrólitos pelo intestino. Causa vasoconstrição de longa duração. É também um cotransmissor em alguns neurônios pós-ganglionares parassimpáticos
Óxido nítrico (NO)	É um cotransmissor em junções inibidoras do SNE e outras junções neuromusculares; pode ser especialmente importante em esfincteres. Nervos colinérgicos que inervam vasos sanguíneos parecem ativar a síntese de NO pelo endotélio vascular. NO não é armazenado, é sintetizado à demanda pela óxido nítrico sintetase, NOS; ver Capítulo 19
Norepinefrina (NE)	É o transmissor primário na maioria das terminações nervosas pós-ganglionares simpáticas
Serotonina (5-HT)	Atua como transmissor ou cotransmissor importante em junções excitatórias neurônio a neurônio no SNE
Substância P, taquicininas relacionadas	A substância P é um transmissor de neurônio sensorial importante no SNE e em outros locais. As taquicininas parecem ser cotransmissores excitatórios com ACh em junções neuromusculares do SNE. É encontrada com CGRP em neurônios sensoriais cardiovasculares. A substância P é um vasodilatador (provavelmente pela liberação de óxido nítrico)
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)	Atua como transmissor secretomotor excitatório no SNE; pode ser também um cotransmissor neuromuscular inibidor no SNE. É um provável cotransmissor em muitos neurônios colinérgicos. É vasodilatador (encontrado em muitos neurônios perivasculares) e estimulante cardíaco

[1]Ver Capítulo 21 para transmissores encontrados no sistema nervoso central.

meio da remoção enzimática de dois aminoácidos de uma ou mais das proteínas de fusão.

Depois da liberação, a partir do terminal pré-sináptico, as moléculas de acetilcolina podem ligar-se a um receptor de acetilcolina (**colinoceptor**) e ativá-lo. Por fim (e geralmente de forma muito rápida), toda a acetilcolina liberada se difunde dentro do alcance de uma molécula de **acetilcolinesterase (AChE)**. A AChE parte a acetilcolina de maneira eficiente em colina e acetato, nenhum deles tem efeito transmissor significativo, e assim termina a ação do transmissor (Figura 6-3). A maioria das sinapses é bastante suprida de acetilcolinesterase; por isso, a meia-vida das moléculas de acetilcolina na sinapse é muito curta (uma fração de segundo). A acetilcolinesterase também é encontrada em outros tecidos, como nas hemácias. (Outras colinesterases com uma especificidade mais baixa para acetilcolina, inclusive a butirilcolinesterase [pseudocolinesterase], são encontradas no plasma sanguíneo, no fígado, na glia e em muitos outros tecidos.)

Transmissão adrenérgica

Os neurônios adrenérgicos (Figura 6-4) transportam um aminoácido precursor (tirosina) para dentro da terminação nervosa, sintetizam então o transmissor de catecolaminas (Figura 6-5) e, por fim, o armazenam nas vesículas ligadas à membrana. Na maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos, a norepinefrina é o produto final. Na medula da suprarrenal e em certas áreas do cérebro, parte da norepinefrina é convertida adiante em epinefrina. Em neurônios dopaminérgicos, a síntese termina em dopamina. Vários processos nesses terminais nervosos são sítios potenciais de ação de fármacos. Um desses, a conversão de tirosina em dopa por tirosina hidroxilase, é o passo limitador de velocidade na síntese de transmissor de catecolamina. Isso pode ser inibido pelo análogo da tirosina, **metirosina**. Um antiportador de alta afinidade por catecolaminas, localizado na parede da vesícula de armazenamento (**transportador monoamina vesicular, VMAT**), pode ser inibido pelos alcaloides da

booksmedicos.org

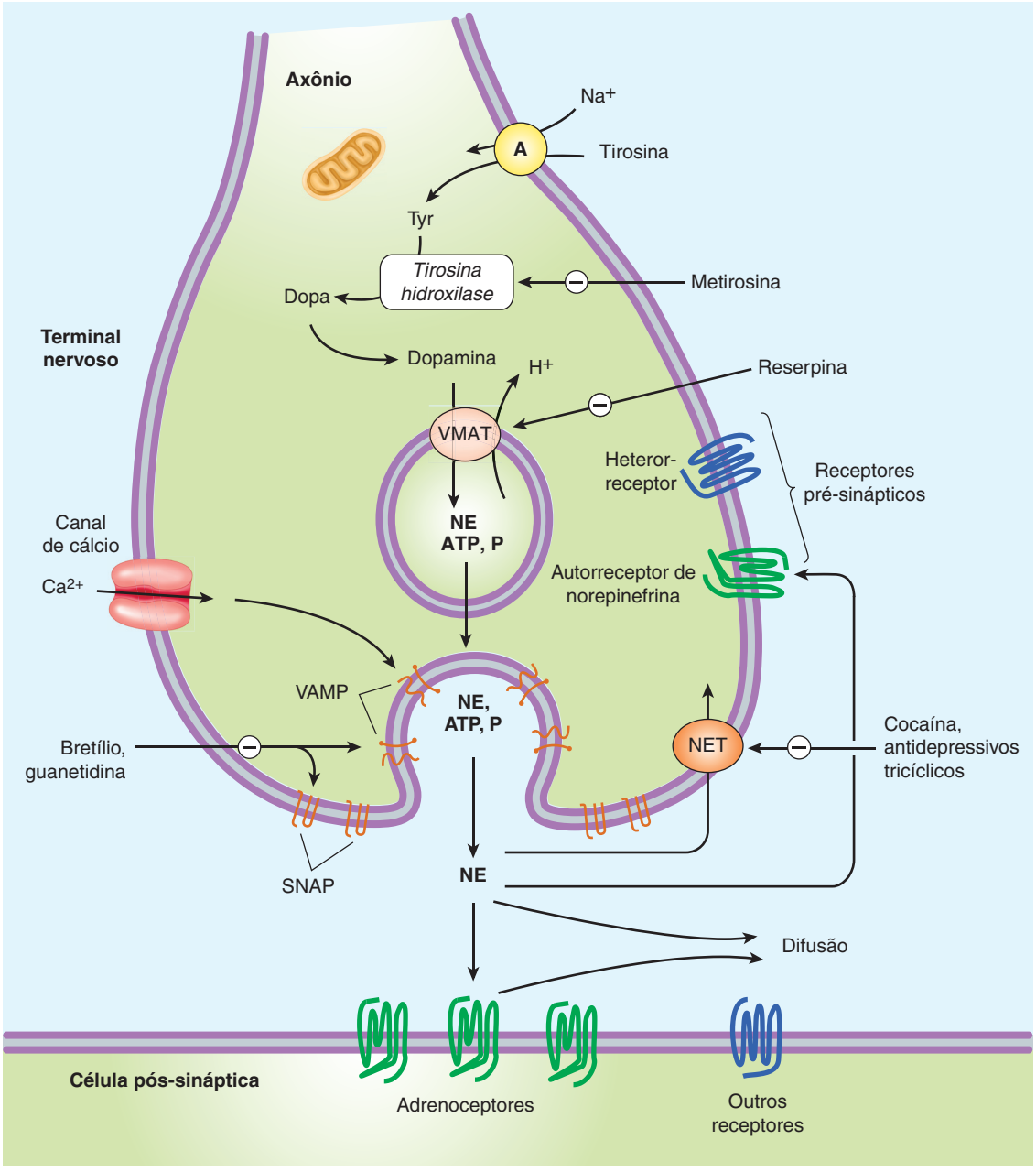


FIGURA 6-4 Ilustração esquemática de uma junção noradrenérgica generalizada (não está em escala). A tirosina é transportada para dentro da terminação ou varicosidade noradrenérgicas por um transportador dependente de sódio (A). A tirosina é convertida em dopamina (ver Figura 6-5 para detalhes) e transportada para dentro da vesícula pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT), que pode ser bloqueado pela reserpina. O mesmo carreador transporta norepinefrina (NE) e várias aminas correlatas para dentro dessas vesículas. A dopamina é convertida em NE na vesícula pela dopamina-β-hidroxilase. A liberação fisiológica do transmissor ocorre quando um potencial de ação abre canais de cálcio sensíveis a voltagem e aumenta o cálcio intracelular. A fusão de vesículas com a membrana superficial resulta em expulsão da norepinefrina, cotransmissores e dopamina-β-hidroxilase. A liberação pode ser bloqueada por fármacos como guanetidina e bretílio. Depois da liberação, a norepinefrina se difunde para fora da fenda ou é transportada para dentro do citoplasma do terminal pelo transportador de norepinefrina (NET), que pode ser bloqueado por cocaína e antidepressivos tricíclicos, ou para dentro de células pós-juncionais ou perijuncionais. Receptores reguladores estão presentes no terminal pré-sináptico. SNAP, proteínas associadas a sinaptossomos; VAMP, proteínas de membrana associadas à vesícula.

reserpina. A reserpina causa depleção dos estoques de transmissor. Outro transportador (**transportador de norepinefrina, NET**) carrega norepinefrina e moléculas semelhantes de volta para o citoplasma celular a partir da fenda sináptica (Figura 6-4; NET). Também se chama o NET de captação 1 ou recaptação 1, o qual é parcialmente responsável pela terminação da atividade sináptica. NET pode ser inibido por **cocaína** e certos fármacos **antidepressivos**, resultando em um aumento da atividade de neurotransmissores na fenda sináptica (ver Quadro "Transportadores de captação de neurotransmissores").

booksmedicos.org

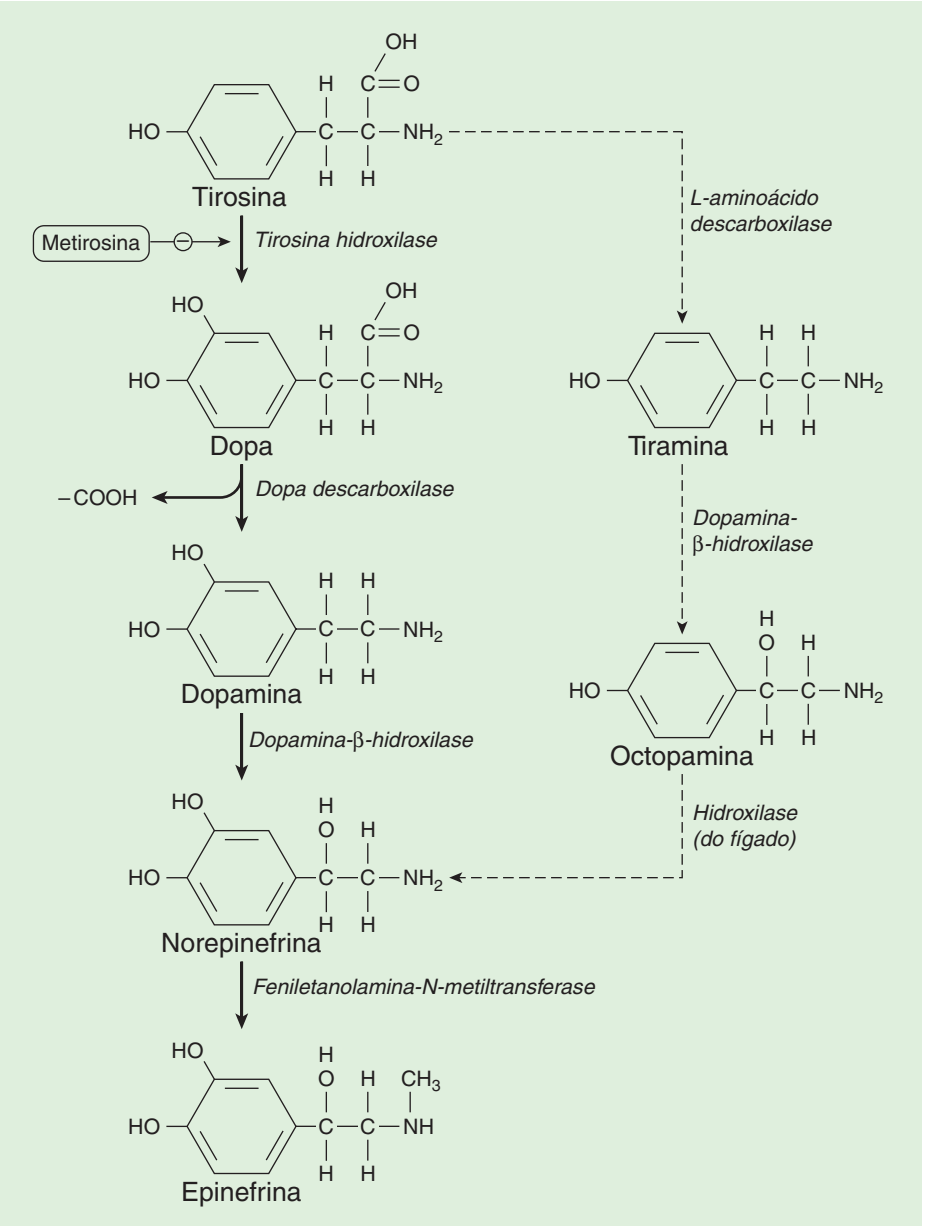


FIGURA 6-5 Biossíntese de catecolaminas. A etapa limitante de velocidade, a conversão de tirosina em dopa, pode ser inibida pela metirosina (α-metiltirosina). Não se verificou que a via alternativa mostrada pelas setas tracejadas tenha significado fisiológico em seres humanos. Contudo, a tiramina e a octopamina podem acumular-se em pacientes tratados com inibidores da monoaminoxidase. (Reproduzida, com permissão, de Gardner DG, Shoback D [editors]: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. McGraw-Hill, 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

A liberação do armazenamento do transmissor vesicular a partir de terminações nervosas noradrenérgicas assemelha-se ao processo dependente de cálcio descrito previamente no caso de terminais colinérgicos. Além do transmissor primário (norepinefrina), trifosfato de adenosina (ATP), dopamina-β-hidroxilase e peptídeos cotransmissores também são liberados dentro da fenda sináptica. Simpatomiméticos de ação indireta e mistos, como **tiramina**, **anfetaminas** e **efedrina**, são capazes de liberar transmissor armazenado das terminações nervosas noradrenérgicas por um processo independente de cálcio. Esses fármacos são agonistas pobres (alguns inativos) nos adrenoceptores, mas excelentes substratos para transportadores de monoaminas. Em consequência, são captados avidamente para dentro das terminações nervosas noradrenérgicas por NET. Na terminação nervosa, são transportados por VMAT para dentro das vesículas, deslocando a norepinefrina, que é expelida em seguida para dentro do espaço sináptico pela via de transporte inversa, NET. As anfetaminas também inibem a monoaminoxidase e têm outros efeitos que resultam em atividade aumentada de norepinefrina na sinapse. Sua ação não requer exocitose da vesícula.

A norepinefrina e a epinefrina podem ser metabolizadas por várias enzimas, como mostrado na Figura 6-6. Devido à alta atividade de monoaminoxidase nas mitocôndrias do terminal nervoso, há uma rotatividade significativa de norepinefrina, mesmo no terminal em repouso. Como os produtos metabólicos são excretados pela urina, uma estimativa da rotatividade

booksmedicos.org

Transportadores de captação de neurotransmissores

Conforme observado no Capítulo 1, várias grandes famílias de proteínas de transporte têm sido identificadas. As mais importantes dessas são as famílias de transportadores ABC (*ATP-binding cassette* [fita ligadora de ATP]) e SLC (*solute carrier* [transportador de soluto]). Como indicado pelo nome, os transportadores ABC utilizam o ATP para transporte. As proteínas SLC são cotransportadores e, na maioria dos casos, usam o movimento do sódio para baixo de seu gradiente de concentração como fonte de energia. Em algumas circunstâncias, também transportam transmissores na direção inversa, de modo independente do sódio.

NET, SLC6A2, o transportador de norepinefrina, é um membro da família SLC, como o são transportadores semelhantes responsáveis pela recaptação de dopamina (**DAT**, SLC6A3) e 5-HT (serotonina, **SERT**, SLC6A4) para dentro dos neurônios que liberam esses transmissores. Essas proteínas de transporte são encontradas em tecidos periféricos e no SNC, onde quer que estejam localizados os neurônios que utilizam esses transmissores.

O NET é importante nas ações periféricas da cocaína e das anfetaminas. No SNC, NET e SERT são alvos importantes de várias classes de fármacos antidepressivos (ver Capítulo 30). O transmissor inibidor mais importante no SNC, o ácido γ-aminobutírico (GABA), é o substrato de pelo menos três transportadores SLC importantes: GAT1, GAT2 e GAT3. GAT1 é o alvo de um fármaco anticonvulsivante (ver Capítulo 24). Outras proteínas SLC transportam glutamato, o principal transmissor excitatório do SNC.

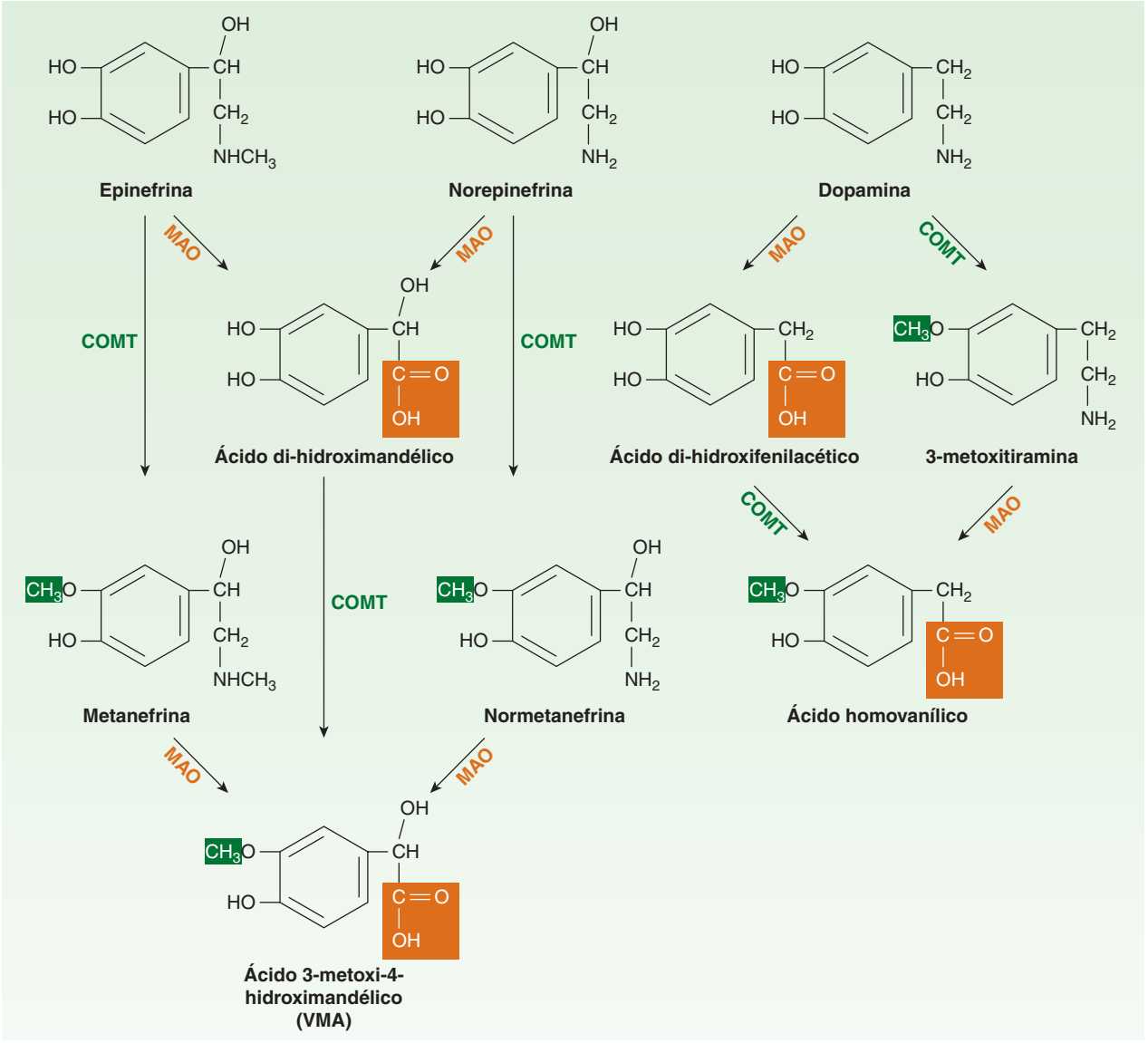


FIGURA 6-6 Metabolismo de catecolaminas por catecol-*O*-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO). (Reproduzida, com permissão, de Gardner DG, Shoback D [editores]: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. McGraw-Hill, 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

booksmedicos.org

de catecolaminas pode ser obtida a partir da análise laboratorial de metabólitos totais (às vezes referida como "VMA e metanefrinas"), em uma amostra de urina de 24 horas. Entretanto, o metabolismo não é o mecanismo primário de término da ação da norepinefrina liberada fisiologicamente dos nervos noradrenérgicos. O término da transmissão noradrenérgica resulta de dois processos: difusão simples para fora do sítio receptor (com metabolismo eventual no plasma ou fígado) e recaptação para dentro do terminal nervoso por NET (Figura 6-4), ou para dentro da glia perissináptica ou outras células.

Cotransmissores em nervos colinérgicos e adrenérgicos

Como observado anteriormente, as vesículas de ambos os nervos colinérgicos e adrenérgicos contêm outras substâncias além do transmissor primário, algumas vezes nas mesmas vesículas e em outras em uma população de vesículas separadas. Algumas das substâncias identificadas até o presente estão listadas na Tabela 6-1. Muitas dessas substâncias também são transmissores *primários* nos nervos não adrenérgicos e não colinérgicos, descritos a seguir. Parecem desempenhar vários papéis na função de nervos que liberam acetilcolina ou norepinefrina. Em alguns casos, elas propiciam uma ação mais rápida ou mais lenta à suplementação ou modulação dos efeitos do transmissor primário. Também participam na inibição de retroalimentação dos mesmos terminais nervosos e de terminais próximos.

O crescimento de neurônios e a expressão de transmissores em neurônios específicos é um processo dinâmico. Por exemplo, fatores neurotróficos liberados de tecidos-alvo influenciam o crescimento e a formação de sinapses de neurônios. Além disso, os transmissores liberados de uma população específica de neurônios podem mudar em resposta a fatores ambientais como o ciclo claridade-escuridão.

RECEPTORES AUTONÔMICOS

Historicamente, análises de estrutura-atividade, com comparações cuidadosas da potência de séries de análogos autonômicos agonistas e antagonistas, levaram à definição de diferentes subtipos de receptores autonômicos, inclusive colinoceptores muscarínicos e nicotínicos, α e β-adrenoceptores e dopamina (Tabela 6-2). Em seguida, a união de ligantes rotulados com isótopo permitiu a purificação e caracterização de várias das moléculas receptoras. Atualmente, a biologia molecular provê técnicas para a descoberta e expressão de genes que codificam receptores correlatos dentro desses grupos (ver Capítulo 2).

Os subtipos primários de receptor de acetilcolina foram nominados por causa dos alcaloides originalmente usados em sua identificação: muscarina e nicotina, assim temos receptores **muscarínicos** e **nicotínicos**. No caso de receptores associados a nervos noradrenérgicos, o uso dos nomes dos agonistas (norepinefrina, fenilefrina, isoproterenol e outros) não foi praticável. Portanto, o termo **adrenoceptor** é muito usado para descrever receptores que respondem a catecolaminas, como a norepinefrina. Por analogia, o termo **colinoceptor** denota receptores (tanto muscarínicos como nicotínicos) que respondem à acetilcolina. Na América do Norte, os receptores foram nominados coloquialmente a partir dos nervos que em geral os inervam: **adrenérgicos** (ou noradrenérgicos) e **colinérgicos**. A classe geral de adrenoceptores pode ser ainda subdividida nos tipos de **α-adrenoceptor**, **β-adrenoceptor** e **receptor de dopamina** com base na seletividade tanto de agonista como de antagonista, e com fundamento genômico. O desenvolvimento de fármacos bloqueadores mais seletivos tem levado à nominação de subclasses dentro desses tipos principais; por exemplo, dentro da classe dos α-adrenoceptores, os receptores α_1 e α_2 diferem em seletividade tanto agonista como antagonista. Exemplos desses fármacos seletivos são fornecidos nos capítulos que se seguem.

NEURÔNIOS NÃO ADRENÉRGICOS E NÃO COLINÉRGICOS (NANC)

Sabe-se há muitos anos que tecidos efetores autônomos (p. ex., intestino, vias respiratórias, bexiga) contêm fibras nervosas que não mostram as características histoquímicas das fibras colinérgicas ou adrenérgicas. Fibras NANC motoras e sensoriais estão presentes. Embora peptídeos sejam as substâncias transmissoras mais comuns encontradas nessas terminações nervosas, outras substâncias, como a óxido nítrico sintase e as purinas, também estão presentes em vários terminais nervosos (Tabela 6-1). A capsaicina, uma neurotoxina derivada de pimentas dedo-de-moça, pode causar a liberação de transmissores (especialmente a substância P) desses neurônios e, em doses altas, a destruição do neurônio.

O sistema entérico na parede intestinal (Figura 6-2) é o mais estudado entre os que contêm neurônios NANC, além de fibras colinérgicas e adrenérgicas. No intestino delgado, por exemplo, esses neurônios contêm uma ou mais das seguintes substâncias: óxido nítrico sintase (que produz óxido nítrico, NO), peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, colescitocinina, dinorfina, encefalinas, peptídeo liberador de gastrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), neuropeptídeo Y, somatostatina, substância P e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Alguns neurônios contêm cinco transmissores diferentes.

As fibras sensoriais nos sistemas não adrenérgicos e não colinérgicos provavelmente são mais bem designadas como fibras "sensoriais eferentes" ou "sensoriais efetoras locais" porque, quando ativadas por um influxo sensorial, são capazes de liberar peptídeos transmissores da própria terminação sensorial, de ramos de axônios locais e de colaterais que terminam nos gânglios autonômicos. Esses peptídeos são agonistas potentes em muitos tecidos efetores autônomos.

ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL DA ATIVIDADE AUTONÔMICA

A função autonômica é integrada e regulada em muitos níveis, desde o SNC até as células efetoras. A maior parte da regulação usa retroalimentação negativa, mas vários outros mecanismos têm sido identificados. A retroalimentação negativa é de particular importância nas respostas do SNA a fármacos autonômicos.

Integração central

Em seu nível mais alto – mesencéfalo e bulbo – as duas divisões do SNA e o sistema endócrino estão integrados uns aos outros, com influxo sensorial, e com informações dos centros mais elevados do SNC, inclusive o córtex cerebral. Essas interações são de tal forma que os pesquisadores iniciais chamaram o sistema

booksmedicos.org

TABELA 6-2 Principais tipos de receptores autonômicos

Nome do receptor	Localizações típicas	Resultado da conexão a ligante
Colinoceptores		
Muscarínico M_1	Neurônios do SNC, neurônios pós-ganglionares simpáticos, alguns sítios pré-sinápticos	Formação de IP_3 e DAG, cálcio intracelular aumentado
Muscarínico M_2	Miocárdio, músculos lisos, alguns sítios pré-sinápticos; neurônios do SNC	Abertura de canais de potássio, inibição da adenililciclase
Muscarínico M_3	Glândulas exócrinas, vasos (músculos lisos e endotélio); neurônios do SNC	Semelhante à conexão a ligante de receptor M_1
Muscarínico M_4	Neurônios do SNC; possivelmente, terminações nervosas vagais	Semelhante à conexão a ligante de receptor M_2
Muscarínico M_5	Endotélio vascular, especialmente vasos cerebrais; neurônios do SNC	Semelhante à conexão a ligante de receptor M_1
Nicotiníco N_N	Neurônios pós-ganglionares, alguns terminais colinérgicos pré-sinápticos; geralmente, receptores pentaméricos contêm apenas subunidades tipo α e β (ver Capítulo 7)	Abertura de canais de Na^+ e K^+, despolarização
Nicotínico N_M	Placas terminais neuromusculares de músculos esqueléticos; geralmente, os receptores contêm duas subunidades α_1 e β_1, além de subunidades γ e δ	Abertura de canais de Na^+ e K^+, despolarização
Adrenoceptores		
α_1	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente de músculos lisos	Formação de IP_3 e DAG, cálcio intracelular aumentado
α_2	Terminais nervosos adrenérgicos pré-sinápticos, plaquetas, adipócitos, músculos lisos	Inibição de adenililciclase, AMPc diminuído
β_1	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente do coração, adipócitos, cérebro; terminais nervosos pré-sinápticos adrenérgicos e colinérgicos, aparelho justaglomerular dos túbulos renais, epitélio do corpo ciliar	Estimulação de adenililciclase, AMPc aumentado
β_2	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente de músculo liso e músculo cardíaco	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado. Ativa G_i cardíaca em algumas condições
β_3	Células efetoras pós-sinápticas, especialmente adipócitos; coração	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado[1]
Receptores de dopamina		
D_1 (DA_1), D_5	Cérebro; tecidos efetores, especialmente músculos lisos do leito vascular renal	Estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado
D_2 (DA_2)	Cérebro; tecidos efetores, especialmente músculos lisos; terminais nervosos pré-sinápticos	Inibição de adenililciclase; condutância de potássio aumentada
D_3	Cérebro	Inibição de adenililciclase
D_4	Cérebro, sistema cardiovascular	Inibição de adenililciclase

[1]A função do receptor β_3 cardíaco é mal compreendida, mas a ativação *não* parece resultar em estimulação da frequência ou força.

parassimpático de **trofotrópico** (p. ex., levando ao crescimento), usado para "descansar e digerir", e o sistema simpático de **ergotrópico** (p. ex., levando ao gasto de energia), que é ativado para "lutar ou fugir". Embora ofereçam pouca percepção dos mecanismos envolvidos, esses termos fornecem descrições simples aplicáveis a muitas das ações dos sistemas (Tabela 6-3). Por exemplo, lentificação do coração e estimulação da atividade digestiva são ações geralmente conservadoras e armazenadoras de energia do sistema parassimpático. Em contraste, a estimulação cardíaca, o aumento da glicemia e a vasoconstrição cutânea são respostas produzidas por descarga simpática adequadas ao combate ou à sobrevivência a um ataque.

Em um nível mais sutil de ações, no tronco cerebral, no bulbo e na medula espinal, há interações cooperativas importantes entre os sistemas parassimpático e simpático. No caso de alguns órgãos, fibras sensoriais associadas ao sistema parassimpático exercem controle reflexo sobre o efluxo motor no sistema simpático. Assim, as fibras sensoriais barorreceptoras do nervo glossofaríngeo no seio carotídeo têm uma influência importante sobre o efluxo simpático do centro vasomotor. Esse exemplo é descrito em maior detalhe no texto seguinte. De modo semelhante, as fibras sensoriais parassimpáticas na parede da bexiga urinária influenciam de forma significativa o efluxo simpático inibidor daquele órgão. Dentro do SNE, as fibras sensoriais da parede do intestino fazem sinapse com células motoras, tanto pré-ganglionares como pós-ganglionares, que controlam a musculatura lisa e as células secretoras intestinais (Figura 6-2).

Integração da função cardiovascular

Os reflexos autônomos são de particular importância na compreensão de respostas cardiovasculares a fármacos autonômicos. Como indicado na Figura 6-7, a principal variável controlada na função cardiovascular é a **pressão arterial média**. Alterações em qualquer variável que contribua para a pressão

booksmedicos.org

TABELA 6-3 Efeitos diretos da atividade *nervosa* autônoma em alguns sistemas orgânicos. Os efeitos de *fármacos* autonômicos são similares, mas não idênticos (ver texto)

	Efeito de			
	atividade simpática		atividade parassimpática	
Órgão	***Ação*[1]**	***Receptor*[2]**	***Ação***	***Receptor*[2]**
Olhos				
Músculo radial da íris	Contrai	α_1	–	–
Músculo circular da íris	–	–	Contrai	M_3
Músculo ciliar	[Relaxa]	β	Contrai	M_3
Coração				
Nodo sinoatrial	Acelera	β_1, β_2	Desacelera	M_2
Marca-passos ectópicos	Acelera	β_1, β_2	–	–
Contratilidade	Aumenta	β_1, β_2	Diminui (átrios)	M_2
Vasos sanguíneos				
Pele, vasos esplâncnicos	Contrai	α	–	–
Vasos dos músculos esqueléticos	Relaxa	β_2	–	–
	[Contrai]	α	–	–
	Relaxa[3]	M_3	–	–
Endotélio de vasos no coração, cérebro, vísceras	–	–	Sintetiza e libera EDRF[4]	M_3, M_5[5]
Músculo liso bronquiolar	Relaxa	β_2	Contrai	M_3
Trato gastrintestinal				
Musculatura lisa				
Paredes	Relaxa	α_2,[6] β_2	Contrai	M_3
Esfincteres	Contrai	α_1	Relaxa	M_3
Secreção	–	–	Aumenta	M_3
Músculo liso geniturinário				
Parede da bexiga	Relaxa	β_2	Contrai	M_3
Esfincter	Contrai	α_1	Relaxa	M_3
Útero grávido	Relaxa	β_2	–	...
	Contrai	α	Contrai	M_3
Pênis, vesículas seminais	Ejaculação	α	Ereção	M
Pele				
Músculo liso pilomotor	Contrai	α	–	–
Glândulas sudoríparas			–	–
Écrinas	Aumenta	M	–	–
Apócrinas (estresse)	Aumenta	α	–	–
Funções metabólicas				
Fígado	Gliconeogênese	β_2, α	–	–
Fígado	Glicogenólise	β_2, α	–	–
Adipócitos	Lipólise	β_3	–	–
Rins	Liberação de renina	β_1	–	–

[1]As ações menos importantes são mostradas entre colchetes.

[2]Tipo de receptor específico: α, alfa; β, beta; M, muscarínico.

[3]Os músculos lisos vasculares em músculos esqueléticos têm fibras dilatadoras colinérgicas simpáticas.

[4]O endotélio da maioria dos vasos sanguíneos libera EDRF (fator relaxante derivado do endotélio), que causa vasodilatação acentuada, em resposta a estímulos muscarínicos. As fibras parassimpáticas inervam receptores muscarínicos nos vasos das vísceras e cérebro, e as fibras colinérgicas simpáticas inervam vasos sanguíneos nos músculos esqueléticos. Os receptores muscarínicos nos outros vasos da circulação periférica não são inervados e respondem somente a agonistas muscarínicos circulantes.

[5]Vasos sanguíneos cerebrais dilatam-se em resposta à ativação do receptor M_5.

[6]Provavelmente por meio de inibição pré-sináptica da atividade parassimpática.

booksmedicos.org

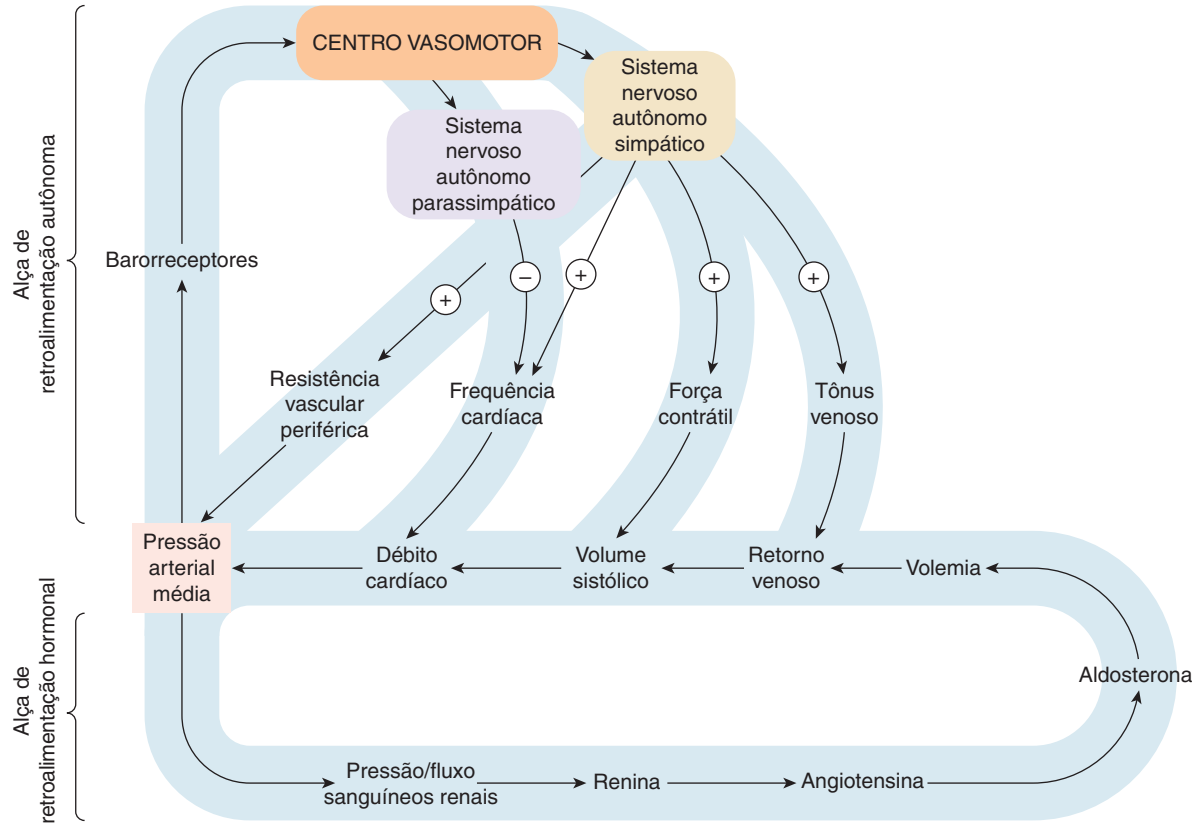


FIGURA 6-7 Controle autonômico e hormonal da função cardiovascular. Duas alças de retroalimentação estão presentes: a do sistema nervoso autônomo e a hormonal. O sistema nervoso simpático influencia diretamente quatro variáveis importantes: a resistência vascular periférica, a frequência cardíaca, a força e o tônus venoso. Ele também modula diretamente a produção de renina (não mostrado). O sistema nervoso parassimpático influencia diretamente a frequência cardíaca. Além de sua função em estimular a secreção de aldosterona, a angiotensina II aumenta diretamente a resistência vascular periférica e facilita os efeitos simpáticos (não mostrado). O efeito líquido de retroalimentação de cada alça compensa alterações na pressão sanguínea arterial. Assim, a diminuição da pressão sanguínea por perda de sangue evocaria um aumento do efluxo simpático e liberação de renina. Inversamente, a elevação da pressão pela administração de um fármaco vasoconstritor causaria efluxo simpático reduzido, liberação de renina reduzida e efluxo parassimpático (vagal) aumentado.

arterial média (p. ex., um aumento induzido por fármaco da resistência vascular periférica) evocam respostas **homeostáticas** secundárias potentes que tendem a compensar a mudança provocada diretamente. A resposta homeostática pode ser suficiente para reduzir a mudança na pressão arterial média e reverter os efeitos do fármaco sobre a frequência cardíaca. Uma infusão lenta de epinefrina propicia um exemplo útil. Esse agente produz efeitos diretos sobre a musculatura tanto vascular como cardíaca. Trata-se de um vasoconstritor poderoso que, ao aumentar a resistência vascular periférica, eleva a pressão arterial média. Na ausência de controle reflexo – em um paciente com transplante cardíaco, por exemplo – o efeito do fármaco sobre o coração também é estimulador; isto é, aumenta a frequência cardíaca e a força contrátil. Entretanto, em um indivíduo com reflexos intactos, a resposta de retroalimentação negativa à pressão arterial média aumentada causa diminuição do efluxo simpático para o coração e um aumento potente da descarga parassimpática (nervo vago) no marca-passo cardíaco. Essa resposta é mediada pelo aumento de descargas pelos nervos barorreceptores do seio carotídeo e arco aórtico. A atividade aumentada dos barorreceptores causa as mudanças mencionadas no efluxo simpático central e vagal. Em consequência, o efeito líquido de doses pressoras ordinárias de norepinefrina em um indivíduo normal é produzir o aumento da pressão arterial média e a *diminuição* consistente da frequência cardíaca. Bradicardia, a resposta compensadora reflexa provocada por esse agente, é o *exato oposto* da ação direta do fármaco; entretanto, é completamente previsível se a integração da função cardiovascular pelo SNA for compreendida.

Regulação pré-sináptica

O princípio do controle de retroalimentação negativa também é encontrado ao nível pré-sináptico da função autonômica. Tem-se mostrado que existem mecanismos pré-sinápticos importantes de controle inibidor da retroalimentação na maioria das terminações nervosas. Um mecanismo bem documentado envolve o receptor α_2 localizado nos terminais nervosos noradrenérgicos. Esse receptor é ativado pela norepinefrina e moléculas similares; a ativação diminui a liberação adicional de norepinefrina dessas terminações nervosas (Tabela 6-4). O mecanismo desse efeito mediado por proteína G envolve a inibição da corrente de cálcio para dentro, que causa fusão vesicular e liberação de transmissor. Inversamente, um receptor β pré-sináptico parece facilitar a liberação de norepinefrina de alguns neurônios adrenérgicos. Receptores pré-sinápticos que respondem à substância transmissora primária liberada pela terminação

booksmedicos.org

TABELA 6-4 Efeitos autorreceptores, heterorreceptores e moduladores sobre terminais nervosos em sinapses periféricas[1]

Transmissor/modulador	Tipo de receptor	Terminais de neurônios onde foram encontrados
Efeitos inibitórios		
Acetilcolina	M_2, M_1	Adrenérgicos, sistema nervoso entérico
Norepinefrina	α_2	Adrenérgicos
Dopamina	D_2; evidência menor para D_1	Adrenérgicos
Serotonina (5-HT)	5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3	Colinérgicos pré-ganglionares
ATP, ADP	P2Y	Neurônios autônomos adrenérgicos e colinérgicos do SNE
Adenosina	A_1	Neurônios autônomos adrenérgicos e colinérgicos do SNE
Histamina	H_3, possivelmente H_2	Tipo H_3 identificado em neurônios adrenérgicos e serotonérgicos do SNC
Encefalina	Delta (também mu, kapa)	Adrenérgicos, colinérgicos do SNE
Neuropeptídeo Y	Y_1, Y_2 (NPY)	Adrenérgicos, alguns colinérgicos
Prostaglandina E_1, E_2	EP_3	Adrenérgicos
Efeitos excitatórios		
Epinefrina	β_2	Adrenérgicos, colinérgicos motores somáticos
Acetilcolina	N_M	Colinérgicos motores somáticos
Angiotensina II	AT_1	Adrenérgicos

[1]Trata-se de uma lista provisória. O número de transmissores e localizações sem dúvida aumentará com pesquisas adicionais.

nervosa são chamados de **autorreceptores**. Os autorreceptores geralmente são inibidores, mas além dos β-receptores excitatórios nas fibras noradrenérgicas, muitas fibras colinérgicas, especialmente fibras motoras somáticas, têm autorreceptores nicotínicos excitatórios.

O controle da liberação de transmissor não está limitado à modulação pelo próprio transmissor. Os terminais nervosos também carreiam receptores reguladores que respondem a várias outras substâncias. Esses **heterorreceptores** podem ser ativados por substâncias liberadas de outros terminais nervosos que fazem sinapse com a terminação do nervo. Por exemplo, algumas fibras vagais no miocárdio fazem sinapse com terminais nervosos noradrenérgicos simpáticos e inibem a liberação de norepinefrina. Alternativamente, os ligantes desses receptores podem se difundir para os receptores do sangue ou de tecidos próximos. Alguns dos transmissores e receptores identificados até o presente estão listados na Tabela 6-4. A regulação pré-sináptica por uma variedade de produtos químicos endógenos provavelmente ocorre em todas as fibras nervosas.

Regulação pós-sináptica

A regulação pós-sináptica pode ser considerada a partir de duas perspectivas: modulação por atividade prévia no receptor primário (que pode regular para cima ou para baixo o número de receptores ou dessensibilizar receptores; ver Capítulo 2) e modulação por outros eventos simultâneos.

O primeiro mecanismo tem sido bem documentado em vários sistemas receptor-efetor. Sabe-se que regulação para cima e para baixo ocorrem em resposta à ativação diminuída ou aumentada, respectivamente, dos receptores. Uma forma extrema de regulação para cima ocorre após a desnervação de alguns tecidos, resultando em **supersensibilidade por desnervação** do tecido a ativadores daquele tipo de receptor. No músculo esquelético, por exemplo, os receptores nicotínicos normalmente estão restritos às regiões de placa terminal subjacentes a terminais de nervos motores somáticos. A desnervação cirúrgica ou traumática resulta em proliferação acentuada de colinoceptores nicotínicos por todas as partes da fibra, inclusive áreas antes não associadas a quaisquer junções nervosas motoras. Hipersensibilidade farmacológica relacionada com hipersensibilidade de desnervação ocorre em tecidos efetores autonômicos depois da administração de fármacos que exaurem os estoques de transmissores e impedem a ativação dos receptores pós-sinápticos por um período de tempo suficiente. Por exemplo, a administração prolongada de grandes doses de reserpina, um exaustor de norepinefrina, pode causar sensibilidade aumentada das células efetoras dos músculos lisos e cardíacos servidos pelas fibras simpáticas exauridas.

O segundo mecanismo envolve a modulação do evento primário transmissor-receptor por eventos evocados pelo mesmo ou por outros transmissores atuando sobre receptores pós-sinápticos diferentes. A transmissão ganglionar é um bom exemplo desse fenômeno (Figura 6-8). As células pós-ganglionares são ativadas (despolarizadas) como resultado da junção de um ligante apropriado a um receptor neuronal nicotínico (N_N) de acetilcolina. O **potencial excitatório pós-sináptico** (**PEPS**) rápido resultante evoca um potencial de ação propagado se o limiar for alcançado. Esse evento é seguido, com frequência, por um pós-potencial hiperpolarizante pequeno e de desenvolvimento lento, mas de duração mais longa – um **potencial inibitório pós-sináptico** (**PIPS**) lento. Essa hiperpolarização envolve a abertura de canais de potássio por colinoceptores M_2. O PIPS é seguido por um potencial excitatório pós-sináptico lento e pequeno, causado por fechamento de canais de potássio ligados a colinoceptores M_1. Finalmente, um PEPS tardio, muito lento, pode ser evocado por peptídeos liberados de outras fibras. Esses potenciais lentos servem para modular a capacidade de resposta da célula pós-sináptica à atividade nervosa pré-sináptica excitatória primária subsequente. (Ver Capítulo 21 para exemplos adicionais.)

booksmedicos.org

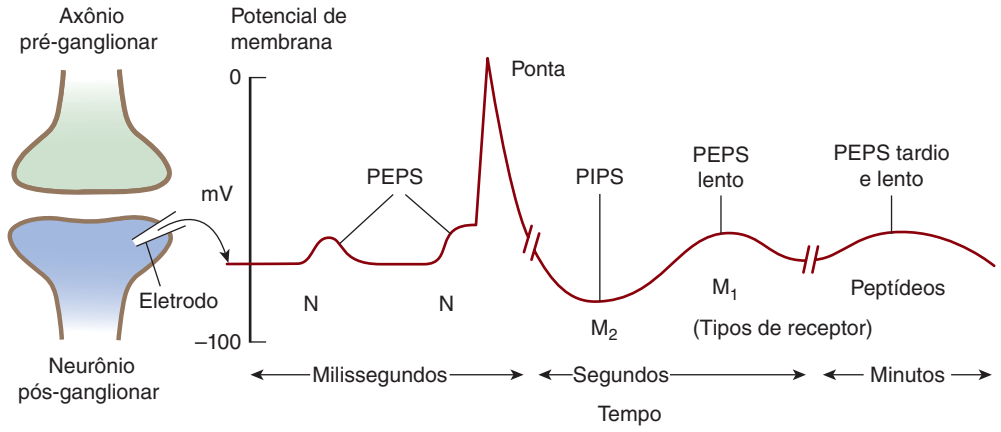


FIGURA 6-8 Potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos (PEPS e PIPS) em uma célula ganglionar autônoma. O neurônio pós-ganglionar mostrado à esquerda com um eletrodo de registro poderia sofrer as mudanças de potencial de membrana mostradas esquematicamente no registro. A mudança começa com duas respostas de PEPS à ativação de receptor nicotínico (N), a primeira não alcançando o limiar. A segunda, de PEPS supralimiar, evoca um potencial de ação, seguido por um PIPS, provavelmente evocado por ativação de receptor M_2 (com a possível participação da ativação de receptor de dopamina). O PIPS, por sua vez, é seguido por um PEPS mais lento dependente de M_1, seguido, às vezes, por um potencial excitatório pós-sináptico ainda mais lento, induzido por peptídeo.

MODIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

Como a transmissão envolve mecanismos diferentes em segmentos distintos do SNA, alguns fármacos produzem efeitos altamente específicos, ao passo que outros são bem menos seletivos em suas ações. Um resumo das etapas na transmissão de impulsos, do SNC para as células efetoras autonômicas, é apresentado na Tabela 6-5. Por um lado, os fármacos que bloqueiam a propagação de potencial de ação (anestésicos locais e algumas toxinas naturais) são muito não seletivos em sua ação, pois agem sobre um processo comum a todos os neurônios. Por outro, os fármacos que atuam sobre os processos bioquímicos envolvidos na síntese e na armazenagem de transmissores são mais seletivos, visto que a bioquímica de cada transmissor difere, como a síntese de norepinefrina difere bastante da síntese de acetilcolina. A ativação ou o bloqueio de receptores de células efetoras oferece flexibilidade máxima e seletividade do efeito possível com os fármacos disponíveis: os adrenoceptores são facilmente distinguidos dos colinoceptores. Além disso, subgrupos de receptores individuais com frequência são ativados ou bloqueados de modo seletivo, dentro de cada tipo principal. Alguns exemplos são dados no Quadro "Farmacologia do olho". Seletividade ainda maior pode ser alcançada no futuro usando-se fármacos com alvo em processos pós-receptor, como receptores para segundos mensageiros.

Os próximos quatro capítulos fornecem mais exemplos dessa diversidade útil de processos de controle autonômico.

Farmacologia do olho

O olho é um bom exemplo de um órgão com múltiplas funções autonômicas, controladas por vários receptores autonômicos. Como mostrado na Figura 6-9, a câmara anterior é o sítio de vários tecidos efetores autônomos. Esses tecidos incluem três músculos (músculos dilatador e constritor da pupila, na íris, e músculo ciliar) e o epitélio secretor do corpo ciliar.

A atividade nervosa parassimpática e colinomimética muscarínica medeia a contração do músculo constritor pupilar circular e do músculo ciliar. A contração do músculo constritor pupilar causa miose, uma redução do tamanho da pupila. A miose geralmente está presente em pacientes expostos a doses sistêmicas grandes, ou tópicas pequenas, de colinomiméticos, em especial organofosforados inibidores da colinesterase. A contração do músculo ciliar causa acomodação do foco para visão de perto. A contração acentuada do músculo ciliar, comum na intoxicação por inibidor da colinesterase, é chamada de *ciclospasmo*. A contração do músculo ciliar também coloca tensão sobre a rede trabecular, abrindo seus poros e facilitando a drenagem do humor aquoso para o canal de Schlemm. O aumento da drenagem reduz a pressão intraocular, resultado muito útil em pacientes com glaucoma. Todos esses efeitos são prevenidos ou revertidos por fármacos bloqueadores muscarínicos, como a atropina.

A contração das fibras orientadas radialmente do músculo dilatador da pupila na íris é mediada por α-adrenoceptores, o que resulta em midríase. Isso ocorre durante a descarga simpática e quando fármacos α-agonistas, como a fenilefrina, são colocados no saco conjuntival. A secreção de humor aquoso no epitélio ciliar é facilitada por β-adrenoceptores. O bloqueio desses receptores (com fármacos β-bloqueadores) reduz a atividade secretora e a pressão intraocular, constituindo outra terapia para o glaucoma.

booksmedicos.org

TABELA 6-5 Etapas na transmissão autonômica: efeitos de fármacos

Processo afetado	Exemplo de fármaco	Sítio	Ação
Propagação de potencial de ação	Anestésicos locais, tetrodotoxina,[1] saxitoxina[2]	Axônios nervosos	Bloqueiam canais de sódio com portão de voltagem; bloqueiam condução
Síntese do transmissor	Hemicolínios	Terminais nervosos colinérgicos: membrana	Bloqueiam a captação de colina e tornam mais lenta a síntese
	α-metiltirosina (metirosina)	Terminais nervosos adrenérgicos e medula suprarrenal: citoplasma	Inibe a tirosina hidroxilase e bloqueia a síntese de catecolaminas
Armazenamento do transmissor	Vesamicol	Terminais colinérgicos: VAT em vesículas	Impede a armazenagem, depleta
	Reserpina	Terminais adrenérgicos: VMAT em vesículas	Impede a armazenagem, depleta
Liberação do transmissor	Muitos[3]	Receptores da membrana do terminal nervoso	Modulam a liberação
	ω-conotoxina GVIA[4]	Canais de cálcio do terminal nervoso	Reduz a liberação de transmissor
	Toxina botulínica	Vesículas colinérgicas	Impede a liberação
	α-latrotoxina[5]	Vesículas colinérgicas e adrenérgicas	Causa liberação explosiva do transmissor
	Tiramina, anfetamina	Terminais nervosos adrenérgicos	Promovem liberação do transmissor
Recaptação do transmissor após liberação	Cocaína, antidepressivos tricíclicos, antidepressivos IRSN[6]	Terminais nervosos adrenérgicos, NET	Inibem a captação; aumentam efeito do transmissor sobre receptores pós-sinápticos
Ativação ou bloqueio do receptor	Norepinefrina	Receptores em junções adrenérgicas	Liga α-receptores; causa contração
	Fentolamina	Receptores em junções adrenérgicas	Liga α-receptores, impede ativação
	Isoproterenol	Receptores em junções adrenérgicas	Liga β-receptores; ativa adenililciclase
	Propranolol	Receptores em junções adrenérgicas	Liga β-receptores; impede ativação
	Nicotina	Receptores em junções colinérgicas nicotínicas (gânglios autônomos, placas terminais neuromusculares)	Liga receptores nicotínicos: abre canal iônico na membrana pós-sináptica
	Tubocurarina	Placas terminais neuromusculares	Impede ativação
	Betanecol	Receptores, células efetoras parassimpáticas (músculo liso, glândulas)	Liga e ativa receptores muscarínicos
	Atropina	Receptores, células efetoras parassimpáticas	Liga receptores muscarínicos; impede ativação
Inativação enzimática do transmissor	Neostigmina	Sinapses colinérgicas (acetilcolinesterase)	Inibe a enzima; prolonga e intensifica a ação do transmissor
	Tranilcipromina	Terminais nervosos adrenérgicos (monoaminoxidase)	Inibe a enzima; aumenta o *pool* de transmissores armazenados

[1]Toxina de peixes capazes de inflar o corpo (baiacu, etc.) e do tritão da Califórnia.

[2]Toxina de *Gonyaulax* (organismo da maré vermelha).

[3]Norepinefrina, dopamina, acetilcolina, angiotensina II, várias prostaglandinas, etc.

[4]Toxina de caramujos marinhos do gênero *Conus*.

[5]Veneno da aranha viúva negra.

[6]Inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina.

VAT, transportador associado a vesícula; VMAT, transportador de monoamina vesicular; NET, transportador de norepinefrina.

booksmedicos.org

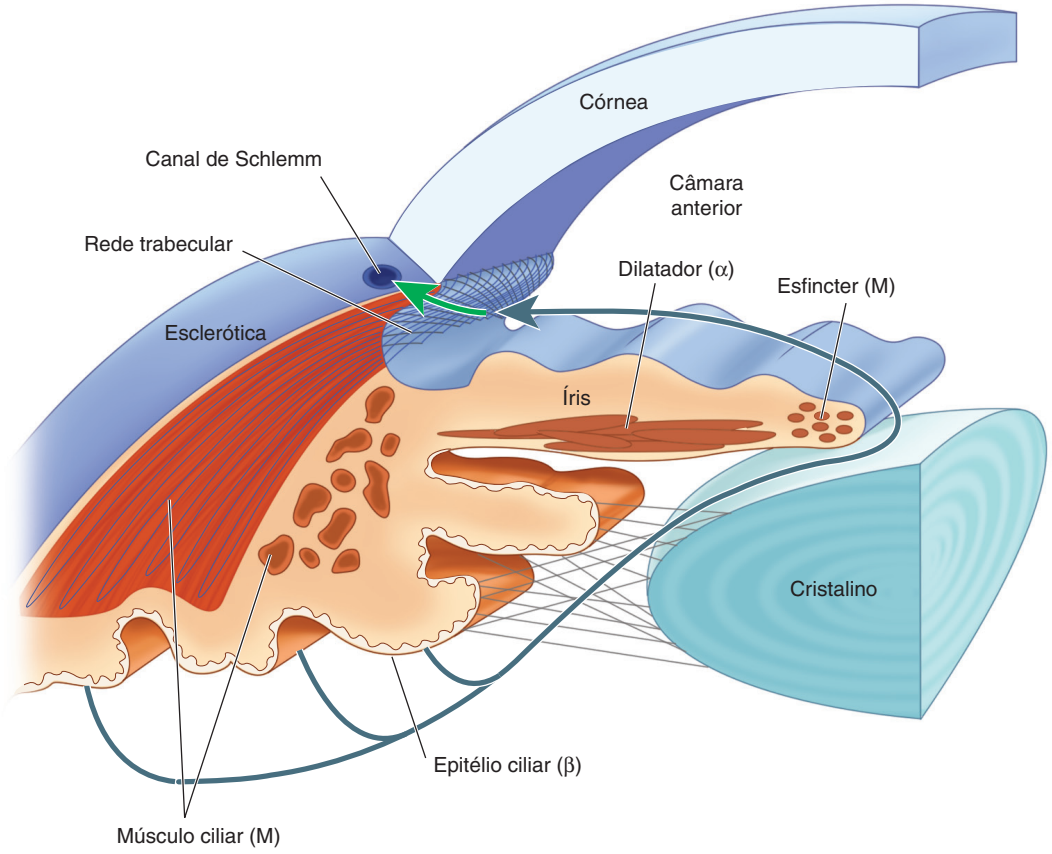


FIGURA 6-9 Estruturas da câmara anterior do olho. Os tecidos com funções autonômicas significativas e os receptores do SNA associados são mostrados neste diagrama esquemático. O humor aquoso é secretado pelo epitélio do corpo ciliar, flui para o espaço na frente da íris, flui pela rede trabecular e sai pelo canal de Schlemm (*seta*). O bloqueio dos β-adrenoceptores associados ao epitélio ciliar causa diminuição da secreção do humor aquoso. Vasos sanguíneos (não mostrados) da esclerótica também estão sob controle autonômico e influenciam a drenagem do humor aquoso.

REFERÊNCIAS

Andersson K-E: Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. Pharmacol Rev 2011;63:811.

Birdsall NJM: Class A GPCR heterodimers: Evidence from binding studies. Trends Pharmacol Sci 2010;31:499.

Broten TP et al: Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. Am J Physiol 1992;262:H1579.

Burnstock G: Non-synaptic transmission at autonomic neuroeffector junctions. Neurochem Int 2008;52:14.

Burnstock G: Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. Bioessays 2012;34:218.

Dulcis D et al: Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behaviour. Science 2013;340:449.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesthesia 2009;103:108.

Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle to drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1984;24:175.

Galligan JJ: Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil 2002;14:611.

Goldstein DS et al: Dysautonomias: Clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 2002;137:753.

Hills JM, Jessen KR: Transmission: γ-aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine. In: Burnstock G, Hoyle CHV (editors): *Autonomic Neuroeffector Mechanisms*. Harwood Academic, 1992.

Holzer P, Reichmann F, Farzi A: Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides 2012;46:261.

Johnston GR, Webster NR: Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. Br J Anaesthesiol 2009;102:453.

Langer SZ: Presynaptic receptors regulating transmitter release. Neurochem Int 2008;52:26.

Luther JA, Birren SJ: Neurotrophins and target interactions in the development and regulation of sympathetic neuron electrical and synaptic properties. Auton Neurosci 2009;151:46.

Magnon C: Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. Science 2013;341:1236361.

Mikoshiba K: IP3 receptor/Ca^{2+} channel: From discovery to new signaling concepts. J Neurochem 2007;102:1426.

Raj SR, Coffin ST: Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. Prog Cardiovasc Dis 2013;55:425.

Rizo J: Staging membrane fusion. Science 2012;337:1300. Shibasaki M, Crandall CG: Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. Front Biosci (Schol Ed) 2011;2:685.

Symposium: Gastrointestinal reviews. Curr Opin Pharmacol 2007;7:555.

Tobin G, Giglio D, Lundgren O: Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. J Physiol Pharmacol 2009;60:3.

Vanderlaan RD et al: Enhanced exercise performance and survival associated with evidence of autonomic reinnervation in pediatric heart transplant recipients. Am J Transplant 2012;12:2157.

Vernino S, Hopkins S, Wang Z: Autonomic ganglia, acetylcholine antibodies, and autoimmune gangliopathy. Auton Neurosci 2009;146:3.

Verrier RL, Tan A: Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. Heart Rhythm 2009;6 (Suppl 11):S68.

Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST: ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:439.

Whittaker VP: Some currently neglected aspects of cholinergic function. J Mol Neurosci 2010;40:7

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A metanfetamina é transportada para dentro de terminais nervosos adrenérgicos e causa liberação de estoques de norepinefrina. Assim, ela causa vasoconstrição dependente de dose além dos efeitos no sistema nervoso pelos quais ela é usada como droga de abuso. Ela também pode causar taquicardia, a depender da quantidade de norepinefrina liberada no coração, ou o alcançando na circulação. A hipertensão induzida por vasoconstrição normalmente causa bradicardia, mediada pelo nervo vago (ver Figura 6-7). Em um paciente com um transplante cardíaco, a inervação do coração pode ser completamente seccionada, de modo que os impulsos vagais não alcançam o marca-passo. Nesses pacientes, a frequência cardíaca permanece na frequência intrínseca do nodo sinoatrial, geralmente em torno de 100-110 bpm, na maioria das condições. Se o vasoconstritor também tem atividade β-agonista (como é o caso da norepinefrina), a frequência cardíaca pode aumentar ainda mais. A reinervação de corações transplantados leva meses a anos, e pode nunca ser completa.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 7

Fármacos ativadores de colinoceptores e inibidores da colinesterase

Achilles J. Pappano, PhD

ESTUDO DE CASO

No meio da tarde, um companheiro de trabalho leva JM, de 43 anos, ao departamento de emergência, porque ele encontra-se incapaz de continuar suas atividades na colheita de hortaliças. JM está trôpego e caminha apoiado pelo colega, tem dificuldade de falar e de deglutir, sua visão está turva e seus olhos estão cheios de lágrimas. Seu companheiro de trabalho informa que JM estava trabalhando em um campo que foi aspergido no início da manhã com um material com cheiro de enxofre. Cerca de 3 horas depois de começar seu trabalho, JM queixou-se de aperto no peito, que tornou difícil sua respiração, e pediu ajuda antes de ficar desorientado.

Qual seria o procedimento adequado para avaliar e tratar JM? O que deveria ser feito quanto a seu colega?

Os estimulantes de receptores da acetilcolina e inibidores da colinesterase compõem um grupo grande de fármacos que mimetizam a acetilcolina (agentes colinomiméticos) (Figura 7-1). Os estimulantes colinoceptores são classificados farmacologicamente por seu espectro de ação, conforme o tipo de receptor ativado – muscarínico ou nicotínico. Os colinomiméticos também são classificados por seu mecanismo de ação, porque alguns se ligam diretamente a (e ativam) colinoceptores, ao passo que outros agem de forma indireta por inibição da hidrólise de acetilcolina endógena.

ESPECTRO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Estudos iniciais do sistema nervoso parassimpático mostraram que o alcaloide **muscarina** simulava os efeitos da descarga nervosa parassimpática; isto é, os efeitos eram **parassimpatomiméticos**. A aplicação de muscarina a gânglios e a tecidos efetores autônomos (músculo liso, coração, glândulas exócrinas) mostrou que a ação parassimpatomimética do alcaloide ocorria por meio de uma atuação sobre receptores nas células efetoras, não naquelas dos gânglios. Os efeitos da própria acetilcolina e de outros fármacos colinomiméticos sobre as junções neuroefetoras autônomas são chamados de *efeitos parassimpatomiméticos*, e são mediados por **receptores muscarínicos**. Em contrapartida, baixas concentrações do alcaloide **nicotina** estimulavam gânglios autônomos e junções neuromusculares de músculos esqueléticos, mas não células efetoras autônomas. Os receptores ganglionares e de músculos esqueléticos foram, por isso, chamados de nicotínicos. Quando a acetilcolina foi identificada mais tarde como o transmissor fisiológico de receptores muscarínicos e de **receptores nicotínicos**, ambos foram reconhecidos como subtipos de colinoceptores.

Os colinoceptores são membros ou da família ligada à proteína G (muscarínicos), ou da de canal iônico (nicotínicos), com base em seus mecanismos de sinalização transmembrana. Os receptores muscarínicos contêm sete domínios transmembrana cuja terceira alça citoplasmática é acoplada a proteínas G que funcionam como transdutores (ver Figura 2-11). Esses receptores regulam a produção de segundos mensageiros intracelulares e modulam certos canais iônicos por meio de suas proteínas G. A seletividade de agonista é determinada pelos subtipos de receptores muscarínicos e proteínas G que estão presentes em uma determinada célula (Tabela 7-1). Quando expressos em células, receptores muscarínicos formam dímeros ou oligômeros que se pensa funcionarem no movimento do receptor entre o retículo endoplasmático e a membrana plasmática, e em sinalização. É concebível que ligantes de agonistas ou de antagonistas pudessem sinalizar pela troca da proporção de receptores monoméricos para oligoméricos. Receptores muscarínicos estão localizados nas membranas plasmáticas de células no sistema nervoso central e em gânglios autônomos (ver Figura 6-8), em órgãos inervados por nervos parassimpáticos, bem como em alguns tecidos que não são

booksmedicos.org

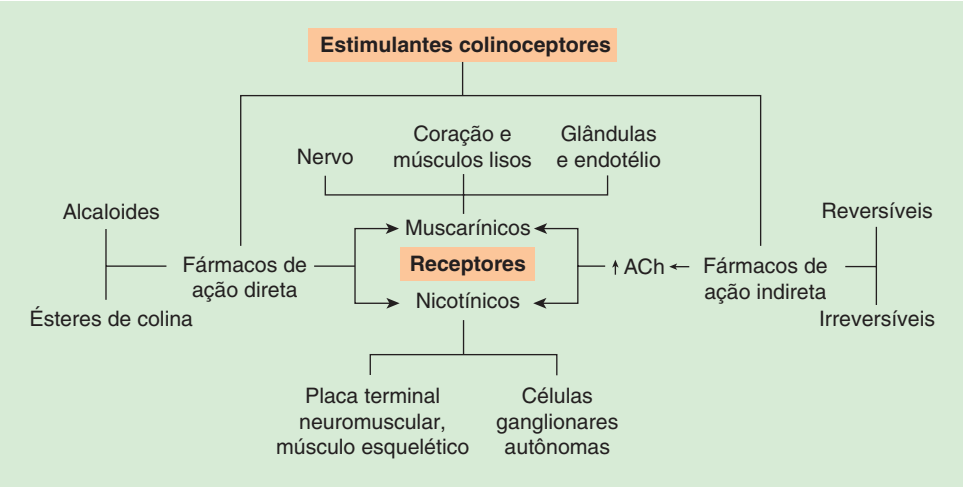


FIGURA 7-1 Grupos principais de fármacos ativadores de colinoceptores, receptores e tecidos-alvo. ACh, acetilcolina.

inervados por esses nervos, por exemplo, células endoteliais (Tabela 7-1), e naqueles tecidos inervados por nervos colinérgicos simpáticos pós-ganglionares.

Os receptores nicotínicos são parte de um polipeptídeo transmembrana cujas subunidades formam canais iônicos seletivos de cátions (ver Figura 2-9). Esses receptores estão localizados nas membranas plasmáticas de células pós-ganglionares em todos os gânglios autônomos, de músculos inervados por fibras motoras somáticas e de alguns neurônios do sistema nervoso central (ver Figura 6-1).

Em dose suficiente, estimulantes de colinoceptores não seletivos podem produzir alterações muito difusas e acentuadas na função de sistemas orgânicos, porque a acetilcolina tem múltiplos sítios de ação, onde inicia efeitos excitatórios e inibidores. Felizmente, estão disponíveis fármacos com algum grau de seletividade, de modo que com frequência efeitos desejados podem ser obtidos, enquanto se evita ou minimiza efeitos colaterais.

A seletividade de ação baseia-se em vários fatores. Alguns fármacos estimulam receptores muscarínicos ou nicotínicos seletivamente. Alguns agentes estimulam preferencialmente receptores nicotínicos em junções neuromusculares e têm efeito menor sobre receptores nicotínicos nos gânglios. A seletividade orgânica também pode ser obtida pelo uso de vias de administração apropriadas ("seletividade farmacocinética"). Por exemplo, estimulantes muscarínicos podem ser administrados

TABELA 7-1 Subtipos e características de colinoceptores

Tipo de receptor	Outros nomes	Localização	Aspectos estruturais	Mecanismo pós-receptor
M_1		Nervos	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
M_2	M_2 cardíaco	Coração, nervos, músculo liso	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de AMPc, ativação de canais de K^+
M_3		Glândulas, músculo liso, endotélio	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína, $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
M_4		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{i/o}$	Inibição da produção de AMPc
M_5		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína $G_{q/11}$	IP_3, cascata DAG
N_M	Tipo muscular, receptor de placa terminal	Junção neuromuscular do músculo esquelético	Pentâmero[1] $[(\alpha1)_2\beta1\delta\gamma)]$	Canal de despolarização de íons Na^+, K^+
N_N	Tipo neuronal, receptor ganglionar	SNC, corpo da célula pós-ganglionar, dendritos	Pentâmero[1] somente com subunidades α e β, p. ex., $(\alpha4)_2(\beta2)_3$ (SNC) ou $\alpha3\alpha5(\beta2)_3$ (gânglios)	Canal de despolarização de íons Na^+, K^+

[1]Estrutura pentamérica do órgão elétrico da raia-elétrica *Torpedo nobiliana* e musculatura fetal de mamíferos tem duas subunidades α1 e uma de cada de subunidades β1, δ, and γ. A estequiometria é indicada por subscritos, p. ex., $[(\alpha1)_2\,\beta1\,\delta\,\gamma]$. No músculo de adulto, a subunidade γ é substituída por uma subunidade ε. Há 12 receptores nicotínicos neuronais com 9 subunidades α (α2-α10) e 3 subunidades β (β2-β4). A composição de subunidades varia entre os diferentes tecidos dos mamíferos.

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

Dados de Millar NS: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Soc Trans 2003;31:869.

booksmedicos.org

topicamente sobre a superfície do olho para modificarem a função ocular, enquanto minimizam os efeitos sistêmicos.

MODO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Os agentes colinomiméticos de ação direta ligam-se a receptores muscarínicos ou nicotínicos e os ativam (Figura 7-1). Os agentes de ação indireta produzem seus efeitos primários por inibição da acetilcolinesterase, que faz a hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético (ver Figura 6-3). Ao inibir a acetilcolinesterase, os fármacos de ação indireta aumentam a concentração de acetilcolina endógena em fendas sinápticas e junções neuroefetoras. O excesso de acetilcolina, por sua vez, estimula os colinoceptores a evocar respostas aumentadas. Esses fármacos agem primariamente onde a acetilcolina é liberada fisiologicamente e, assim, são *amplificadores* da acetilcolina endógena.

Alguns inibidores da colinesterase também inibem a butirilcolinesterase (pseudocolinesterase). Entretanto, a inibição da butirilcolinesterase tem uma função pouco relevante na ação de fármacos colinomiméticos de ação indireta, porque essa enzima não é importante na terminação fisiológica da ação da acetilcolina sináptica. Alguns inibidores quaternários da colinesterase também têm uma ação direta modesta, como a neostigmina, que ativa colinoceptores nicotínicos neuromusculares diretamente, além de bloquear a colinesterase.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ESTIMULANTES DE AÇÃO DIRETA DE COLINOCEPTORES

Os fármacos colinomiméticos de ação direta são divididos com base na estrutura química em ésteres de colina (inclusive acetilcolina) e alcaloides (como muscarina e nicotina). Muitos desses fármacos têm efeitos sobre ambos os receptores; a acetilcolina é típica. Alguns deles são altamente seletivos tanto para o receptor muscarínico quanto para o nicotínico. Entretanto, nenhum desses fármacos clinicamente úteis é seletivo quanto a subtipos de receptor em qualquer das duas classes.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

Quatro ésteres de colina importantes têm sido muito estudados, como mostrado na Figura 7-2. Seu grupo amônio quaternário com carga permanente os torna relativamente insolúveis em lipídeos. Têm sido identificados muitos fármacos colinomiméticos, naturais e sintéticos, que não são ésteres da colina; uns poucos deles são mostrados na Figura 7-3. O receptor muscarínico é fortemente estéreo seletivo: o *(S)*-betanecol é quase 1.000 vezes mais potente que o *(R)*-betanecol.

B. Absorção, distribuição e metabolismo

Os ésteres de colina são pouco absorvidos e mal distribuídos no sistema nervoso central, porque são hidrofílicos. Embora todos sejam hidrolisados no trato gastrintestinal (e menos ativos pela via oral), diferem bastante em sua suscetibilidade à hidrólise pela colinesterase. A acetilcolina é hidrolisada com bastante rapidez (ver Capítulo 6); grandes quantidades devem ser infundidas por via intravenosa para se obter concentrações suficientes à produção de efeitos detectáveis. Uma grande injeção intravenosa em bolo tem um efeito curto, geralmente 5 a 20 segundos, ao passo que injeções intramusculares e subcutâneas produzem apenas efeitos locais. A metacolina é mais resistente à hidrólise, e os ésteres de ácido carbâmico, carbacol e betanecol, são ainda mais resistentes à hidrólise pela colinesterase e têm durações de ação correspondentemente mais longas. O grupo β-metila (metacolina, betanecol) reduz a potência desses fármacos em receptores nicotínicos (Tabela 7-2).

Os alcaloides colinomiméticos naturais terciários (pilocarpina, nicotina, lobelina; Figura 7-3) são bem absorvidos na maioria dos sítios de administração. A nicotina, um líquido, é lipossolúvel o suficiente para sua absorção pela pele. A muscarina, uma amina quaternária, é menos absorvida no trato gastrintestinal do que as aminas terciárias, porém, não obstante, é tóxica quando ingerida – por exemplo, em certos cogumelos – e penetra até mesmo no cérebro. A lobelina é um derivado vegetal semelhante à nicotina. Essas aminas são excretadas sobretudo pelos rins. A acidificação da urina acelera a depuração das aminas terciárias (ver Capítulo 1).

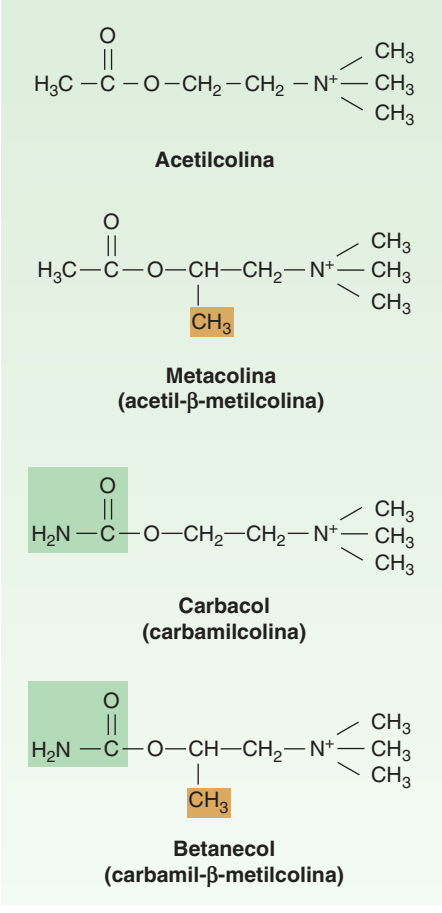


FIGURA 7-2 Estruturas moleculares de quatro ésteres de colina. Acetilcolina e metacolina são ésteres de ácido acético da colina e β-metilcolina, respectivamente. Carbacol e betanecol são ésteres do ácido carbâmico dos mesmos alcoóis.

booksmedicos.org

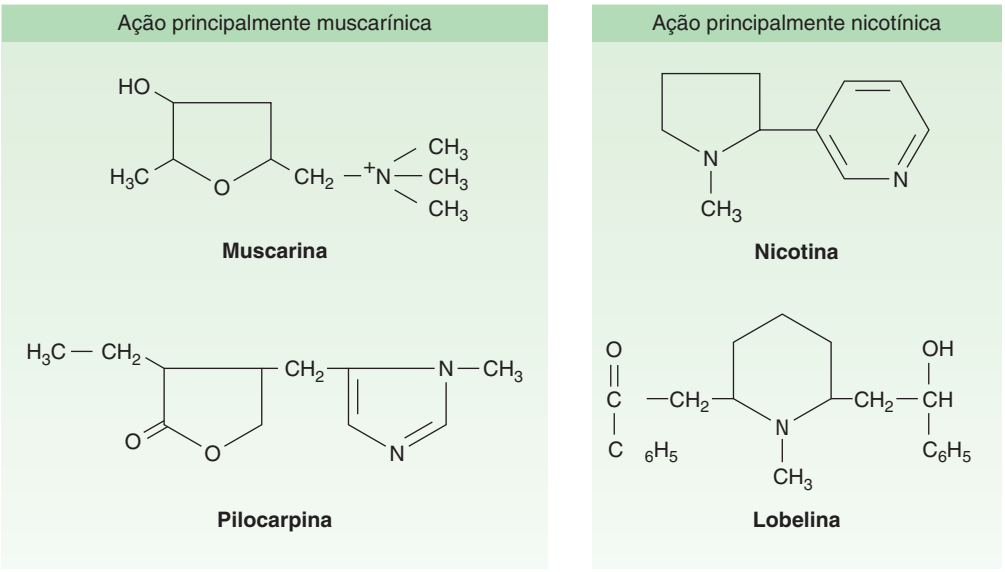


FIGURA 7-3 Estruturas de alguns alcaloides colinomiméticos.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A ativação do sistema nervoso parassimpático modifica a função orgânica por dois mecanismos principais. No primeiro, a acetilcolina liberada dos nervos parassimpáticos ativa receptores muscarínicos em células efetoras para alterar a função orgânica diretamente. No segundo, a acetilcolina liberada de nervos parassimpáticos interage com receptores muscarínicos em terminais nervosos a fim de inibir a liberação de seu neurotransmissor. Por esse mecanismo, a liberação de acetilcolina e agonistas muscarínicos circulantes altera de forma indireta a função orgânica, modulando os efeitos dos sistemas nervosos parassimpático e simpático e, talvez, dos sistemas não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC).

Como indicado no Capítulo 6, subtipos de receptor muscarínico têm sido caracterizados por estudos de ligação e clonados. Vários eventos celulares ocorrem quando receptores muscarínicos são ativados, um ou mais dos quais podem servir como segundos mensageiros para ativação muscarínica. Todos os receptores muscarínicos parecem do tipo acoplado à proteína G (ver Capítulo 2 e Tabela 7-1). A ligação de agonista muscarínico a receptores M_1, M_3 e M_5 ativa a cascata de trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). Algumas evidências implicam DAG na abertura de canais de cálcio de músculo liso; o IP_3 libera cálcio dos retículos endoplasmático e sarcoplasmático. Os agonistas muscarínicos também aumentam as concentrações celulares de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

TABELA 7-2 Propriedades de ésteres de colina

Éster de colina	Suscetibilidade à colinesterase	Ação muscarínica	Ação nicotínica
Cloreto de acetilcolina	++++	+++	+++
Cloreto de metacolina	+	++++	Nenhuma
Cloreto de carbacol	Irrisória	++	+++
Cloreto de betanecol	Irrisória	++	Nenhuma

A ativação de receptores muscarínicos também aumenta o fluxo de potássio através das membranas celulares cardíacas (Figura 7-4A) e o diminui nas células ganglionares e de músculos lisos. Esse efeito é mediado pela ligação de uma subunidade βγ de proteína G ativada diretamente ao canal. Por fim, a ativação de receptores muscarínicos M_2 e M_4 inibe a atividade de adenililciclase em tecidos (p. ex., coração, intestino). Além disso, agonistas muscarínicos atenuam a ativação de adenililciclase e modulam o aumento de níveis de AMPc induzido por hormônios, como as catecolaminas. Esses efeitos muscarínicos sobre a geração de AMPc reduzem a resposta fisiológica do órgão a hormônios estimuladores.

O mecanismo da ativação de receptor nicotínico tem sido estudado em detalhes, obtendo vantagem de três fatores: (1) o receptor está presente em concentração muito alta nas membranas dos órgãos elétricos do peixe elétrico; (2) a α-bungarotoxina, um componente de certos venenos de cobras, liga-se com firmeza aos receptores e é rotulada de imediato como um marcador de procedimentos de isolamento; e (3) a ativação do receptor resulta em alterações elétricas e iônicas facilmente mensuráveis nas células envolvidas. O receptor nicotínico em tecidos musculares é um pentâmero de quatro tipos de subunidades de glicoproteína (um monômero ocorre duas vezes), com peso molecular total de cerca de 250.000 (Figura 7-4B). O receptor nicotínico neuronal consiste apenas em subunidades α e β (Tabela 7-1). Cada subunidade tem quatro segmentos transmembrana. O receptor nicotínico tem dois sítios de ligação de agonistas nas interfaces formadas pelas duas subunidades α e duas subunidades adjacentes (β, γ ou ε). A ligação de agonista aos sítios receptores causa uma alteração de conformação na proteína (abertura de canal) que permite que íons de sódio e potássio se difundam com rapidez para baixo de seus gradientes de concentração (íons de cálcio também podem transportar carga através do canal iônico do receptor nicotínico). A ligação de uma molécula de agonista a um dos dois sítios receptores aumenta apenas modestamente a probabilidade de abertura de canal; a ligação simultânea de agonista a ambos os sítios receptores aumenta bastante a probabilidade de abertura. A ativação de receptor nicotínico causa despolarização da célula nervosa ou da membrana da placa terminal neuromuscular.

booksmedicos.org

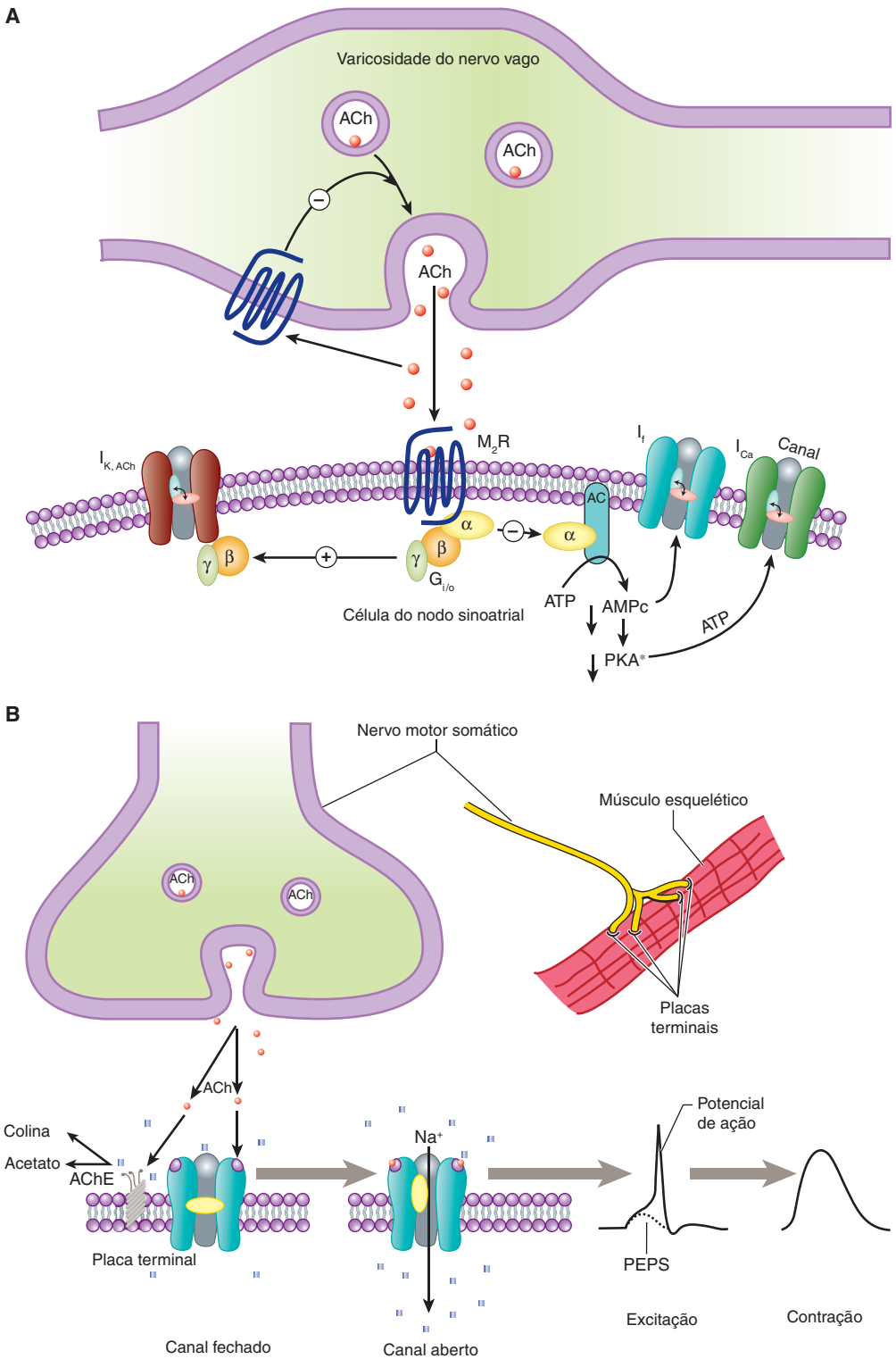


FIGURA 7-4 Sinalização muscarínica e nicotínica. **A.** Transmissão muscarínica ao nodo sinoatrial no coração. A acetilcolina (ACh) liberada de uma varicosidade de um axônio colinérgico pós-ganglionar interage com um receptor muscarínico (M_2R) de célula do nodo sinoatrial ligado via $G_{i/o}$ à abertura de canal de K^+, que causa hiperpolarização, e à inibição da síntese de AMPc. O AMPc reduzido desvia a abertura dependente de voltagem de canais marca-passo (I_f) para potenciais mais negativos, e reduz a fosforilação e disponibilidade de canais de Ca^{2+} (I_{Ca}) tipo L. A ACh liberada também age sobre o receptor muscarínico axônico (autorreceptor; ver Figura 6-3) para causar inibição da liberação de ACh (autoinibição). **B.** Transmissão nicotínica na junção neuromuscular esquelética. A ACh liberada do terminal nervoso motor interage com subunidades do receptor nicotínico pentâmero para abri-lo, possibilitando que o influxo de Na^+ produza um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). O PEPS despolariza a membrana muscular, gerando um potencial de ação e desencadeando a contração. A acetilcolinesterase (AChE) na matriz extracelular hidrolisa ACh. PKA, proteína-cinase A; ATP, trifosfato de adenosina.

booksmedicos.org

No músculo esquelético, a despolarização inicia um potencial de ação que se propaga através da membrana muscular e causa contração (Figura 7-4B).

A ocupação prolongada do receptor nicotínico por agonista encerra a resposta efetora; isto é, o neurônio pós-ganglionar deixa de disparar (efeito ganglionar), e a célula muscular esquelética relaxa (efeito de placa terminal neuromuscular). Além disso, a presença contínua do agonista nicotínico impede a recuperação elétrica da membrana pós-juncional. Assim, um estado de "bloqueio despolarizante" ocorre de início durante a ocupação persistente do receptor pelo agonista. A ocupação contínua pelo agonista está associada ao retorno da voltagem da membrana ao nível de repouso. O receptor se torna dessensibilizado ao agonista, e esse estado é refratário à reversão por outros agonistas. Como descrito no Capítulo 27, esse efeito pode ser explorado para produzir paralisia muscular.

B. Efeitos em sistemas orgânicos

A maioria dos efeitos diretos sobre sistemas orgânicos dos estimulantes colinoceptores muscarínicos é facilmente prevista a partir do conhecimento dos efeitos da estimulação de nervos parassimpáticos (ver Tabela 6-3). Os efeitos de um agente típico, como a acetilcolina, estão listados na Tabela 7-3. Os efeitos de agonistas nicotínicos assemelham-se de modo previsível pelo conhecimento da fisiologia dos gânglios autônomos e da placa terminal motora do músculo esquelético.

1. ***Olho*** – Agonistas muscarínicos instilados no saco conjuntival causam contração do esfíncter muscular liso da íris (resultando em miose) e do músculo ciliar (resultando em acomodação). Em consequência, a íris é puxada para fora do ângulo da câmara anterior, e a rede trabecular na base do músculo ciliar é aberta. Ambos os efeitos facilitam o efluxo de humor aquoso para o canal de Schlemm, que drena a câmara anterior.
2. ***Sistema cardiovascular*** – Os efeitos cardiovasculares primários dos agonistas muscarínicos são a redução da resistência vascular periférica e alterações na frequência cardíaca. Os efeitos diretos listados na Tabela 7-3 são modificados por reflexos homeostáticos importantes, conforme descrito no Capítulo 6 e ilustrado na Figura 6-7. Infusões intravenosas de doses minimamente efetivas de acetilcolina em seres humanos (p. ex., 20-50 mcg/min) causam vasodilatação, resultando em redução da pressão sanguínea, muitas vezes acompanhada por aumento reflexo da frequência cardíaca. Doses maiores de acetilcolina produzem bradicardia e diminuem a velocidade de condução do nodo atrioventricular, além de hipotensão.

   As ações cardíacas diretas de estimulantes muscarínicos incluem as seguintes: (1) aumento de uma corrente de potássio ($I_{K(ACh)}$) nas células dos nodos sinoatrial e atrioventricular, nas células de Purkinje e nas células musculares atriais e ventriculares; (2) diminuição da corrente lenta de cálcio (I_{Ca}) para dentro nas células do coração; e (3) redução da corrente ativada por hiperpolarização (I_f) que é subjacente à despolarização diastólica (Figura 7-4A). Todas essas ações são mediadas por receptores M_2 e contribuem para a lentificação da frequência do marca-passo. Os efeitos (1) e (2) causam hiperpolarização, reduzem a duração do potencial de ação e diminuem a contratilidade de células atriais e ventriculares. Previsivelmente, o nocaute de receptores M_2 elimina os efeitos bradicárdicos da estimulação vagal e cronotrópico negativo do carbacol sobre a frequência sinoatrial.

TABELA 7-3 Efeitos de estimulantes colinoceptores de ação direta*

Órgão	Resposta
Olhos	
Esfíncter muscular da íris	Contração (miose)
Músculo ciliar	Contração para visão para perto
Coração	
Nodo sinoatrial	Diminuição da frequência (cronotropismo negativo)
Átrios	Diminuição da força contrátil (inotropismo negativo). Diminuição do período refratário
Nodo atrioventricular	Diminuição da velocidade de condução (dromotropismo negativo). Aumento do período refratário
Ventrículos	Pequena diminuição da força contrátil
Vasos sanguíneos	
Artérias, veias	Dilatação (via EDRF). Constrição (efeito direto de dose alta)
Pulmão	
Músculos brônquicos	Contração (broncoconstrição)
Glândulas brônquicas	Estimulação
Trato gastrintestinal	
Motilidade	Aumento
Esfíncteres	Relaxamento
Secreção	Estimulação
Bexiga urinária	
Detrusor	Contração
Trígono e esfíncter	Relaxamento
Glândulas	
Sudoríparas, salivares, lacrimais, nasofaríngeas	Secreção

EDRF, fator relaxante derivado do endotélio.

*Somente os efeitos diretos estão indicados; as respostas homeostáticas a essas ações diretas podem ser importantes (ver texto).

A lentificação direta da frequência sinoatrial e da condução atrioventricular produzida por agonistas muscarínicos em geral é oposta por descarga simpática reflexa, provocada pela diminuição da pressão sanguínea (ver Figura 6-7). A interação simpático-parassimpático resultante é complexa, porque a modulação muscarínica de influências do simpático ocorre por inibição da liberação de norepinefrina e por efeitos celulares pós-juncionais. Receptores muscarínicos presentes em terminais nervosos parassimpáticos pós-ganglionares permitem que a acetilcolina liberada pelos neurônios iniba sua própria secreção. Os receptores muscarínicos neuronais não precisam ser do mesmo subtipo encontrado nas células efetoras. Portanto, o efeito líquido sobre a frequência cardíaca depende das concentrações locais do agonista no coração e nos vasos, e do nível da capacidade de responsividade reflexa.

booksmedicos.org

A inervação parassimpática dos ventrículos é bem menos extensa do que a dos átrios; a ativação de receptores muscarínicos ventriculares causa muito menos efeito fisiológico do que o visto nos átrios. Entretanto, os efeitos de agonistas muscarínicos sobre a função ventricular são evidentes durante a estimulação nervosa simpática, por causa da modulação muscarínica de efeitos simpáticos ("antagonismo acentuado").

No organismo intacto, a injeção intravascular de agonistas muscarínicos produz vasodilatação acentuada. Contudo, estudos iniciais de vasos sanguíneos isolados mostravam, com frequência, uma resposta contrátil a esses agentes. Sabe-se que a vasodilatação induzida por acetilcolina surge a partir da ativação de receptores M_3 e requer a presença de endotélio intacto (Figura 7-5). Os agonistas muscarínicos liberam fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), identificado como óxido nítrico (NO), a partir de células endoteliais. O NO se difunde aos músculos lisos vasculares adjacentes, onde ativa a guanililciclase e aumenta o GMPc, resultando em relaxamento (ver Figura 12-2). Vasos isolados preparados com o endotélio preservado reproduzem consistentemente a vasodilatação vista no organismo intacto. O efeito relaxante da acetilcolina foi máximo em 3×10^{-7} M (Figura 7-5). Esse efeito foi eliminado na ausência de endotélio, e a acetilcolina, em concentrações maiores do que 10^{-7} M, causou então contração. Isso resulta de um efeito direto da acetilcolina sobre a musculatura lisa vascular, no qual a ativação de receptores M_3 estimula a produção de IP_3 e libera cálcio intracelular.

Os nervos parassimpáticos podem regular o tônus arteriolar em leitos vasculares de órgãos viscerais torácicos e abdominais. A acetilcolina liberada de nervos parassimpáticos pós-ganglionares relaxa a musculatura lisa arteriolar coronariana por meio da via NO/GMPc em seres humanos, como já descrito. A lesão endotelial, como ocorre na aterosclerose, elimina essa ação, e a acetilcolina é então capaz de contrair os músculos lisos arteriais e produzir vasoconstrição. A estimulação de nervos parassimpáticos também causa vasodilatação de vasos sanguíneos cerebrais; entretanto, o efeito tende a aparecer como resultado de liberação de NO ou de neurônios NANC (nitrérgicos), ou como um cotransmissor de nervos colinérgicos. As contribuições relativas de neurônios colinérgicos e NANC aos efeitos vasculares da estimulação de nervos parassimpáticos não são conhecidas na maioria das vísceras. O músculo esquelético recebe nervos vasodilatadores colinérgicos simpáticos, mas o ponto de vista de que a acetilcolina causa vasodilatação nesse leito vascular não tem sido verificado experimentalmente. O NO, em vez da acetilcolina, pode ser liberado por esses neurônios. Contudo, esse leito vascular responde a ésteres de colina exógenos, por causa da presença de receptores M_3 em células endoteliais e de músculos lisos.

Os efeitos cardiovasculares de todos os ésteres de colina são similares aos da acetilcolina – a diferença principal é sua potência e duração de ação. Por causa da resistência de metacolina, carbacol e betanecol à acetilcolinesterase, doses mais baixas administradas por via intravenosa são suficientes para a produção de efeitos semelhantes aos da acetilcolina, e a duração de ação desses ésteres sintéticos de colina é mais longa. Os efeitos cardiovasculares da maioria dos alcaloides naturais colinomiméticos e dos análogos sintéticos são também, de modo geral, similares aos da acetilcolina.

A pilocarpina é uma exceção interessante a essa declaração. Se administrada por via intravenosa (um exercício experimental), pode produzir hipertensão depois de uma breve resposta hipotensiva inicial. O efeito hipertensivo de duração mais longa pode ser rastreado à descarga simpática ganglionar causada pela ativação de receptores M_1 de membrana celular pós-ganglionar, que fecha canais de K^+ e provoca potenciais excitatórios pós-sinápticos (despolarizantes) lentos. Esse efeito, como o efeito hipotensivo, pode ser bloqueado pela atropina, um fármaco antimuscarínico.

3. ***Sistema respiratório*** – Estimulantes muscarínicos contraem os músculos lisos da árvore brônquica. Além disso, as glândulas da mucosa traqueobrônquica são estimuladas para secretar. Essa combinação de efeitos pode causar sintomas ocasionais, sobretudo em indivíduos com asma. A broncoconstrição causada por agonistas muscarínicos é eliminada em animais nos quais o receptor M_3 tenha sofrido mutação.
4. ***Trato gastrintestinal*** – A administração de agonistas muscarínicos, como na estimulação do sistema nervoso parassimpático, aumenta a atividade secretora e a motora do intestino. As glândulas salivares e gástricas são bastante

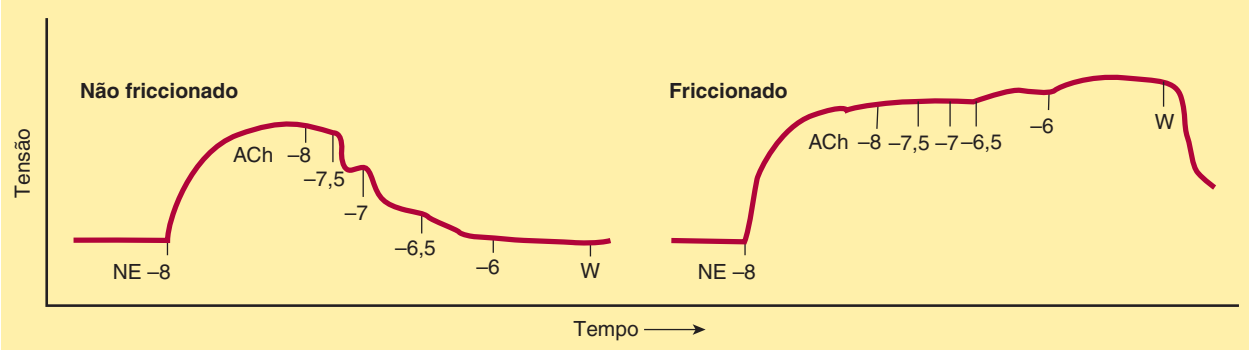


FIGURA 7-5 A ativação de receptores muscarínicos da célula endotelial pela acetilcolina (ACh) libera fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico), que causa relaxamento de músculos lisos pré-contraídos por norepinefrina, 10^{-8} M. A remoção do endotélio por fricção elimina o efeito relaxante e revela a contração causada por ação direta da ACh sobre os músculos lisos vasculares. (NE, norepinefrina [noradrenalina]; W, *wash* [lavado]. Os números indicam a concentração molar log aplicada no tempo indicado.) (Adaptada, com permissão, de Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373. Copyright 1980 Macmillan Publishers Ltd.)

booksmedicos.org

estimuladas; o pâncreas e as glândulas do intestino delgado são menos estimulados. A atividade peristáltica é aumentada por todo o intestino, e a maioria dos esfincteres é relaxada. O estímulo de contração nesse sistema orgânico envolve a despolarização da membrana celular dos músculos lisos e o aumento do influxo de cálcio. Os agonistas muscarínicos não causam contração do íleo em camundongos mutantes com falta de receptores M_2 e M_3. O receptor M_3 é necessário para a ativação direta da contração de músculos lisos, ao passo que o receptor M_2 reduz a formação de AMPc e o relaxamento causado por fármacos simpatomiméticos.

5. ***Trato geniturinário*** – Os agonistas muscarínicos estimulam o músculo detrusor e relaxam o trígono e os músculos esfincterianos da bexiga, assim promovendo a micção. A função dos receptores M_2 e M_3 na bexiga parece ser a mesma da musculatura lisa intestinal. O útero humano não é muito sensível a agonistas muscarínicos.
6. ***Miscelânea de glândulas secretoras*** – Os agonistas muscarínicos estimulam a secreção de glândulas termorreguladoras sudoríparas, lacrimais e nasofaríngeas.
7. ***Sistema nervoso central*** – O sistema nervoso central contém receptores muscarínicos nicotínicos, sendo o cérebro relativamente mais rico em sítios muscarínicos, e a medula espinal, em sítios nicotínicos. As funções fisiológicas desses receptores são abordadas no Capítulo 21.

   Todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos foram detectados no sistema nervoso central. As funções de M_1 a M_3 têm sido analisadas por meio de experimentos em camundongos nocaute. O subtipo M_1 é ricamente expresso em áreas do cérebro envolvidas na cognição. O nocaute de receptores M_1 foi associado a prejuízo da plasticidade neuronal no prosencéfalo, e a pilocarpina não induziu convulsões em camundongos mutantes M_1. Não havia efeitos no sistema nervoso central do agonista muscarínico sintético oxotremorina (tremores, hipotermia e antinocicepção) em camundongos com mutações homozigóticas de receptores M_2. Animais sem receptores M_3, principalmente aqueles do hipotálamo, têm apetite reduzido e massa de gordura corporal diminuída.

   Apesar da proporção menor de receptores nicotínicos em relação aos muscarínicos, a nicotina e a lobelina (Figura 7-3) têm efeitos importantes sobre o tronco cerebral e córtex. A ativação de receptores nicotínicos ocorre em relação aos pré-sinápticos e pós-sinápticos. Os receptores nicotínicos pré-sinápticos permitem que acetilcolina e nicotina regulem a liberação de vários neurotransmissores (glutamato, serotonina, ácido γ-aminobutírico [GABA], dopamina e norepinefrina). A acetilcolina regula a liberação de norepinefrina, por meio de receptores nicotínicos α3β4 no hipocampo e inibe a liberação de acetilcolina por neurônios no hipocampo e no córtex. O oligômero α4β2 é o receptor nicotínico mais abundante no cérebro. A exposição crônica à nicotina tem um duplo efeito nos receptores nicotínicos: ativação (despolarização) seguida por dessensibilização. O primeiro efeito está associado à maior liberação de dopamina no sistema mesolímbico. Acredita-se que esse efeito contribui para a leve ação de alerta e propriedade aditiva da nicotina absorvida do tabaco. Quando as subunidades β2 são suprimidas em experimentos de reconstituição, a ligação de nicotina é reduzida, bem como a liberação de dopamina. A dessensibilização posterior do receptor nicotínico é acompanhada por aumento da ligação com agonista de alta afinidade e de uma regulação para cima dos sítios nicotínicos de ligação, em especial daqueles do oligômero α4β2. A dessensibilização mantida pode contribuir para os benefícios da terapia de reposição de nicotina, em esquemas para cessação do fumo. Em altas concentrações, a nicotina induz tremores, vômitos e estimulação do centro respiratório. Em níveis ainda mais altos, causa convulsões, que podem terminar em coma fatal. Os efeitos letais sobre o sistema nervoso central e o fato de que a nicotina é absorvida de maneira imediata formam a base para o uso da nicotina e derivados (neonicotinoides) como inseticidas.

   O subtipo α7 de receptores nicotínicos (α7 nAChR) é detectado nos sistemas nervosos central e periférico, onde pode funcionar na cognição e percepção da dor. Esse subtipo de receptor nicotínico é um pentâmero homomérico $(α7)_5$ tendo 5 sítios de ligação de agonista nas interfaces das subunidades. Moduladores alostéricos positivos (ver Capítulo 1) do receptor α7 estão sendo desenvolvidos com vistas a melhorar a função cognitiva no tratamento da esquizofrenia.

   A presença de α7 nAChR em células não neuronais do sistema imune tem sido sugerida como uma base de ações anti-inflamatórias. Acetilcolina, nicotina, ou estimulação vagal reduzem a liberação de citocinas inflamatórias, por meio de α7 nAChR em macrófagos e outras células produtoras de citocinas. Em voluntários humanos, a nicotina transdérmica reduziu marcadores de inflamação causada por lipossacarídeo. A via anti-inflamatória colinérgica tem ganho suporte a partir desses dados.
8. ***Sistema nervoso periférico*** – Os gânglios autônomos são sítios importantes de ação sináptica nicotínica. Os agentes nicotínicos mostrados na Figura 7-3 causam ativação acentuada desses receptores nicotínicos e iniciam potenciais de ação em neurônios pós-ganglionares (ver Figura 6-8). A nicotina em si tem uma afinidade maior com receptores nicotínicos neuronais do que com receptores nicotínicos de músculos esqueléticos. O subtipo α3 é encontrado em gânglios autônomos e é responsável por transmissão excitatória rápida. As subunidades β2 e β4 geralmente estão presentes com a subunidade α3 em gânglios parassimpáticos e simpáticos. A deleção da subunidade α3 ou das subunidades β2 e β4 causa disfunção autonômica disseminada e bloqueia a ação da nicotina em animais experimentais. Seres humanos com deficiência de subunidades α3 são afligidos por desenvolvimento inadequado da bexiga urinária, microcólon, síndrome de hipoperistaltismo intestinal; incontinência urinária, distensão vesical e midríase também ocorrem.

   A ação da nicotina é a mesma, tanto em gânglios parassimpáticos como simpáticos. Portanto, a resposta inicial com frequência se assemelha a uma descarga simultânea de ambos os sistemas nervosos, parassimpático e simpático. No caso do sistema cardiovascular, os efeitos da nicotina são principalmente simpatomiméticos. Hipertensão acentuada é produzida pela injeção parenteral de nicotina; taquicardia simpática pode se alternar com uma bradicardia mediada por descarga vagal. Nos tratos gastrintestinal e urinário, os efeitos são bastante parassimpatomiméticos: náuseas, vômitos, diarreia e eliminação de urina são comuns. A exposição prolongada pode resultar em bloqueio despolarizante dos gânglios.

   Receptores nicotínicos neuronais estão presentes em terminações nervosas sensoriais – principalmente nervos aferentes em artérias coronárias e nos corpos carotídeo e

booksmedicos.org

aórtico, assim como nas células glômicas dos últimos. A ativação desses receptores por estimulantes nicotínicos e de receptores muscarínicos em células glômicas por estimulantes muscarínicos provoca respostas medulares complexas, inclusive alterações respiratórias e descarga vagal.

9. ***Junção neuromuscular*** – Os receptores nicotínicos no aparelho da placa terminal neuromuscular são semelhantes, mas não idênticos, aos receptores nos gânglios autônomos (Tabela 7-1). Ambos os tipos respondem a acetilcolina e a nicotina. (Contudo, como observado no Capítulo 8, os receptores para fármacos bloqueadores nicotínicos diferem em suas exigências estruturais.) Quando um agonista nicotínico é aplicado diretamente (por iontoforese ou injeção intra-arterial), resulta uma despolarização imediata da placa terminal, causada pelo aumento da permeabilidade a íons de sódio e de potássio (Figura 7-4). A resposta contrátil varia desde fasciculações desorganizadas de unidades motoras independentes a uma contração forte de todo o músculo, conforme a sincronia da despolarização das placas terminais pelo músculo. Os agentes nicotínicos despolarizantes não hidrolisados com rapidez (como a própria nicotina) causam desenvolvimento rápido de bloqueio por despolarização; o bloqueio de transmissão persiste mesmo quando a membrana se repolariza (discutido nos Capítulos 8 e 27). Essa última fase de bloqueio manifesta-se como paralisia flácida, no caso de músculos esqueléticos.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO INDIRETA

As ações da acetilcolina liberada de nervos motores autônomos e somáticos são terminadas pela hidrólise enzimática da molécula. A hidrólise é realizada pela ação da acetilcolinesterase, que está presente em altas concentrações nas sinapses colinérgicas. Os colinomiméticos de ação indireta têm seu efeito primário no sítio ativo dessa enzima, embora alguns também apresentem ações diretas em receptores nicotínicos. As diferenças principais entre membros do grupo são químicas e farmacocinéticas – suas propriedades farmacodinâmicas são quase idênticas.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

Há três grupos químicos de inibidores da colinesterase: (1) alcoóis simples que contêm um grupo de amônio quaternário (p. ex., edrofônio); (2) ésteres de ácido carbâmico de álcoois que contêm grupos de amônio quaternário ou terciário (carbamatos, p. ex., neostigmina); e (3) derivados orgânicos do ácido fosfórico (organofosforados, p. ex., ecotiofato). Exemplos dos primeiros dois grupos são mostrados na Figura 7-6. Edrofônio, neostigmina e piridostigmina são agentes sintéticos de amônio quaternário usados em medicina. A fisostigmina (eserina) é uma amina terciária de ocorrência natural com maior solubilidade lipídica, também usada em terapêutica. A carbarila é típica de um grande grupo de inseticidas carbamatos por sua alta solubilidade lipídica, de modo que a absorção no inseto e a distribuição ao sistema nervoso central são muito rápidas.

Alguns poucos dos estimados 50 mil organofosforados são mostrados na Figura 7-7. Muitos dos organofosforados (o ecotiofato é uma exceção) são líquidos altamente solúveis em lipídeos. O ecotiofato, um derivado da tiocolina, tem valor clínico porque retém a duração muito longa de outros organofosforados, mas é mais estável em solução aquosa. O sarin é um "gás nervoso" extremamente potente. A paration e a malationa são profármacos de tiofosfatos (fosfatos contendo enxofre) inativas; são convertidas aos derivados fosfatos em animais e plantas e usadas como inseticidas.

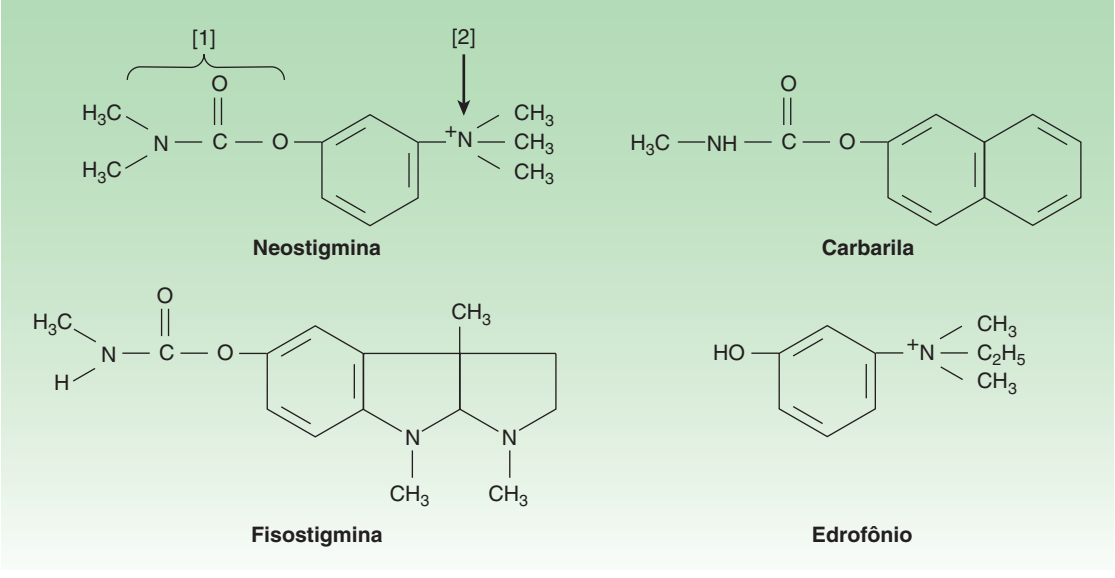


FIGURA 7-6 Inibidores da colinesterase. A neostigmina exemplifica o éster típico composto de ácido carbâmico [1] e um fenol portando um grupo de amônio quaternário [2]. A fisostigmina, um carbamato de ocorrência natural, é uma amina terciária. O edrofônio não é um éster, mas se liga ao sítio ativo da enzima. A carbarila é usada como inseticida.

booksmedicos.org

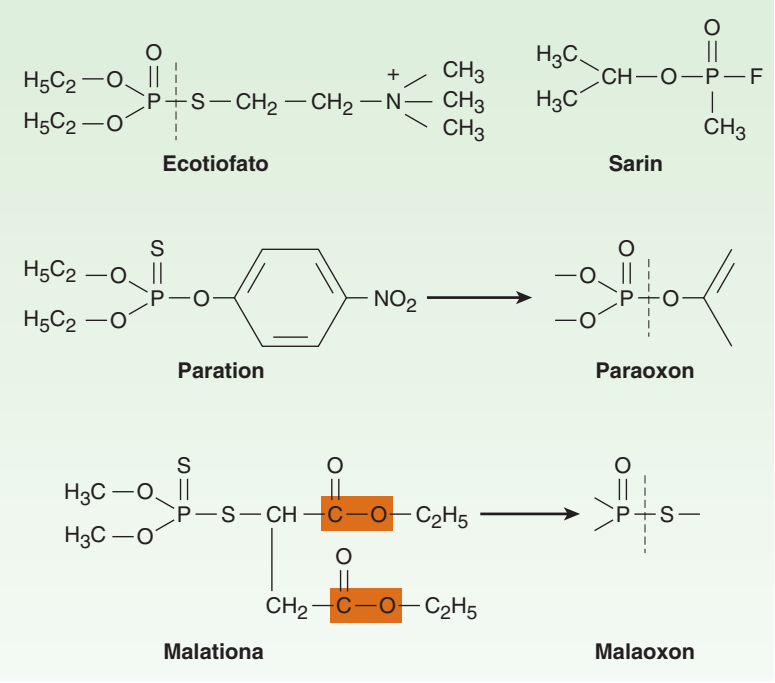


FIGURA 7-7 Estruturas de alguns organofosforados inibidores da colinesterase. As linhas tracejadas indicam o elo hidrolisado na ligação à enzima. As ligações de éster sombreadas na malationa representam os pontos de destoxificação da molécula em mamíferos e aves.

B. Absorção, distribuição e metabolismo

A absorção dos carbamatos quaternários pela conjuntiva, pela pele, pelo intestino e pelos pulmões é, como previsto, pouca, pois sua carga permanente os torna relativamente insolúveis em lipídeos. Assim, doses muito maiores são necessárias para administração oral do que para injeção parenteral. A distribuição no sistema nervoso central é irrisória. A fisostigmina, em contraste, é bem absorvida em todos os sítios e pode ser usada topicamente no olho (Tabela 7-4). É distribuída no sistema nervoso central e mais tóxica do que os carbamatos quaternários mais polares. Os carbamatos são considerados estáveis em solução aquosa, mas podem ser metabolizados por esterases inespecíficas no corpo, bem como pela colinesterase. Entretanto, a duração de seu efeito é determinada pela estabilidade do complexo inibidor-enzima (ver "Mecanismo de ação" na página seguinte), não por metabolismo e excreção.

Os inibidores da colinesterase organofosforados (exceto ecotiofato) são bem absorvidos pela pele, pelo pulmão, pelo intestino e pela conjuntiva – o que os torna perigosos para seres humanos e muito eficazes como inseticidas. São relativamente menos estáveis do que os carbamatos quando dissolvidos em água e assim têm uma meia-vida limitada no ambiente (em comparação com outra classe importante de inseticidas, os hidrocarbonetos halogenados, p. ex., DDT). O ecotiofato é bastante polar e mais estável do que a maioria dos outros organofosforados. Quando preparado em solução aquosa para uso oftálmico, retém sua atividade por semanas.

Os inseticidas tiofosfatos (paration, malationa e compostos correlatos) são bastante lipossolúveis e absorvidos com rapidez por todas as vias. Precisam ser ativados no corpo por conversão aos análogos oxigenados (Figura 7-7), processo que ocorre de forma rápida em insetos e vertebrados. A malationa e alguns outros inseticidas organofosforados também são metabolizados rapidamente por outras vias a produtos inativos em aves e mamíferos, mas não em insetos; portanto, esses agentes são considerados bastante seguros para venda ao público geral. Infelizmente, os peixes não podem destoxificar a malationa, e números significativos de peixes têm morrido pelo uso abundante desse agente perto de cursos de água. A paration não é destoxificada de forma efetiva em vertebrados; assim, é consideravelmente mais perigosa para seres humanos e animais domésticos, e não está disponível para uso pelo público em geral nos Estados Unidos.

Todos os organofosforados, exceto o ecotiofato, são distribuídos para todas as partes do corpo, inclusive sistema nervoso central. Por isso, toxicidade para o sistema nervoso central é um componente importante do envenenamento com esses agentes.

TABELA 7-4 Usos terapêuticos e durações da ação de inibidores da colinesterase

Grupo, fármaco	Usos	Duração da ação aproximada
Álcoois		
Edrofônio	*Miastenia gravis*, íleo, arritmias	5-15 minutos
Carbamatos e agentes correlatos		
Neostigmina	*Miastenia gravis*, íleo	0,5-4 horas
Piridostigmina	*Miastenia gravis*	4-6 horas
Fisostigmina	Glaucoma	0,5-2 horas
Organofosforados		
Ecotiofato	Glaucoma	100 horas

booksmedicos.org

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A acetilcolinesterase é o alvo primário desses fármacos, mas a butirilcolinesterase também é inibida. A acetilcolinesterase é uma enzima extremamente ativa. Na etapa catalítica inicial, a acetilcolina liga-se ao sítio ativo da enzima e é hidrolisada, gerando colina livre e enzima acetilada. Na segunda etapa, a ligação covalente acetil-enzima é rompida, com a adição de água (hidratação). O processo todo ocorre em cerca de 150 microssegundos.

Todos os inibidores da colinesterase aumentam a concentração de acetilcolina endógena nos colinoceptores por inibição da acetilcolinesterase. Entretanto, os detalhes moleculares de sua interação com a enzima variam de acordo com os três subgrupos químicos mencionados anteriormente.

O primeiro grupo, do qual o edrofônio é o exemplo, consiste em álcoois quaternários. Esses agentes ligam-se reversivelmente de forma eletrostática e por ligações de hidrogênio ao sítio ativo, assim impedindo o acesso da acetilcolina. O complexo inibidor-enzima não envolve uma ligação covalente e tem uma vida correspondentemente curta (na ordem de 2 a 10 minutos). O segundo grupo consiste em ésteres carbamatos (p. ex., neostigmina e fisostigmina). Esses agentes sofrem uma sequência de hidrólise em duas etapas análoga à descrita no caso da acetilcolina. Contudo, a ligação covalente da enzima *carbamilatada* é mais resistente ao segundo processo (hidratação), e essa etapa é igualmente longa (na ordem de 30 minutos a 6 horas). O terceiro grupo é composto de organofosforados. Esses agentes também sofrem ligação inicial e hidrólise pela enzima, resultando em um sítio ativo *fosforilado*. A ligação covalente fósforo-enzima é muito estável e hidrolisa na água em uma velocidade bastante lenta (centenas de horas). Depois da etapa inicial de ligação-hidrólise, o complexo enzimático fosforilado pode sofrer um processo chamado de **envelhecimento**. Esse processo, aparentemente, envolve a quebra de uma das ligações oxigênio-fósforo do inibidor e fortalece ainda mais a ligação fósforo-enzima. A velocidade de envelhecimento varia com o composto organofosforado em particular. Por exemplo, o envelhecimento ocorre em 10 minutos com o agente de guerra química soman, mas 48 horas mais tarde com o agente VX. Se administrados antes do envelhecimento, nucleófilos fortes, como a pralidoxima, são capazes de quebrar a ligação fósforo-enzima e podem ser usados como fármacos "regeneradores de colinesterase" para o envenenamento por inseticidas organofosforados (ver Capítulo 8). Uma vez ocorrido o envelhecimento, o complexo inibidor-enzima é ainda mais estável e mais difícil de romper, mesmo com compostos regeneradores de oximas.

Os inibidores de organofosfatos são referidos às vezes como inibidores "irreversíveis" da colinesterase, e o edrofônio e os carbamatos são considerados inibidores "reversíveis", por causa das diferenças acentuadas quanto à duração de ação. Contudo, os mecanismos moleculares de ação dos três grupos não dão suporte a essa descrição simplista.

B. Efeitos nos sistemas orgânicos

Os efeitos farmacológicos mais proeminentes dos inibidores da colinesterase ocorrem nos sistemas cardiovascular e gastrintestinal, no olho e na junção neuromuscular de músculos esqueléticos (como descrito no "Estudo de caso"). Como a ação primária consiste em ampliar as ações da acetilcolina endógena, os efeitos são semelhantes (mas nem sempre idênticos) aos dos colinomiméticos de ação direta.

1. ***Sistema nervoso central*** – Em baixas concentrações, os inibidores da colinesterase lipossolúveis causam ativação difusa ao eletrencefalograma e uma resposta de alerta subjetiva. Em concentrações mais altas, causam convulsões generalizadas, que podem ser seguidas por coma e parada respiratória.
2. ***Olho, trato respiratório, trato gastrintestinal, trato urinário*** – Os efeitos dos inibidores da colinesterase nesses sistemas orgânicos, todos bem inervados pelo sistema nervoso parassimpático, são qualitativamente muito similares aos efeitos dos colinomiméticos de ação direta (Tabela 7-3).
3. ***Sistema cardiovascular*** – Os inibidores da colinesterase podem aumentar a atividade em gânglios simpáticos e parassimpáticos suprindo o coração, e nos receptores de acetilcolina nas células neuroefetoras (músculos cardíacos e lisos vasculares) que recebem inervação colinérgica.

   No coração, predominam os efeitos do parassimpático. Assim, inibidores da colinesterase, como edrofônio, fisostigmina ou neostigmina, mimetizam os efeitos da ativação do nervo vago no coração. São produzidos efeitos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos, e o débito cardíaco cai. A queda no débito cardíaco é atribuível a bradicardia, contratilidade atrial diminuída e alguma redução da contratilidade ventricular. O último efeito resulta de inibição pré-juncional da liberação de norepinefrina, bem como de efeitos simpáticos celulares pós-juncionais.

   Os inibidores da colinesterase têm efeitos mínimos por ação direta sobre músculos lisos vasculares, porque a maioria dos leitos vasculares carece de inervação colinérgica (a vasculatura coronariana é uma exceção). Em doses moderadas, os inibidores da colinesterase causam o aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão sanguínea, que se inicia nos gânglios simpáticos, no caso de compostos nitrogenados quaternários, e também nos centros simpáticos centrais, no caso de agentes lipossolúveis. A atropina, atuando nos sistemas nervosos central e periférico, pode prevenir o aumento da pressão sanguínea e da norepinefrina plasmática.

   Portanto, os efeitos cardiovasculares *líquidos* de doses moderadas de inibidores da colinesterase consistem em bradicardia modesta, queda no débito cardíaco e resistência vascular aumentada, que resulta em elevação da pressão sanguínea. (Assim, em pacientes com doença de Alzheimer hipertensos, o tratamento com inibidores da colinesterase requer que a pressão sanguínea seja monitorada para ajuste da terapia anti-hipertensiva.) Em doses altas (tóxicas) de inibidores da colinesterase, ocorre bradicardia acentuada, o débito cardíaco diminui de forma significativa e sobrevém hipotensão.
4. ***Junção neuromuscular*** – Os inibidores da colinesterase têm efeitos importantes terapêuticos e tóxicos na junção neuromuscular do músculo esquelético. As concentrações baixas (terapêuticas) prolongam moderadamente e intensificam as ações da acetilcolina liberada de maneira fisiológica. Isso aumenta a força da contração, sobretudo em músculos enfraquecidos por agentes bloqueadores neuromusculares semelhantes ao curare, ou por *miastenia gravis*. Em concentrações mais altas, o acúmulo de acetilcolina pode resultar em fibrilação de fibras musculares. O disparo antidrômico do neurônio motor também pode ocorrer, resultando em fasciculações que envolvem toda a unidade motora. Com inibição acentuada da acetilcolinesterase, ocorre bloqueio

booksmedicos.org

neuromuscular despolarizante, que pode ser seguido por uma fase de bloqueio não despolarizante, como visto com o suxametônio (ver Tabela 27-2 e Figura 27-7).

Alguns carbamatos quaternários inibidores da colinesterase (p. ex., neostigmina) têm um efeito agonista nicotínico *direto* adicional na junção neuromuscular. Isso pode contribuir para a efetividade desses agentes como terapia para miastenia.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS COLINOMIMÉTICOS

Os colinomiméticos são usados principalmente no tratamento de doenças do olho (glaucoma, esotropia de acomodação), dos tratos gastrintestinal e urinário (atonia pós-operatória, bexiga neurogênica) e da junção neuromuscular (*miastenia gravis*, paralisia neuromuscular induzida por curare), bem como para tratar pacientes com doença de Alzheimer. Os inibidores da colinesterase são usados às vezes no tratamento da dosagem excessiva de atropina e, muito raramente, na terapia de certas arritmias atriais.

Usos clínicos

A. Olho

O glaucoma é uma doença caracterizada por pressão intraocular elevada. Os estimulantes muscarínicos e inibidores da colinesterase reduzem a pressão intraocular, causando contração do corpo ciliar, de modo a facilitar a drenagem do humor aquoso e, talvez, também diminuindo a velocidade de sua secreção (ver Figura 6-9). No passado, o glaucoma era tratado com agonistas diretos (pilocarpina, metacolina, carbacol) ou com inibidores da colinesterase (fisostigmina, demecário, ecotiofato, isoflurofato). Para o glaucoma crônico, esses fármacos têm sido substituídos por derivados da prostaglandina e β-bloqueadores tópicos.

O glaucoma de ângulo fechado agudo é uma emergência médica que, com frequência, é tratada de início com fármacos, mas que requer cirurgia para correção permanente. O tratamento inicial, geralmente, consiste em uma combinação de um agonista muscarínico direto (p. ex., pilocarpina) com outros fármacos. Uma vez controlada a pressão intraocular e diminuído o perigo de perda da visão, o paciente pode ser preparado para cirurgia corretiva (iridectomia a *laser*). O glaucoma de ângulo aberto e alguns casos de glaucoma secundário são doenças crônicas que não são tratadas com correção cirúrgica tradicional, embora técnicas recentes com *laser* pareçam úteis. Outros tratamentos para glaucoma são descritos no Quadro "Tratamento do glaucoma", no Capítulo 10.

A esotropia de acomodação (estrabismo causado por erro de acomodação hipermetrópico) em crianças pequenas algumas vezes é diagnosticada e tratada com agonistas colinomiméticos. A dose é semelhante ou mais alta do que a usada no glaucoma.

B. Tratos gastrintestinal e urinário

Em distúrbios clínicos que envolvem depressão da atividade de músculos lisos sem obstrução, fármacos colinomiméticos com efeitos muscarínicos diretos ou indiretos podem ser úteis. Esses distúrbios incluem íleo pós-operatório (atonia ou paralisia do estômago ou intestino subsequente à manipulação cirúrgica) e megacólon congênito. Retenção urinária pode ocorrer no pós-operatório ou pós-parto, ou ser secundária a lesão ou doença da medula espinal (bexiga neurogênica). Colinomiméticos também foram usados algumas vezes para aumentar o tônus do esfíncter esofágico inferior em pacientes com esofagite de refluxo, mas inibidores da bomba de prótons geralmente são indicados (ver Capítulo 62). Dos ésteres da colina, o betanecol é o mais usado nesses distúrbios. No caso de problemas gastrintestinais, geralmente é administrado por via oral, em uma dose de 10 a 25 mg três ou quatro vezes por dia. Em pacientes com retenção urinária, o betanecol pode ser administrado por via subcutânea em uma dose de 5 mg e repetido em 30 minutos, se necessário. Dos inibidores da colinesterase, a neostigmina é o mais utilizado com essa finalidade. Em caso de íleo paralítico ou atonia da bexiga urinária, a neostigmina pode ser administrada por via subcutânea em uma dose de 0,5 a 1 mg. Se o paciente for capaz de ingerir o fármaco por via oral, a neostigmina pode ser administrada em uma dose de 15 mg. Em todas essas situações, o médico deve estar seguro de que não há obstrução mecânica ao efluxo antes de usar o colinomimético. Caso contrário, o fármaco pode exacerbar o problema e até mesmo causar perfuração, em consequência da pressão aumentada.

A pilocarpina é usada há muito tempo para aumentar a secreção salivar. A cevimelina, um derivado quinuclidínico da acetilcolina, é um novo agonista muscarínico de ação direta, utilizado para o tratamento da boca seca associada à síndrome de Sjögren e daquela causada por lesão das glândulas salivares por irradiação.

C. Junção neuromuscular

A *miastenia gravis* é uma doença autoimune que afeta junções neuromusculares em músculos esqueléticos. Nessa doença, são produzidos anticorpos contra a principal região imunogênica encontrada em subunidades α1 do complexo nicotínico receptor-canal. Os anticorpos são detectados em 85% dos pacientes miastênicos. Os anticorpos reduzem a função do receptor nicotínico por: (1) ligação cruzada com receptores, processo que estimula sua internalização e degradação; (2) lise da membrana pós-sináptica; e (3) ligação ao receptor nicotínico e inibição da função. Achados frequentes são ptose, diplopia, dificuldade de falar e deglutir, e fraqueza das extremidades. A doença grave pode afetar todos os músculos, inclusive aqueles necessários para a respiração. A doença se assemelha à paralisia neuromuscular produzida por *d*-tubocurarina e fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes similares (ver Capítulo 27). Os pacientes com miastenia são estranhamente sensíveis à ação de fármacos curariformes e de outros que interferem na transmissão neuromuscular, como antibióticos aminoglicosídeos.

Os inibidores da colinesterase – mas não os agonistas de receptores de acetilcolina de ação direta – são extremamente valiosos na terapia da miastenia. Os pacientes com miastenia ocular podem ser tratados com apenas inibidores da colinesterase (Figura 7-4B). Os pacientes com fraqueza muscular mais disseminada também são tratados com fármacos imunossupressores (esteroides, ciclosporina e azatioprina). Em alguns pacientes, a glândula timo é removida; pacientes muito afetados podem se beneficiar da administração de imunoglobulinas e de plasmaférese.

O edrofônio, às vezes, é usado como teste diagnóstico para miastenia. Uma dose de 2 mg é injetada por via intravenosa, depois de mensurada a força muscular de linha de base. Se nenhuma reação ocorrer após 45 segundos, 8 mg adicionais podem ser injetados. Se o paciente tiver *miastenia gravis*, geralmente

booksmedicos.org

observa-se uma melhoria da força muscular, que dura cerca de 5 minutos.

Situações clínicas em que *miastenia gravis* (crise miastênica) precisa ser distinguida de terapia farmacológica excessiva (crise colinérgica) geralmente ocorrem em pacientes miastênicos muito enfermos, e devem ser tratadas em hospital com sistemas de suporte de emergências (p. ex., ventiladores mecânicos) adequados. O edrofônio pode ser usado para avaliar se o tratamento com inibidores da colinesterase de ação mais longa, geralmente prescritos a pacientes com *miastenia gravis*, está adequado. Se quantidades excessivas de inibidores da colinesterase tiverem sido usadas, os pacientes podem ficar fracos por causa do bloqueio despolarizante nicotínico da placa terminal motora. Esses pacientes também podem exibir sintomas de estimulação excessiva de receptores muscarínicos (cólicas abdominais, diarreia, salivação aumentada, excesso de secreções brônquicas, miose, bradicardia). Pequenas doses de edrofônio (1 a 2 mg por via intravenosa) não produzirão alívio algum, ou mesmo piorarão a fraqueza se o paciente estiver recebendo terapia excessiva com inibidor de colinesterase. Por outro lado, se o paciente melhorar com o edrofônio, pode ser indicado um aumento da dosagem do inibidor de colinesterase.

A terapia de longo prazo para *miastenia gravis* geralmente é realizada com piridostigmina; neostigmina é uma alternativa. As doses são tituladas a níveis ideais com base em modificações da força muscular. Esses fármacos têm ação relativamente curta, e por isso requerem doses frequentes (a cada 6 horas, para piridostigmina, e a cada 4 horas, para neostigmina; Tabela 7-4). Preparados de liberação retardada estão disponíveis, mas só devem ser usados à noite e se necessário. Inibidores da colinesterase de ação mais longa, como os agentes organofosforados, não são usados, porque a necessidade de doses nessa doença muda rápido demais para permitir controle fácil dos sintomas com fármacos de ação longa.

Se forem proeminentes, os efeitos muscarínicos dessa terapia podem ser controlados pela administração de fármacos antimuscarínicos, como a atropina. É comum o desenvolvimento de tolerância aos efeitos muscarínicos dos inibidores da colinesterase, de modo a não haver necessidade de tratamento com atropina.

O bloqueio neuromuscular muitas vezes é produzido como um complemento à anestesia cirúrgica, usando-se relaxantes neuromusculares não despolarizantes, como o pancurônio e agentes mais novos (ver Capítulo 27). Após cirurgia, geralmente é desejável reverter essa paralisia farmacológica prontamente. Isso pode ser alcançado com facilidade pelo uso de inibidores da colinesterase; neostigmina e edrofônio são os fármacos de escolha. São aplicados por via intravenosa ou intramuscular para efeito rápido. Alguns venenos de serpentes têm efeitos semelhantes ao curare, e o uso de neostigmina em aerossol nasal está em estudo para prevenção de parada respiratória.

D. Coração

O inibidor de colinesterase de curta duração edrofônio foi usado para tratar taquiarritmias supraventriculares, particularmente a taquicardia paroxística supraventricular. Nessa indicação, o edrofônio tem sido substituído por fármacos mais recentes com mecanismos diferentes (adenosina e os bloqueadores do canal de cálcio verapamil e diltiazem ver Capítulo 14).

E. Intoxicação por fármacos antimuscarínicos

A intoxicação por atropina é potencialmente letal em crianças (ver Capítulo 8) e pode causar graves transtornos comportamentais prolongados e arritmias em adultos. Os antidepressivos tricíclicos, quando tomados em dose excessiva (muitas vezes com intenção suicida), também causam bloqueio muscarínico grave (ver Capítulo 30). O bloqueio de receptores muscarínicos produzido por todos esses agentes é de natureza competitiva e pode ser superado pelo aumento da quantidade de acetilcolina endógena nas junções neuroefetoras. Teoricamente, um inibidor da colinesterase poderia ser usado para reverter esses efeitos. A fisostigmina tem sido usada com essa indicação, porque entra no sistema nervoso central e reverte os sinais centrais, bem como os periféricos, de bloqueio muscarínico. Contudo, como descrito adiante, a própria fisostigmina pode produzir efeitos perigosos no sistema nervoso central e, por isso, essa terapia só é utilizada em pacientes com elevação perigosa da temperatura corporal ou taquicardia supraventricular muito rápida (ver também Capítulo 58).

F. Sistema nervoso central

A tacrina foi o primeiro fármaco com ações anticolinesterase e outras ações colinomiméticas usado para o tratamento de doença de Alzheimer leve a moderada. A eficácia da tacrina é modesta, e sua toxicidade hepática, significativa. Donepezila, galantamina e rivastigmina são inibidores da acetilcolinesterase mais novos, mais seletivos, que parecem ter o mesmo benefício clínico modesto que a tacrina, mas com menos toxicidade, no tratamento de disfunção cognitiva em pacientes de Alzheimer. A donepezila pode ser administrada uma vez por dia por causa de sua meia-vida longa e não tem o efeito hepatotóxico da tacrina. Contudo, nenhum experimento comparando esses fármacos mais recentes com a tacrina foi relatado. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 60.

Toxicidade

O potencial tóxico dos estimulantes colinoceptores varia muito conforme sua absorção, acesso ao sistema nervoso central e metabolismo.

A. Estimulantes muscarínicos de ação direta

Fármacos como a pilocarpina e os ésteres de colina causam sinais previsíveis de excesso muscarínico, quando em dose excessiva. Esses efeitos incluem náuseas, vômitos, diarreia, urgência urinária, salivação, sudorese, vasodilatação cutânea e constrição brônquica. Todos os efeitos são bloqueados competitivamente por atropina e seus congêneres.

Certos cogumelos, em especial os do gênero *Inocybe*, contêm alcaloides muscarínicos. A ingestão desses cogumelos causa sinais típicos de excesso muscarínico em 15 a 30 minutos. Esses efeitos podem ser muito desconfortáveis, mas raramente são fatais. O tratamento é com atropina, 1 a 2 mg por via parenteral. (O *Amanita muscaria*, a primeira fonte de muscarina, contém concentrações muito baixas do alcaloide.)

B. Estimulantes nicotínicos de ação direta

A própria nicotina é a única causa comum desse tipo de envenenamento. (A toxicidade da vareniclina é discutida em outra parte deste capítulo.) A toxicidade aguda do alcaloide é bem definida, mas muito menos importante do que os efeitos crônicos associados ao fumo. Além dos produtos do tabaco, a nicotina também é utilizada em inseticidas. **Neonicotinoides** são compostos sintéticos que se assemelham de forma parcial à nicotina em estrutura. Como agonistas em receptores nicotínicos,

booksmedicos.org

os neonicotinoides são mais tóxicos para insetos do que para vertebrados. Essa vantagem levou a seu uso agrícola disseminado para proteger colheitas. Contudo, os neonicotinoides estão entre as causas suspeitas da desordem de colapso de colônia em abelhas. Por causa disso, a European Comission impôs um banimento de dois anos a certos neonicotinoides (clotianidina, imidacloprida, tiametoxam), em 2013.

1. ***Toxicidade aguda*** – A dose letal de nicotina é de aproximadamente 40 mg, ou uma gota do líquido puro. Essa é a quantidade de nicotina em dois cigarros comuns. Felizmente, a maior parte da nicotina em cigarros é destruída pela queima ou escapa pela fumaça da corrente lateral. A ingestão de inseticidas nicotínicos ou de tabaco por lactentes e crianças geralmente é seguida por vômitos, limitando a quantidade absorvida do alcaloide.

   Os efeitos tóxicos de uma dose grande de nicotina são simples extensões dos efeitos descritos anteriormente. Os mais perigosos são: (1) ações estimulantes centrais, que causam convulsões e podem progredir para coma e parada respiratória; (2) despolarização da placa terminal de músculos esqueléticos, que pode levar a bloqueio por despolarização e paralisia respiratória; e (3) hipertensão e arritmias cardíacas.

   O tratamento do envenenamento nicotínico agudo é direcionado aos sintomas. O excesso muscarínico resultante da estimulação de gânglios parassimpáticos pode ser controlado com atropina. A estimulação central geralmente é tratada com anticonvulsivantes parenterais, como o diazepam. O bloqueio neuromuscular não responde ao tratamento farmacológico e pode requerer ventilação mecânica.

   Felizmente, a nicotina é metabolizada e excretada com certa rapidez. Os pacientes que sobrevivem às primeiras 4 horas em geral se recuperam por completo, se não houver ocorrido hipoxia e lesão cerebral.
2. ***Toxicidade crônica*** – Os custos de saúde do tabagismo para o fumante e seus custos socioeconômicos para o público em geral ainda não são compreendidos por completo. Entretanto, o Surgeon General's Report on Health Promotion and Disease Prevention de 1979 declarou que "fumar cigarros é, claramente, a maior causa isolada prevenível de doença e morte prematura nos Estados Unidos". Essa declaração tem sido apoiada por vários estudos subsequentes. Porém, o fato de que as doenças mais importantes associadas ao tabaco são de início tardio reduz o incentivo a deixar de fumar.

   Claramente, o poder de causar dependência dos cigarros está diretamente relacionado ao seu conteúdo de nicotina. Não se sabe em que extensão a nicotina por si só contribui para os outros efeitos colaterais bem documentados do uso crônico de tabaco. Parece bastante provável que a nicotina contribua para o risco aumentado de doença vascular e morte súbita coronariana associada ao fumo. Além disso, a nicotina provavelmente contribui para a alta incidência de recorrências de úlcera em fumantes com úlcera péptica.

   Há várias abordagens para tratamento do tabagismo. Uma delas é a terapia de reposição com nicotina sob a forma de goma de mascar, adesivo transdérmico, aerossol nasal ou inalador. Todas essas formas têm baixo potencial de abuso e são efetivas em pacientes motivados a deixar de fumar. Sua ação decorre da absorção lenta de nicotina que ocupa receptores α4β2 no sistema nervoso central e reduz o desejo de fumar e as sensações prazerosas do fumo.

   Outro agente bastante efetivo para a cessação do fumo é a **vareniclina**, um fármaco sintético com ação agonista parcial nos receptores nicotínicos α4β2. A vareniclina também tem propriedades de antagonista que persistem por causa de sua meia-vida longa e alta afinidade pelo receptor; isso impede o efeito estimulante da nicotina em receptores pré-sinápticos α4β2 que causa liberação de dopamina. Entretanto, seu uso é limitado pelas náuseas e insônia, e também pela exacerbação de doenças psiquiátricas, incluindo ansiedade e depressão. A incidência de eventos adversos neuropsiquiátricos e cardiovasculares é baixa segundo relatos, mas a vigilância pós-marketing continua. A eficácia da vareniclina é superior à da bupropiona, um antidepressivo (ver Capítulo 30). Parte da eficácia da bupropiona na terapia de tratamento do tabagismo deriva de seu antagonismo não competitivo (ver Capítulo 2) de receptores nicotínicos, em que ela exibe alguma seletividade entre subtipos neuronais.

C. Inibidores da colinesterase

Os efeitos tóxicos agudos dos inibidores da colinesterase, como aqueles dos agentes de ação direta, são extensões diretas de suas ações farmacológicas. A fonte principal dessas intoxicações é o uso de pesticidas na agricultura e no lar. Aproximadamente 100 organofosforados e 20 carbamatos inibidores da colinesterase estão disponíveis em pesticidas e vermífugos veterinários nos Estados Unidos. Os inibidores da colinesterase usados em agricultura podem causar sintomas de desenvolvimento lento ou rápido, como descrito no "Estudo de caso", que persistem por vários dias. Os inibidores da colinesterase usados como agentes de guerra química (soman, sarin, VX) induzem efeitos rapidamente, por causa das altas concentrações presentes.

A intoxicação aguda deve ser reconhecida e tratada de imediato em pacientes com alta exposição. Os sinais iniciais dominantes são aqueles do excesso muscarínico: miose, salivação, sudorese, constrição brônquica, vômitos e diarreia. De modo geral, há rápido envolvimento do sistema nervoso central (comprometimento cognitivo, convulsões e coma), acompanhado por efeitos nicotínicos periféricos, especialmente bloqueio neuromuscular despolarizante. O tratamento sempre inclui: (1) manutenção dos sinais vitais – a respiração em particular pode estar dificultada; (2) descontaminação para prevenir absorção adicional – isso pode requerer remoção de toda a roupa e lavagem da pele, em casos de exposição a pós e aerossóis; e (3) atropina por via parenteral em altas doses, dada com a frequência necessária ao controle dos sinais de excesso muscarínico. É comum a terapia também incluir pralidoxima, como descrito no Capítulo 8, e administração de benzodiazepínicos para as convulsões.

Uma terapia preventiva para inibidores da colinesterase usados como agentes de guerra química tem sido desenvolvida com vistas à proteção de soldados e civis. Militares recebem seringas para autoinjeção, contendo um carbamato, piridostigmina e atropina. A proteção é dada pela piridostigmina, que, por ligação prévia à enzima, impede a ligação de agentes organofosforados e, dessa forma, previne a inibição prolongada da colinesterase. A proteção é limitada ao sistema nervoso periférico, porque a piridostigmina não penetra facilmente no sistema nervoso central. A inibição da enzima pela piridostigmina se dissipa em horas (Tabela 7-4), uma duração de tempo que possibilita a depuração do agente organofosforado pelo corpo.

booksmedicos.org

A exposição crônica a certos compostos organofosforados, inclusive alguns inibidores da colinesterase, causa neuropatia tardia associada à desmielinização de axônios. O **fosfato de triortocresila**, um aditivo de óleos lubrificantes, é o agente protótipo dessa classe. Os efeitos não são causados por inibição da colinesterase, mas sim por inibição da esterase-alvo neuropática (NTE), cujos sintomas (fraqueza de extremidades superiores e inferiores, marcha trôpega) aparecem 1 a 2 semanas depois da exposição. Outra toxicidade nervosa chamada de síndrome intermediária ocorre 1 a 4 dias depois da exposição a inseticidas organofosforados. Essa síndrome também se caracteriza por fraqueza muscular; sua origem não é conhecida, mas parece estar relacionada com a inibição da colinesterase.

RESUMO Fármacos usados para efeitos colinomiméticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ÉSTERES DA COLINA DE AÇÃO DIRETA				
• Betanecol	Agonista muscarínico • efeito irrisório em receptores nicotínicos	Ativa receptores M_1, M_2 e M_3 em todos os tecidos periféricos • causa aumento de secreção, contração de músculos lisos (exceto relaxamento de músculos lisos vasculares), e alterações na frequência cardíaca	Íleo pós-operatório e neurogênico e retenção urinária	Duração oral e parenteral, ~30 min • não penetra o sistema nervoso central (SNC) • *Toxicidade:* efeitos parassimpatomiméticos excessivos, especialmente broncospasmo em asmáticos • *Interações:* aditivo com outros parassimpatomiméticos
• *Carbacol: agonista não seletivo muscarínico e nicotínico; de outra forma, semelhante ao betanecol; uso tópico quase exclusivamente para glaucoma*				
ALCALOIDES MUSCARÍNICOS DE AÇÃO DIRETA OU AGENTES SINTÉTICOS				
• Pilocarpina	Como o betanecol, agonista parcial	Como o betanecol	Glaucoma; síndrome de Sjögren	Pastilha oral (*lozenge**) e tópica • *Toxicidade e interações*: como o betanecol
• *Cevimelina: M_3-seletivo sintético; similar à pilocarpina*				
AGONISTAS NICOTÍNICOS DE AÇÃO DIRETA				
• Nicotina	Agonista tanto em receptores N_N quanto N_M	Ativa neurônios pós-ganglionares autônomos (tanto simpáticos quanto parassimpáticos) e placas terminais neuromusculares de músculos esqueléticos • entra no SNC e ativa receptores N_N	Uso médico na cessação do fumo • uso não médico no fumo e em inseticidas	Goma de mascar oral, adesivo para cessação do fumo • *Toxicidade:* atividade gastrintestinal (GI) aumentada agudamente, náuseas, vômitos, diarreia • pressão arterial aumentada • em doses altas causa convulsões • fator de risco GI e cardiovascular em longo prazo • *Interações:* aditivo com estimulantes do SNC
• *Vareniclina: agonista parcial seletivo em receptores nicotínicos α4β2 ; usada exclusivamente para cessação do fumo*				
INIBIDOR DA COLINESTERASE DE AÇÃO CURTA (ÁLCOOL)				
• Edrofônio	Álcool, liga-se brevemente a sítio ativo de acetilcolinesterase (AChE) e impede acesso da acetilcolina (ACh)	Amplia todas as ações da ACh • aumenta a atividade parassimpática e a transmissão neuromuscular somática	Diagnóstico e tratamento agudo da *miastenia gravis*	Parenteral • amina quaternária • não penetra no SNC • *Toxicidade*: excesso parassimpatomimético • *Interações:* aditivo com parassimpatomiméticos
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA (CARBAMATOS)				
• Neostigmina	Forma ligação covalente com AChE, mas hidrolisada e liberada	Como edrofônio, mas de ação mais longa	*Miastenia gravis* • íleo pós-operatório e neurogênico e retenção urinária	Oral e parenteral; amina quaternária, não penetra no SNC. Duração 2-4 h • *Toxicidade e interações:* como o edrofônio
• *Piridostigmina: como a neostigmina, mas duração mais longa (4-6 h); usada na miastenia*				
• *Fisostigmina: como a neostigmina, mas amina terciária alcaloide natural; entra no SNC*				
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO LONGA (ORGANOFOSFORADOS)				
• Ecotiofato	Como neostigmina, mas liberado mais lentamente	Como neostigmina, mas de ação mais longa	Obsoleto • foi usado no glaucoma	Somente tópico • *Toxicidade:* dor frontal, uveíte, visão turva
• *Malationa: inseticida relativamente seguro para mamíferos e aves porque é metabolizado por outras enzimas em produtos inativos; algum uso médico como ectoparasiticida*				
• *Paration, outros: inseticida, perigoso para todos os animais; toxicidade importante por causa do uso em agricultura e exposição de trabalhadores de fazendas (ver texto)*				
• *Sarin, outros: "gás nervoso", usado exclusivamente em guerra química e terrorismo*				

*N de R.T. *Lozenge*: pequena pastilha com sabor, feita de açúcar ou xarope e quase sempre com medicamentos.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
COLINOMIMÉTICOS DE AÇÃO DIRETA
Acetilcolina
Betanecol
Carbacol
Oftálmico (tópico)
Oftálmico (intraocular)
Cevimelina
Nicotina
Transdérmica
Inalatória
Goma de mascar
Pilocarpina
Oftálmica (gotas)1, 2, 4, 6
Inserção oftálmica de liberação retardada
Oral
Vareniclina
INIBIDORES DA COLINESTERASE
Donepezila
Ecotiofato
Edrofônio
Fisostigmina
Galantamina
Neostigmina
Piridostigmina
Rivastigmina

REFERÊNCIAS

Aaron CK: Organophosphates and carbamates. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ (editors): *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1171.

Benowitz N: Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295. Brito-Zeròn P et al: Primary Sjögren syndrome: An update on current pharmacotherapy options and future directions. Expert Opin Pharmacother 2013; 14:279.

Cahill K et al: Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013*, Issue 5.

Chen L: In pursuit of the high-resolution structure of nicotinic acetylcholine receptors. J Physiol 2010;588:557.

Ehlert FJ: Contractile role of M2 and M3 muscarinic receptors in gastrointestinal, airway and urinary bladder smooth muscle. Life Sci 2003; 74:355.

Giacobini E (editor): *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz, 2000.

Harvey RD, Belevych AE: Muscarinic regulation of cardiac ion channels. Br J Pharmacol 2003;139:1074.

Kumar V, Kaminski HJ: Treatment of myasthenia gravis. Curr Neurol Neurosci Rep 2011;11:89.

Lamping KG et al: Muscarinic (M) receptors in coronary circulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1253.

Lazartigues E et al: Spontaneously hypertensive rats cholinergic hyper-responsiveness: Central and peripheral pharmacological mechanisms. Br J Pharmacol 1999;127:1657.

Matsui M et al: Increased relaxant action of forskolin and isoproterenol against muscarinic agonist-induced contractions in smooth muscle from M2 receptor knockout mice. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305:106.

Millar NS, Gotti C: Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. Neuropharmacology 2009;56:237.

Patowary S et al: The muscarinic M3 acetylcholine receptor exists as two differently sized complexes at the plasma membrane. Biochem J 2013; 452:303.

Picciotto MR et al: It is not "either/or": Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. Prog Neurobiol 2008;84:329.

Richardson CE et al: Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome and the absence of the α3 nicotinic acetylcholine receptor subunit. Gastroenterology 2001;121:350.

Rosas-Ballina M, et al: Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science 2011;334:98.

The Surgeon General: *Smoking and Health*. US Department of Health and Human Services, 1979.

Tomizawa M, Casida JE: Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:247.

Wess J et al: Muscarinic acetylcholine receptors: Mutant mice provide new insights for drug development. Nat Rev Drug Discov 2007;6:721.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A condição do paciente é característica de envenenamento por inibidores da colinesterase organofosforados. Deve-se perguntar ao colega se ele pode identificar o agente usado. Procede-se à descontaminação do paciente por remoção das vestes e lavagem das áreas afetadas. Deve-se garantir uma via aérea patente e fazer ventilação com oxigênio. Administra-se atropina (0,5 a 5 mg) por via intravenosa até que regridam os sinais de excesso muscarínico (dispneia, lacrimejamento, confusão). Para tratar o excesso nicotínico, infunde-se 2-PAM (inicialmente, solução a 1 a 2% em 15 a 30 minutos) seguido por infusão de solução a 1% (200 a 500 mg/h) até que cessem as fasciculações musculares. Se necessário, procede-se à descontaminação do companheiro de trabalho e ao isolamento de todas as roupas contaminadas.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

8

Fármacos bloqueadores de colinoceptores

Achilles J. Pappano, PhD

ESTUDO DE CASO

JH, um arquiteto de 63 anos, queixa-se de problemas urinários a seu médico de família. Ele é hipertenso e durante os últimos oito anos tem sido tratado adequadamente com um diurético tiazídico e um inibidor da enzima conversora de angiotensina. Durante o mesmo período, JH desenvolveu sinais de hipertrofia prostática benigna, que requereram prostatectomia para alívio dos sintomas. Ele agora se queixa de um aumento da frequência e de urgência para urinar, o que tem perturbado o seu padrão de vida diário. Quais seriam as causas do problema de JH? Que informações seriam necessárias para a confirmação do diagnóstico? Quais seriam as etapas iniciais do tratamento?

Os antagonistas dos colinoceptores, da mesma forma que os agonistas, são divididos em subgrupos muscarínicos e nicotínicos com base em sua afinidade por receptores específicos. Bloqueadores ganglionares e bloqueadores da junção neuromuscular compõem os fármacos antinicotínicos. Os fármacos bloqueadores de gânglios têm pouca utilidade clínica e são abordados no final deste capítulo. Os bloqueadores neuromusculares são discutidos no Capítulo 27. Este capítulo enfatiza fármacos que bloqueiam colinoceptores muscarínicos.

Cinco subtipos de receptores muscarínicos já foram identificados, primariamente com base em dados de experimentos de acoplamento de ligantes e clonagem de cDNA (ver Capítulos 6 e 7). Há uma terminologia padronizada (M_1 a M_5) e de uso rotineiro para esses subtipos, e as evidências – baseadas sobretudo em agonistas e antagonistas seletivos – indicam que existem diferenças funcionais entre vários deles. As estruturas cristalográficas aos raios X dos subtipos M_2 e M_3 de receptores muscarínicos têm sido relatadas com agonista inverso ou antagonista ligado ao receptor. Há diferenças sutis, mas importantes, nas estruturas dos dois subtipos, em particular na região do bolso de ligação ao ligante. Dados estruturais mais detalhados facilitariam o desenvolvimento de fármacos ortostéricos e alostéricos seletivos para um subtipo. O subtipo de receptor M_1 está localizado em neurônios do sistema nervoso central (SNC), corpos de células pós-ganglionares autônomas e muitos sítios pré-sinápticos. Os receptores M_2 estão situados no miocárdio, órgãos com músculos lisos e alguns sítios neuronais. Os receptores M_3 são mais comuns nas membranas de células efetoras, em especial células glandulares e de músculos lisos. Os receptores M_4 e M_5 são menos proeminentes e parecem desempenhar uma função mais significativa no SNC do que na periferia.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os antagonistas muscarínicos são chamados às vezes de parassimpatolíticos, porque bloqueiam os efeitos da descarga autonômica parassimpática. Entretanto, o termo "antimuscarínico" é preferível.

Compostos de ocorrência natural com efeitos antimuscarínicos têm sido usados por milênios como remédios, venenos e cosméticos. A **atropina** é o protótipo desses fármacos. Muitos alcaloides vegetais similares são conhecidos, e centenas de compostos antimuscarínicos sintéticos têm sido preparados.

Química e farmacocinética

A. Fonte e química

A atropina e seus congêneres de ocorrência natural são ésteres alcaloides de aminas terciárias do ácido trópico (Figura 8-1). A atropina (hiosciamina) é encontrada na planta *Atropa beladonna*, conhecida como beladona, erva-moura, ou dama da noite (no original, em inglês: *deadly nightshade*), e na *Datura stramonium*, também conhecida como estramônio, figueira-do-inferno, figueira brava, trombeta, zabumba ou *jimson-weed*

booksmedicos.org

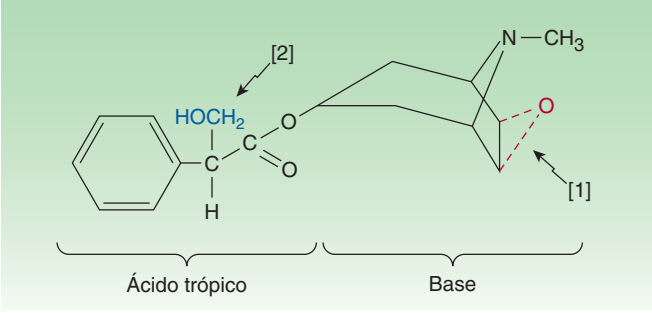


FIGURA 8-1 Estrutura da atropina (o oxigênio [vermelho] em [*1*] está faltando) ou escopolamina (oxigênio presente). Na homatropina, a hidroximetila em [*2*] é substituída por um grupo hidroxila, e o oxigênio em [*1*] está ausente.

(*Jamestown weed*, *sacred Datura*, *thorn apple*). A **escopolamina** (hioscina) ocorre na *Hyosciamus niger*, ou meimendro negro, como o estereoisômero *l*(−). A atropina de ocorrência natural é a *l*(−)-hiosciamina, mas seu composto sofre racemização rapidamente, de modo que o preparado comercial é a *d,l*-hiosciamina racêmica. Os isômeros *l*(−) de ambos os alcaloides são pelo menos 100 vezes mais potentes do que os isômeros *d*(+).

Uma variedade de moléculas semissintéticas e totalmente sintéticas tem efeitos antimuscarínicos. Os membros terciários dessas classes (Figura 8-2) com frequência são usados por seus efeitos sobre o olho ou sobre o SNC. Muitos fármacos anti-histamínicos (ver Capítulo 16), antipsicóticos (ver Capítulo 29) e antidepressivos (ver Capítulo 30) têm estruturas semelhantes e, previsivelmente, efeitos antimuscarínicos significantes.

Foram desenvolvidos agentes antimuscarínicos de aminas quaternárias (Figura 8-2) com vistas à produção de mais efeitos periféricos e à redução dos efeitos no SNC.

B. Absorção

Os alcaloides naturais e a maioria dos fármacos antimuscarínicos terciários são bem absorvidos no intestino e nas membranas conjuntivas. Quando aplicados em um veículo adequado, alguns (p. ex., escopolamina) são absorvidos até mesmo pela pele (via transdérmica). Em contrapartida, apenas 10 a 30% de uma dose de fármaco antimuscarínico quaternário é absorvida depois da administração oral, refletindo a solubilidade lipídica diminuída da molécula carregada.

C. Distribuição

A atropina e os outros agentes terciários são bem distribuídos no corpo. Níveis significativos são alcançados no SNC em 30 minutos a 1 hora, o que pode limitar a dose tolerada quando o fármaco é tomado por seus efeitos periféricos. A escopolamina é distribuída de forma rápida e completa para o SNC, onde tem efeitos mais amplos do que a maioria dos outros fármacos antimuscarínicos. Em contraste, os derivados quaternários são mal captados pelo cérebro e, portanto, relativamente livres – em doses baixas – de efeitos no SNC.

D. Metabolismo e excreção

Depois da administração, a eliminação de atropina do sangue ocorre em duas fases: a $t_{1/2}$ (meia-vida) da fase rápida é de 2 horas, e a da fase lenta é de aproximadamente 13 horas. Cerca de 50% da dose é excretada inalterada na urina. A maior parte do restante aparece na urina como produto de hidrólise e conjugação. O efeito do fármaco sobre a função parassimpática declina com rapidez em todos os órgãos, exceto no olho. Os efeitos sobre a íris e sobre o músculo ciliar persistem por ≥ 72 horas.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A atropina causa bloqueio reversível (superável) (ver Capítulo 2) das ações colinomiméticas em receptores muscarínicos; isto é, o bloqueio por uma dose pequena de atropina pode ser suplantado por uma concentração maior de acetilcolina, ou de um agonista muscarínico equivalente. Experimentos com mutações sugerem que o aspartato no terceiro segmento transmembrana do receptor hepta-helicoidal forma uma ligação iônica com o átomo de nitrogênio da acetilcolina; esse aminoácido também é necessário para a ligação de fármacos antimuscarínicos. Quando a atropina se liga ao receptor muscarínico, ela impede ações como a liberação de trifosfato de inositol (IP_3) e a inibição de adenililciclase, que são causadas por agonistas muscarínicos (ver Capítulo 7). Os antagonistas muscarínicos eram vistos tradicionalmente como compostos neutros que ocupavam o receptor e impediam a ligação de agonistas. Evidências recentes indicam que os receptores muscarínicos são ativos constitutivamente, e a maioria dos fármacos que bloqueiam as ações da acetilcolina é de agonistas inversos (ver Capítulo 1) que desviam o equilíbrio para a fase inativa do receptor. Entre os fármacos bloqueadores muscarínicos que são agonistas inversos estão incluídos atropina, pirenzepina, triexifenidila, AF-DX 116, 4-DAMP, ipratrópio, glicopirrolato e um derivado metílico da escopolamina (Tabela 8-1).

A efetividade dos fármacos antimuscarínicos varia com o tecido e com a fonte do agonista. Os tecidos mais sensíveis à atropina são as glândulas salivares, brônquicas e sudoríparas. A secreção de ácido pelas células parietais gástricas é a menos sensível. Na maioria dos tecidos, os agentes antimuscarínicos bloqueiam agonistas colinoceptores administrados de forma exógena, mais efetivamente do que a acetilcolina liberada de modo endógeno.

A atropina é altamente seletiva para receptores muscarínicos. Sua potência em receptores nicotínicos é muito mais baixa, e as ações em receptores não muscarínicos em geral não são detectáveis clinicamente.

A atropina não distingue entre os subgrupos M_1, M_2 e M_3 de receptores muscarínicos. Em contrapartida, outros fármacos antimuscarínicos são moderadamente seletivos quanto a um ou outro desses subgrupos (Tabela 8-1). A maioria dos fármacos antimuscarínicos sintéticos é consideravelmente menos seletiva do que a atropina em interações com receptores não muscarínicos. Por exemplo, alguns agentes antimuscarínicos aminas quaternárias têm ações bloqueadoras ganglionares significativas, e outros são bloqueadores potentes de receptores de histamina. Os efeitos antimuscarínicos de outros agentes, como fármacos antipsicóticos e antidepressivos, já foram mencionados. Sua seletividade relativa por subtipos de receptor muscarínico ainda não foi definida.

B. Efeitos sobre sistemas orgânicos

1. ***Sistema nervoso central*** – Nas doses geralmente usadas, a atropina tem efeitos estimulantes mínimos sobre o SNC, em especial sobre os centros bulbares parassimpáticos, e um efeito sedativo mais lento, de duração mais longa, sobre o cérebro. A escopolamina tem efeitos centrais mais acentuados, produzindo sonolência quando administrada nas doses

booksmedicos.org

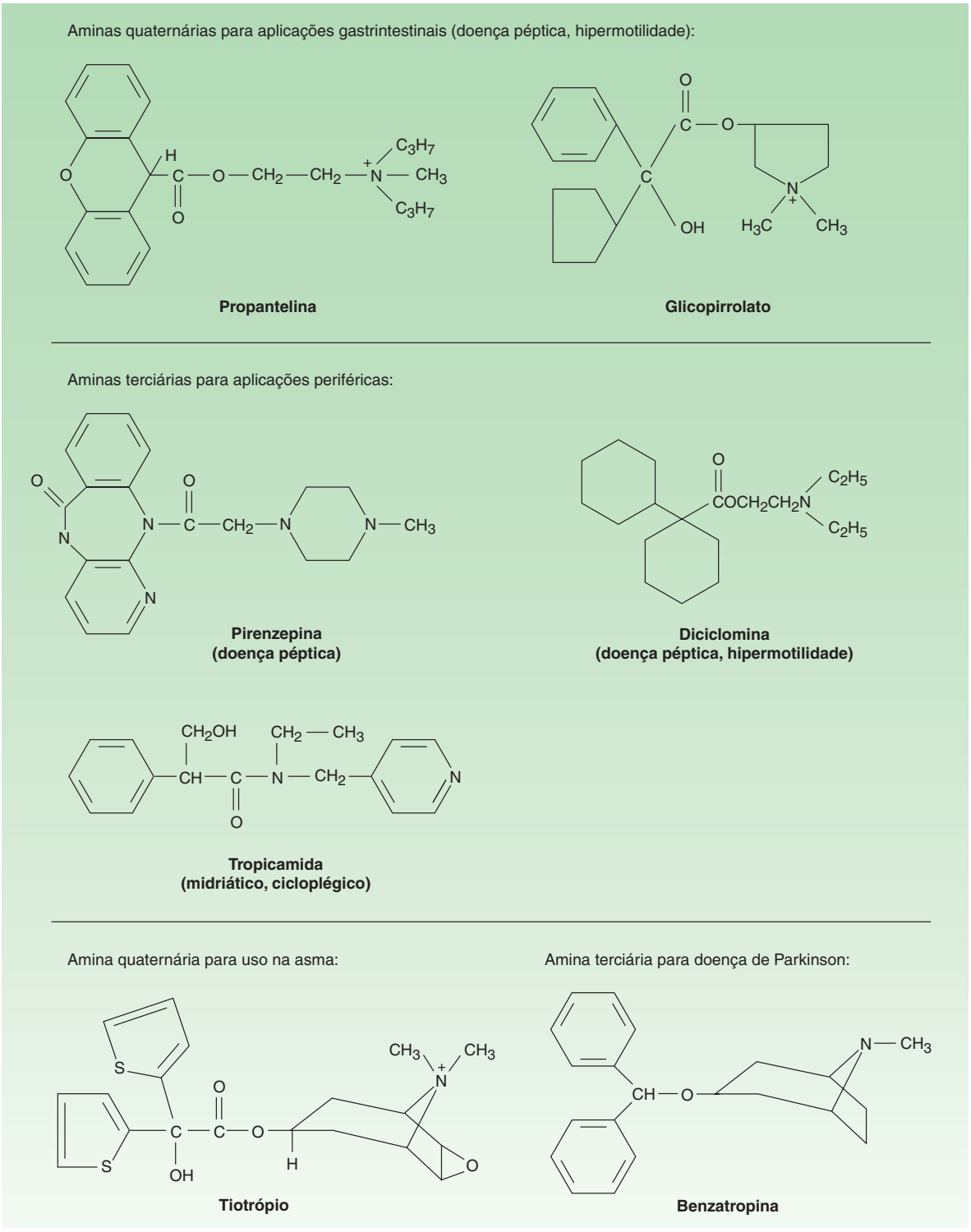


FIGURA 8-2 Estruturas de alguns fármacos antimuscarínicos semissintéticos e sintéticos.

recomendadas e amnésia em indivíduos sensíveis. Em doses tóxicas, a escopolamina e, em menor grau, a atropina, podem causar excitação, agitação, alucinações e coma.

Os tremores da doença de Parkinson são reduzidos pelos fármacos antimuscarínicos de ação central, e a atropina – sob a forma de extrato de beladona – foi um dos primeiros fármacos usados na terapia dessa doença. Como discutido no Capítulo 28, o tremor e a rigidez parkinsonianos parecem resultar de um excesso *relativo* de atividade colinérgica, por causa de uma deficiência de atividade dopaminérgica no sistema estriado dos gânglios basais. A combinação de um agente antimuscarínico com um fármaco precursor da dopamina (levodopa) pode, às vezes, propiciar terapia mais efetiva do que um dos dois fármacos de forma isolada.

booksmedicos.org

TABELA 8-1 Subgrupos de receptores muscarínicos importantes nos tecidos periféricos e seus antagonistas

	Subgrupo		
Propriedade	**M_1**	**M_2**	**M_3**
Localizações primárias	Nervos	Coração, nervos, músculo liso	Glândulas, músculo liso, endotélio
Sistema efetor dominante	↑ IP_3, ↑ DAG	↓ AMPc, ↑ corrente de canal de K^+	↑ IP_3, ↑ DAG
Antagonistas	Pirenzepina, telenzepina, diciclomina[2], triexifenidil[3]	Galamina[1], metoctramina, AF-DX 116[4]	4-DAMP[4], darifenacina, solifenacina, oxibutinina, tolterodina
Constante de dissociação aproximada[5]			
Atropina	1	1	1
Pirenzepina	25	300	500
AF-DX 116	2.000	65	4.000
Darifenacina	70	55	8

[1]Em uso clínico como um agente bloqueador neuromuscular (obsoleto).

[2]Em uso clínico como um agente antiespasmódico intestinal.

[3]Em uso clínico no tratamento da doença de Parkinson.

[4]Composto usado apenas em pesquisas.

[5]Relativa à atropina. Números menores indicam afinidade mais alta.

AF-DX 116, 11-([2-[(dietilamino)metil]-1-piperidinil}acetil)-5,11-di-hidro-6*H*-pirido-[2,3-*b*](1,4)benzodiazepina-6-um; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; 4-DAMP, 4-difenilacetoxi-*N*-metilpiperidina.

Distúrbios vestibulares, sobretudo cinetose, parecem envolver transmissão colinérgica muscarínica. A escopolamina com frequência é efetiva na prevenção ou reversão desses distúrbios.

2. ***Olho*** – O músculo constritor pupilar (ver Figura 6-9) depende da ativação de colinoceptor muscarínico. Essa ativação é bloqueada por atropina tópica e outros fármacos antimuscarínicos terciários, resultando em atividade dilatadora simpática sem oposição e **midríase** (Figura 8-3). As pupilas dilatadas eram consideradas cosmeticamente desejáveis durante a Renascença e são responsáveis pelo nome beladona (em italiano, "mulher bonita") aplicado à planta e a seu extrato ativo por causa do uso do extrato como colírio durante aquele período.

O segundo efeito ocular importante dos fármacos antimuscarínicos é o enfraquecimento da contração do músculo ciliar, ou **cicloplegia**. A cicloplegia resulta na perda da capacidade de acomodação; o olho totalmente atropinizado não pode focalizar a visão para perto (Figura 8-3).

Tanto midríase como cicloplegia são úteis em oftalmologia. São, também, potencialmente perigosas, pois o glaucoma agudo pode ser induzido em pacientes com um ângulo da câmara anterior estreitado.

Um terceiro efeito ocular dos fármacos antimuscarínicos é a redução da secreção lacrimal. Alguns pacientes se queixam ocasionalmente de olhos secos ou "com areia" quando tomam doses grandes de fármacos antimuscarínicos.

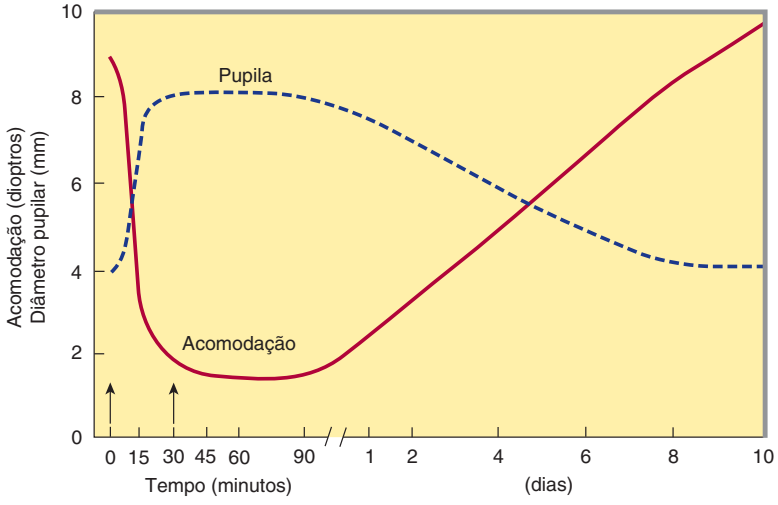


FIGURA 8-3 Efeitos de gotas de escopolamina tópica sobre o diâmetro da pupila (mm) e acomodação (dioptros) no olho humano normal. Uma gota de solução a 0,5% do fármaco foi aplicada no tempo zero, e uma segunda gota foi administrada aos 30 minutos (*setas*). Fez-se a média de resposta em 42 olhos. Note-se a recuperação extremamente lenta. (Reproduzida, com permissão, de Marron J: Cycloplegia and mydriasis by use of atropine, scopolamine, and homatropine-paredrine. Arch Ophthalmol 1940;23:340. Copyright © 1940 American Medical Association. Todos os direitos reservados.)

booksmedicos.org

3. ***Sistema cardiovascular*** – O nodo sinoatrial é muito sensível ao bloqueio de receptor muscarínico. Doses terapêuticas moderadas ou altas de atropina causam taquicardia no coração inervado e que bate espontaneamente, por bloqueio da lentificação vagal. Contudo, doses mais baixas com frequência resultam em bradicardia inicial, antes que os efeitos do bloqueio vagal periférico se tornem manifestos (Figura 8-4). Essa lentificação pode se dever ao bloqueio de receptores pré-juncionais M_1 (autorreceptores, ver Figuras 6-3 e 7-4A) sobre fibras pós-ganglionares vagais que normalmente limitam a liberação de acetilcolina no nodo sinusal e outros tecidos. Os mesmos mecanismos operam no nodo atrioventricular; na presença do tônus vagal elevado, a atropina pode reduzir de forma significativa o intervalo PR do eletrocardiograma por bloqueio de receptores muscarínicos no nodo atrioventricular. Os efeitos muscarínicos na musculatura atrial são bloqueados de modo semelhante, mas esses efeitos não têm significado clínico, exceto no *flutter* e na fibrilação atrial. Os ventrículos são menos afetados por fármacos antimuscarínicos em níveis terapêuticos, por causa de um grau menor de controle vagal. Em concentrações tóxicas, os fármacos podem causar bloqueio de condução intraventricular, que tem sido atribuído a uma ação anestésica local.

   A maioria dos vasos sanguíneos, exceto os das vísceras torácicas e abdominais, não recebe inervação direta do sistema parassimpático. Entretanto, a estimulação nervosa parassimpática dilata as artérias coronárias, e os nervos colinérgicos simpáticos causam vasodilatação do leito vascular dos músculos esqueléticos (ver Capítulo 6). A atropina pode bloquear essa vasodilatação. Além disso, quase todos os vasos contêm receptores muscarínicos endoteliais que medeiam a vasodilatação (ver Capítulo 7). Esses receptores são bloqueados de imediato por fármacos antimuscarínicos. Em doses tóxicas, e em alguns indivíduos em doses normais, os agentes antimuscarínicos causam vasodilatação cutânea, em especial na parte superior do corpo. O mecanismo é desconhecido.

   Os efeitos líquidos cardiovasculares da atropina em pacientes com hemodinâmica normal não são drásticos. Taquicardia pode ocorrer, mas há pouco efeito sobre a pressão sanguínea. Entretanto, os efeitos cardiovasculares de agonistas muscarínicos de ação direta administrados são facilmente prevenidos.

4. ***Sistema respiratório*** – Tanto os músculos lisos quanto as glândulas secretoras das vias respiratórias recebem inervação vagal e contêm receptores muscarínicos. Mesmo em indivíduos normais, a administração de atropina pode causar alguma broncodilatação e reduzir secreção. O efeito é mais significativo em pacientes com doença das vias respiratórias, embora os fármacos antimuscarínicos não sejam tão úteis como os estimulantes de β-adrenoceptores no tratamento da asma (ver Capítulo 20). A eficácia dos fármacos antimuscarínicos não seletivos no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é limitada, porque o bloqueio de receptores M_2 autoinibidores nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares pode se opor à broncodilatação causada por bloqueio de receptores M_3 nos músculos lisos das vias respiratórias. Não obstante, agentes antimuscarínicos seletivos para receptores M_3 são valiosos em alguns pacientes com asma e em muitos com DPOC.

   Fármacos antimuscarínicos são usados com frequência antes da administração de anestésicos inalantes para reduzir o acúmulo de secreções na traqueia e a possibilidade de laringospasmo.

5. ***Trato gastrintestinal*** – O bloqueio de receptores muscarínicos tem efeitos consideráveis sobre a motilidade e parte das funções secretoras do intestino. Contudo, mesmo o bloqueio muscarínico completo não pode abolir a atividade nesse sistema orgânico, pois hormônios locais e neurônios não colinérgicos no sistema nervoso entérico (ver Capítulos 6 e 62) também modulam a função gastrintestinal. Como em outros tecidos, estimulantes muscarínicos administrados por via exógena são bloqueados com mais eficácia do que o são os efeitos da atividade nervosa parassimpática (vagal). A remoção da autoinibição, um mecanismo de

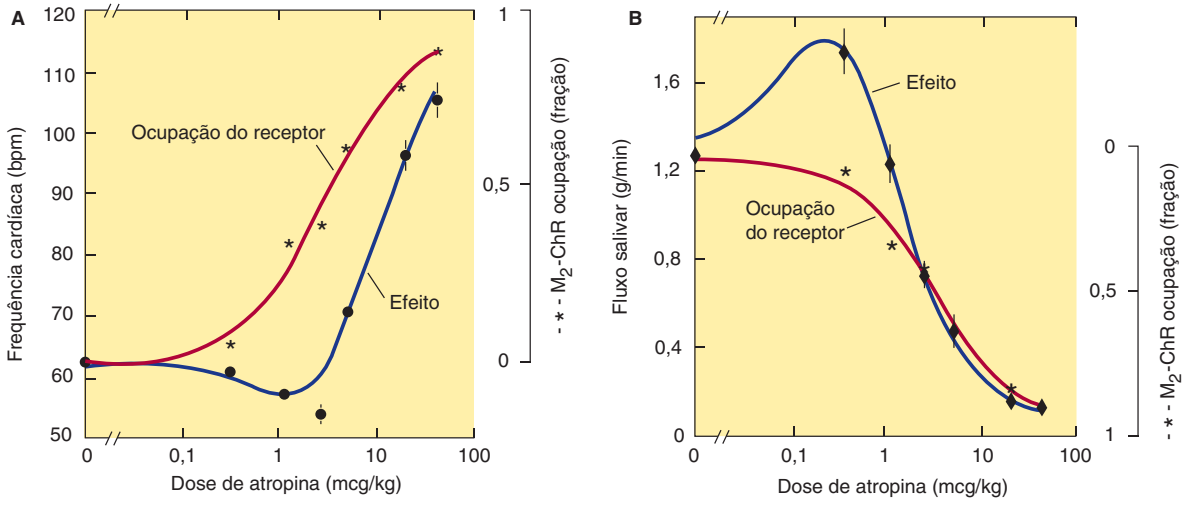


FIGURA 8-4 Efeitos de doses crescentes de atropina sobre a frequência cardíaca (**A**) e fluxo salivar (**B**) em comparação com a ocupação de receptor muscarínico em seres humanos. O efeito parassimpatomimético da dose baixa de atropina é atribuído ao bloqueio de receptores muscarínicos pré-juncionais que suprimem a liberação de acetilcolina. (Adaptada, com permissão, de Wellstein A, Pitschner HF: Complex dose response curves of atropine in man explained by different functions of M_1 and M_2 cholinoceptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1988;338:19. Copyright © 1988 Springer-Verlag.)

booksmedicos.org

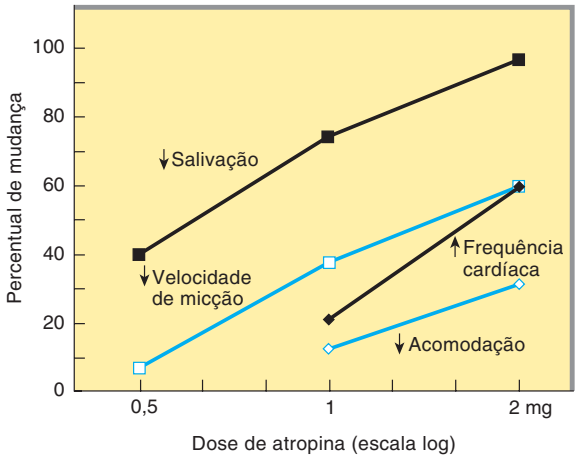


FIGURA 8-5 Efeitos da injeção subcutânea de atropina sobre a salivação, velocidade de micção (eliminação de urina), frequência cardíaca e acomodação em adultos normais. A salivação é a mais sensível dessas variáveis, e a acomodação, a menos delas. (Dados de Herxheimer A: Br J Pharmacol 1958;13:184.)

retroalimentação negativa pelo qual a acetilcolina neural suprime sua própria liberação, pode explicar a eficácia mais baixa de fármacos antimuscarínicos contra os efeitos da acetilcolina endógena.

Os fármacos antimuscarínicos têm efeitos acentuados sobre a secreção salivar. É comum que pacientes usuários de fármacos antimuscarínicos para tratamento da doença de Parkinson ou de problemas urinários apresentem boca seca (Figura 8-5). A secreção gástrica é bloqueada menos efetivamente: o volume e a quantidade de ácido, pepsina e mucina são reduzidos, mas grandes doses de atropina podem ser necessárias. A secreção basal é bloqueada com mais efetividade do que a estimulada por alimento, nicotina ou álcool. A pirenzepina, e um análogo mais potente, a telenzepina, reduzem a secreção ácida gástrica com menos efeitos colaterais do que a atropina e outros agentes menos efetivos. Acreditava-se que isso resultava de um bloqueio seletivo de receptores muscarínicos M_1 excitatórios sobre células ganglionares vagais inervando o estômago, como sugerido por sua proporção alta de afinidade M_1 para M_3 (Tabela 8-1). Entretanto, verificou-se que o carbacol estimula a secreção ácida do estômago em animais com receptores M_1 suprimidos; receptores M_3 foram implicados, e a pirenzepina se opôs a esse efeito do carbacol, indicação de que a pirenzepina é seletiva, mas não específica para receptores M_1. O mecanismo de regulação vagal da secreção de ácido gástrico provavelmente envolve múltiplas vias dependentes de receptores muscarínicos. A pirenzepina e a telenzepina estão em pesquisa nos Estado Unidos. A secreção pancreática e a intestinal são pouco afetadas pela atropina; esses processos estão primariamente sob controle hormonal em vez de vagal.

A motilidade da musculatura lisa gastrintestinal é afetada do estômago ao cólon. Em geral, os fármacos antimuscarínicos diminuem o tônus e os movimentos propulsivos; as paredes das vísceras estão relaxadas. Portanto, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado, e o de trânsito intestinal, estendido. A diarreia causada por excesso de dosagem de agentes parassimpatomiméticos é interrompida de imediato, e mesmo a diarreia por agentes não autonômicos em geral pode ser controlada temporariamente. Contudo, a "paralisia" intestinal induzida por fármacos antimuscarínicos é temporária; mecanismos locais dentro do sistema nervoso entérico, em geral, restabelecem pelo menos algum peristaltismo, depois de 1 a 3 dias de terapia com fármaco antimuscarínico.

6. ***Trato geniturinário*** – A ação antimuscarínica da atropina e seus análogos relaxa os músculos lisos dos ureteres e parede da bexiga, e torna mais lenta a micção (Figura 8-5). Essa ação é útil no tratamento do espasmo induzido por inflamação leve, cirurgia e certas condições neurológicas, mas pode precipitar retenção urinária em homens com hiperplasia prostática (ver a seção seguinte, "Farmacologia clínica dos fármacos bloqueadores de receptores muscarínicos"). Os fármacos antimuscarínicos não têm efeito significativo sobre o útero.
7. ***Glândulas sudoríparas*** – A atropina suprime a sudorese termorreguladora. Fibras colinérgicas simpáticas inervam as glândulas sudoríparas écrinas, e seus receptores muscarínicos são acessíveis de imediato aos fármacos antimuscarínicos. Em adultos, a temperatura corporal só é elevada por esse efeito se forem administradas grandes doses, mas em lactentes e crianças maiores mesmo doses habituais podem causar "febre da atropina".

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Aplicações terapêuticas

Os fármacos antimuscarínicos têm aplicações em vários dos principais sistemas orgânicos e no tratamento de envenenamento por agonistas muscarínicos.

A. Distúrbios do sistema nervoso central

1. ***Doença de Parkinson*** — O tratamento da doença de Parkinson frequentemente é um exercício em polifarmácia, pois nenhum agente isolado é totalmente efetivo ao longo do curso da doença. A maioria dos fármacos antimuscarínicos criados para essa indicação (ver Tabela 28-1) foi desenvolvida antes que a levodopa se tornasse disponível. Seu uso é acompanhado por todos os efeitos colaterais descritos adiante, mas os fármacos permanecem úteis como terapia adjuvante em alguns pacientes.
2. ***Cinetose*** – Certos distúrbios vestibulares respondem a fármacos antimuscarínicos (e a agentes anti-histamínicos com efeitos antimuscarínicos). A escopolamina é um dos remédios mais antigos para enjoo do mar e tão efetiva quanto qualquer um dos agentes introduzidos mais recentemente. Ela pode ser administrada por injeção, por via oral ou como um adesivo transdérmico. A formulação em adesivo produz níveis sanguíneos significativos durante 48 a 72 horas. Doses úteis por qualquer via geralmente causam sedação significativa e boca seca.

B. Distúrbios oftalmológicos

A medida acurada de erro de refração em pacientes que não cooperam, por exemplo, crianças pequenas, requer paralisia ciliar. Também, a midríase facilita muito o exame oftalmoscópico da retina. Portanto, os agentes antimuscarínicos, administrados

booksmedicos.org

TABELA 8-2 Fármacos antimuscarínicos usados em oftalmologia

Fármaco	Duração do efeito	Concentração padrão (%)
Atropina	5-6 dias	0,5-1
Escopolamina	3-7 dias	0,25
Homatropina	12-24 horas	2-5
Ciclopentolato	3-6 horas	0,5-2
Tropicamida	15-60 min	0,5-1

por via tópica como colírio ou unguento oftálmico, são muito úteis para a realização de um exame completo. Para adultos e crianças maiores, são preferíveis os fármacos de ação mais curta (Tabela 8-2). Para crianças menores, a eficácia maior da atropina às vezes é necessária, mas a possibilidade de intoxicação muscarínica aumenta correspondentemente. O fármaco perdido no saco conjuntival por meio do canal nasolacrimal para a nasofaringe pode ser diminuído pelo uso da fórmula em unguento em vez de colírio. No passado, fármacos antimuscarínicos oftálmicos eram selecionados no subgrupo das aminas terciárias, para garantir boa penetração após aplicação conjuntival. Entretanto, o glicopirrolato, um agente quaternário, tem início de ação tão rápido e duração tão longa quanto a atropina.

Os fármacos antimuscarínicos nunca devem ser utilizados para midríase, a menos que seja necessária cicloplegia ou ação prolongada. Fármacos estimulantes α-adrenoceptores, como a fenilefrina, produzem uma midríase de duração mais curta, em geral suficiente para o exame do fundo de olho (ver Capítulo 9).

Um segundo uso oftalmológico dos fármacos antimuscarínicos é para prevenir a formação de sinéquia (aderência) na uveíte e irite. Os preparados de ação mais longa, especialmente a homatropina, são valiosos para essa indicação.

C. Distúrbios respiratórios

O uso da atropina tornou-se parte da medicação pré-operatória de rotina quando eram usados anestésicos como o éter, porque esses anestésicos irritantes aumentavam bastante as secreções nas vias respiratórias e eram associados a episódios frequentes de laringospasmo. A injeção pré-anestésica de atropina ou escopolamina podia prevenir esses efeitos perigosos. A escopolamina também produz amnésia significativa de eventos associados a procedimentos cirúrgicos ou obstétricos, um efeito colateral que era considerado desejável. Por outro lado, retenção urinária e hipomotilidade intestinal após cirurgia com frequência eram exacerbadas por fármacos antimuscarínicos. Os anestésicos inalatórios mais novos são bem menos irritantes para as vias respiratórias.

Os pacientes com **DPOC**, uma condição mais frequente em pacientes mais velhos, sobretudo fumantes crônicos, se beneficiam de broncodilatadores, em especial agentes antimuscarínicos. **Ipratrópio**, **tiotrópio** e **aclidínio** (ver Figura 8-2), análogos sintéticos da atropina, são usados como fármacos inalatórios na DPOC. A via de administração em aerossol tem a vantagem da concentração máxima no tecido-alvo brônquico com efeitos sistêmicos reduzidos. Essa aplicação é discutida com detalhes no Capítulo 20. Tiotrópio e aclidínio têm uma ação broncodilatadora mais longa e podem ser administrados uma vez por dia, porque se dissociam lentamente dos receptores M_3. Eles têm uma meia-vida de eliminação terminal de 5 a 6 dias; níveis constantes no plasma são conseguidos em cerca de 25 dias com uma só administração diária. O tiotrópio reduz a incidência de exacerbações da DPOC e é um adjunto útil em reabilitação pulmonar para aumentar a tolerância a exercícios. O reflexo broncoconstritor neural hiperativo presente na maioria dos indivíduos com **asma** é mediado pelo vago, atuando sobre receptores muscarínicos nas células musculares lisas dos brônquios. O ipratrópio e o tiotrópio também são usados como fármacos inalatórios na asma.

D. Distúrbios cardiovasculares

Uma descarga vagal reflexa marcante às vezes acompanha a dor do infarto do miocárdio (p. ex., crise vasovagal) e pode deprimir a função do nodo sinoatrial ou atrioventricular suficientemente para prejudicar o débito cardíaco. A atropina parenteral, ou um fármaco antimuscarínico similar, é a terapia apropriada nessa situação. Raros indivíduos sem outra doença cardíaca detectável têm reflexos do seio carotídeo hiperativos e podem experimentar desfalecimento ou mesmo síncope, como resultado de descarga vagal em resposta à compressão do pescoço, por exemplo, pelo colarinho apertado. Esses indivíduos podem se beneficiar do uso criterioso de atropina ou de um agente antimuscarínico correlato.

A fisiopatologia influencia a atividade muscarínica também por outros meios. Autoanticorpos circulantes contra a segunda alça extracelular de receptores muscarínicos M_2 cardíacos têm sido detectados em alguns pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática e naqueles afligidos pela doença de Chagas causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Pacientes com doença de Graves (hipertireoidismo) também podem ter esses autoanticorpos, que facilitam o desenvolvimento de fibrilação atrial. Esses autoanticorpos exercem ações parassimpatomiméticas no coração que são preveníveis pela atropina. Em animais imunizados com um peptídeo da segunda alça extracelular do receptor M_2, o anticorpo é um modulador alostérico do receptor. Embora sua função na patologia das doenças cardíacas seja desconhecida, esses anticorpos devem fornecer pistas da base molecular de ativação de receptores, porque seu sítio de ação difere do local ortostérico em que a acetilcolina se liga (ver Capítulo 2).

E. Distúrbios gastrintestinais

Hoje em dia, os agentes antimuscarínicos são usados raramente para a doença ulcerosa péptica nos Estados Unidos (ver Capítulo 62). Agentes antimuscarínicos propiciam algum alívio no tratamento da diarreia comum do viajante e outras condições de hipermotilidade leve ou autolimitada. Eles, com frequência, são combinados com um fármaco antidiarreico opioide, uma terapia muito efetiva. Nessa combinação, entretanto, a dosagem demasiada baixa do fármaco antimuscarínico funciona primariamente para desencorajar o abuso do agente opioide. A combinação clássica de atropina com difenoxilato, um congênere não analgésico da petidina, está disponível sob muitos nomes, em comprimidos ou forma líquida (ver Capítulo 62).

F. Distúrbios urinários

A atropina e outros fármacos antimuscarínicos têm sido usados para alívio sintomático no tratamento da urgência urinária causada por distúrbios inflamatórios leves da bexiga (Tabela 8-3). Entretanto, uma terapia antimicrobiana específica é essencial na cistite bacteriana. Na bexiga urinária humana, receptores M_2 e M_3 são expressos predominantemente com o subtipo M_3 mediando a ativação direta da contração. Como no músculo liso intestinal, o subtipo M_2 parece agir indiretamente por inibição do relaxamento por norepinefrina e epinefrina.

booksmedicos.org

TABELA 8-3 Fármacos antimuscarínicos usados em condições gastrintestinais e geniturinárias

Fármaco	Dosagem habitual
Aminas quaternárias	
Anisotropina	50 mg, 3 vezes/dia
Clidínio	2,5 mg, 3-4 vezes/dia
Glicopirrolato	1 mg, 2-3 vezes/dia
Isopropamida	5 mg, 2 vezes/dia
Mepenzolato	25-50 mg, 4 vezes/dia
Metescopolamina	2,5 mg, 4 vezes/dia
Oxifenônio	5-10 mg, 4 vezes/dia
Propantelina	15 mg, 4 vezes/dia
Tróspio	20 mg, 2 vezes/dia
Aminas terciárias	
Atropina	0,4 mg, 3-4 vezes/dia
Darifenacina	7,5 mg/dia
Diciclomina	10-20 mg, 4 vezes/dia
Oxibutinina	5 mg, 3 vezes/dia
Escopolamina	0,4 mg, 3 vezes/dia
Solifenacina	5 mg/dia
Tolterodina	2 mg, 2 vezes/dia

Receptores de acetilcolina no urotélio (o revestimento epitelial do trato urinário) e nos nervos aferentes, bem como no músculo detrusor, fornecem uma base ampla para a ação de fármacos antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa. A **oxibutinina**, que é um tanto seletiva quanto a receptores M_3, é usada para aliviar espasmo da bexiga após cirurgia urológica, como prostatectomia. Ela também é valiosa na redução da micção involuntária em pacientes com doença neurológica, como, por exemplo, crianças com meningomielocele. A oxibutinina oral, ou instilação do fármaco na bexiga por cateter, nesses pacientes, parece melhorar a capacidade da bexiga e a continência, além de reduzir a infecção e a lesão renal. A oxibutinina aplicada por via transdérmica, ou sua fórmula oral de liberação prolongada, reduz a necessidade de múltiplas doses diárias. O **tróspio**, um antagonista não seletivo, foi aprovado, e é comparável em eficácia e efeitos colaterais à oxibutinina. **Darifenacina** e **solifenacina** são antagonistas aprovados recentemente que têm seletividade maior quanto a receptores M_3 do que a oxibutinina ou o tróspio. Elas têm a vantagem da dose única diária por causa de suas meias-vidas longas. A **tolterodina** e a **fesoterodina**, antimuscarínicos M_3-seletivos, estão disponíveis para uso em adultos com incontinência urinária. Eles têm muitas das qualidades da darifenacina e solifenacina e estão disponíveis em comprimidos de liberação prolongada. A conveniência dos fármacos mais novos e de ação mais longa não tem sido acompanhada por melhorias na eficácia geral ou por diminuição dos efeitos colaterais, como boca seca. **Propiverina,** um agente antimuscarínico mais recente, foi aprovado para esse propósito na Europa, mas não nos Estados Unidos. Um tratamento alternativo para a incontinência urinária refratária a fármacos antimuscarínicos é a injeção intravesical da toxina botulínica tipo A. Está relatado que a toxina botulínica tipo A reduz a incontinência urinária por vários meses depois de um único tratamento, por interferência com a liberação conjunta de ATP com acetilcolina neuronal (ver Figura 6-3). O bloqueio da ativação de nervos sensoriais no urotélio por ATP pode ser responsável por uma grande parte desse efeito. A toxina botulínica foi aprovada para uso em pacientes que não toleram ou são refratários a fármacos antimuscarínicos.

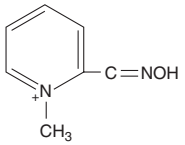
A **imipramina**, um fármaco antidepressivo tricíclico com fortes ações antimuscarínicas, tem sido usada há muito tempo para reduzir a incontinência em pacientes idosos institucionalizados. Tem eficácia moderada, mas causa toxicidade significativa no SNC.

Agentes antimuscarínicos também têm sido usados na urolitíase, para aliviar o espasmo doloroso da musculatura lisa ureteral causado pela passagem do cálculo. Contudo, sua utilidade nessa condição é questionável.

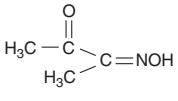
G. Envenenamento colinérgico

O excesso colinérgico grave é uma emergência médica, sobretudo em comunidades rurais onde inseticidas inibidores da colinesterase são bastante usados e em culturas nas quais cogumelos selvagens são ingeridos com frequência. O uso potencial de inibidores da colinesterase como "gases nervosos" na guerra química também requer um conhecimento dos métodos de tratamento do envenenamento agudo (ver Capítulo 58).

1. ***Terapia antimuscarínica*** – Tanto os efeitos nicotínicos como muscarínicos dos inibidores da colinesterase podem ser ameaçadores à vida. Infelizmente, não há método efetivo para bloquear de forma direta os efeitos nicotínicos da inibição de colinesterase, porque os agonistas *e* os antagonistas nicotínicos causam bloqueio da transmissão (ver Capítulo 27). Para reverter os efeitos muscarínicos, um fármaco amina terciária (não quaternária) deve ser usado (preferivelmente atropina) no tratamento dos efeitos sobre o SNC, bem como dos efeitos periféricos dos inibidores organofosforados. Grandes doses de atropina podem ser necessárias para que se oponham aos efeitos muscarínicos de agentes extremamente potentes, como a parationa e os gases nervosos de guerra química: 1 a 2 mg de sulfato de atropina são administrados por via intravenosa a cada 5 a 15 minutos, até que os sinais do efeito (boca seca, reversão de miose) apareçam. O fármaco pode precisar ser administrado muitas vezes, pois os efeitos agudos do inibidor de colinesterase duram de 24 a 48 horas ou mais. Nessa situação potencialmente fatal, até 1 g de atropina por dia pode ser necessário por até 1 mês para controle completo do excesso muscarínico.
2. ***Compostos regeneradores da colinesterase*** – Uma segunda classe de compostos, constituída por oximas substituídas capazes de regenerar a enzima ativa a partir do complexo organofosforado-colinesterase, também está disponível para o tratamento do envenenamento organofosforado. Esses agentes de oxima incluem **pralidoxima** (PAM), diacetilmonoxima (DAM), obidoxima, e outros.



Pralidoxima



Diacetilmonoxima

Os organofosforados causam fosforilação do grupo OH da serina no sítio ativo da colinesterase. O grupo oxima (=NOH) tem uma afinidade muito alta pelo átomo do fósforo, em relação ao qual ele compete com o OH da serina. Essas oximas podem hidrolisar a enzima fosforilada e regenerar a enzima ativa a partir do complexo organofosforado-colinesterase, se o complexo não tiver "envelhecido" (ver Capítulo 7). A pralidoxima é o mais estudado – em seres humanos – dos agentes mostrados e o único disponível para uso clínico nos Estados Unidos. É mais efetiva na regeneração da colinesterase associada a junções neuromusculares

booksmedicos.org

esqueléticas. A pralidoxima e a obidoxima são ineficazes na reversão dos efeitos centrais do envenenamento por organofosforados, pois ambas têm grupos de amônio quaternário com carga positiva que impedem a entrada no SNC. A diacetilmonoxima, por outro lado, atravessa a barreira hematencefálica e, em animais da laboratório, pode regenerar parte da colinesterase no SNC.

A pralidoxima é administrada por infusão intravenosa, 1 a 2 g durante 15 a 30 minutos. Apesar da probabilidade de envelhecimento do complexo fosfato-enzima, relatos recentes sugerem que a administração de doses múltiplas de pralidoxima ao longo de vários dias é útil na intoxicação grave. Em doses excessivas, a pralidoxima pode induzir fraqueza neuromuscular e outros efeitos colaterais. A pralidoxima não é recomendada para a reversão da inibição de acetilcolinesterase por inibidores carbamatos. Detalhes adicionais do tratamento da toxicidade da anticolinesterase são dados no Capítulo 58.

Uma terceira abordagem à proteção contra inibição excessiva da acetilcolinesterase é o *pré-tratamento* com inibidores da enzima de ação intermediária para impedir a ligação do inibidor de organofosfato de ação muito mais longa. Essa profilaxia é obtida com a piridostigmina, mas reservada a situações em que se prevê envenenamento potencialmente letal, como em caso de guerra química (ver Capítulo 7). O uso simultâneo de atropina é necessário para o controle do excesso muscarínico.

O **envenenamento por cogumelos** tem sido dividido tradicionalmente nos tipos de início rápido e de início tardio. O tipo de início rápido em geral é aparente em 30 minutos a 2 horas após a ingestão dos cogumelos e pode ser causado por uma variedade de toxinas. Algumas dessas produzem um simples embaraço gástrico; outras podem ter efeitos semelhantes ao dissulfiram; algumas causam alucinações; e uns poucos cogumelos (p. ex., espécies de *Inocybe*) podem produzir sinais de excesso muscarínico: náuseas, vômitos, diarreia, urgência urinária, sudorese, salivação e, algumas vezes, broncoconstrição. A atropina parenteral, 1 a 2 mg, é o tratamento efetivo para essas intoxicações. Apesar de seu nome, o *Amanita muscaria* contém não apenas muscarina (o alcaloide foi nominado por causa do cogumelo), mas também vários outros alcaloides, inclusive agentes antimuscarínicos, e a ingestão frequente de *A. muscaria* causa sinais de envenenamento por atropina, e não por excesso de muscarina.

O envenenamento por cogumelos de início tardio, geralmente causado por *Amanita phalloides*, *A. virosa*, *Galerina autumnalis*, ou *G. marginata*, manifesta seus primeiros sintomas 6 a 12 horas depois da ingestão. Embora os sintomas iniciais geralmente incluam náuseas e vômitos, a toxicidade principal envolve lesão celular hepática e renal por amatoxinas que inibem a RNA-polimerase. A atropina não tem valor algum nessa forma de envenenamento por cogumelos (ver Capítulo 58).

H. Outras aplicações

A hiperidrose (sudorese excessiva) algumas vezes é reduzida por agentes antimuscarínicos. Contudo, na melhor das hipóteses, o alívio é incompleto porque em geral estão envolvidas glândulas apócrinas e não écrinas.

Efeitos adversos

O tratamento com atropina ou seus congêneres direcionado para um sistema orgânico quase sempre induz efeitos indesejáveis em outros sistemas. Assim, midríase e cicloplegia são efeitos colaterais quando um agente antimuscarínico é usado para reduzir secreção ou motilidade gastrintestinal, embora sejam efeitos terapêuticos quando o fármaco é utilizado em oftalmologia.

Em concentrações mais altas, a atropina causa bloqueio de todas as funções parassimpáticas. Entretanto, é um fármaco notavelmente seguro *em adultos*. O envenenamento por atropina tem ocorrido como resultado de tentativa de suicídio, mas a maioria dos casos deve-se a tentativas de induzir alucinações. Os indivíduos intoxicados manifestam boca seca, midríase, taquicardia, pele quente e ruborizada, agitação e delírio por cerca de 1 semana. A temperatura corporal tende a se elevar. Esses efeitos são memorizados no adágio "*dry as a bone, blind as a bat, red as a beet, mad as a hatter*" ("seco como um osso, cego como um morcego, vermelho como uma beterraba e louco como um chapeleiro").*

Infelizmente, as crianças, em especial lactentes, são muito sensíveis aos efeitos hipertérmicos da atropina. Embora haja recuperação, mesmo após a administração acidental de mais de 400 mg, doses tão pequenas como 2 mg têm causado mortes. Portanto, a atropina deve ser considerada um fármaco altamente perigoso quando a dose excessiva ocorre em lactentes ou crianças pequenas.

As doses excessivas de atropina ou seus congêneres geralmente são tratadas de modo sintomático (ver Capítulo 58). Especialistas em controle de envenenamentos desencorajam o uso de fisostigmina ou de outro inibidor de colinesterase para reverter os efeitos da dose excessiva de atropina, porque o tratamento sintomático é mais efetivo e menos perigoso. Quando se julga que a fisostigmina é necessária, *doses pequenas* são administradas *lentamente* por via intravenosa (1 a 4 mg em adultos, 0,5 a 1 mg em crianças). O tratamento sintomático pode requerer o controle da temperatura com cobertores para o resfriamento e das convulsões com diazepam.

A intoxicação causada por altas doses de fármacos antimuscarínicos quaternários está associada a todos os sinais de bloqueio parassimpático periférico, mas poucos ou nenhum dos efeitos da atropina no SNC. Entretanto, esses fármacos mais polares podem causar bloqueio ganglionar significativo, com hipotensão ortostática acentuada (ver adiante). O tratamento dos efeitos antimuscarínicos, se necessário, é feito com um inibidor de colinesterase quaternário, como a neostigmina. O controle da hipotensão pode necessitar da administração de um fármaco simpatomimético, como a fenilefrina.

Evidências recentes indicam que alguns fármacos de ação central (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes ansiolíticos) com ações antimuscarínicas prejudicam a memória e a cognição em pacientes idosos.

Contraindicações

As contraindicações ao uso de fármacos antimuscarínicos são relativas, não absolutas. O excesso muscarínico óbvio, em especial o causado por inibidores da colinesterase, sempre pode ser tratado com atropina.

Os fármacos antimuscarínicos são contraindicados em pacientes com glaucoma, sobretudo no glaucoma de ângulo fechado. Mesmo o uso sistêmico de doses moderadas pode precipitar o fechamento do ângulo (e o glaucoma agudo) em pacientes com câmaras anteriores rasas.

Em homens idosos, os fármacos antimuscarínicos devem ser usados sempre com cautela e evitados naqueles com história de hiperplasia prostática.

---

*N. de R.T. Este último elemento, "o chapeleiro", é uma referência ao livro *Alice no País das Maravilhas*, de Lewis Carroll. Ver nota da página 1008.

booksmedicos.org

Como tornam mais lento o esvaziamento gástrico, os fármacos antimuscarínicos podem *aumentar* os sintomas em pacientes com úlcera gástrica. Agentes antimuscarínicos não seletivos nunca devem ser usados no tratamento de doença ácido-péptica (ver Capítulo 62).

■ FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

Os agentes bloqueadores ganglionares bloqueiam competitivamente a ação da acetilcolina e de agonistas similares em receptores nicotínicos de gânglios autônomos, tanto parassimpáticos como simpáticos. Alguns membros do grupo também bloqueiam o canal iônico que tem como portão o colinoceptor nicotínico. Os fármacos bloqueadores ganglionares são importantes e utilizados na pesquisa farmacológica e fisiológica, porque bloqueiam todo o efluxo autonômico. Entretanto, sua falta de seletividade lhes confere um espectro tão amplo de efeitos indesejáveis que têm uso clínico limitado.

Química e farmacocinética

Todos os fármacos bloqueadores ganglionares de interesse são aminas sintéticas. O **tetraetilamônio (TEA)**, o primeiro a ser reconhecido como tendo essa ação, tem uma duração de ação muito curta. O **hexametônio ("C6")** foi desenvolvido e introduzido clinicamente como o primeiro fármaco efetivo para tratamento de hipertensão. Conforme mostrado na Figura 8-6, há uma relação óbvia entre as estruturas do agonista de acetilcolina e dos antagonistas nicotínicos tetraetilamônio e hexametônio. O decametônio, o análogo "C10" do hexametônio, é um agente bloqueador neuromuscular despolarizante.

A **mecamilamina**, uma amina secundária, foi desenvolvida para melhorar o grau e a extensão de absorção do trato gastrintestinal, porque os compostos bloqueadores ganglionares aminas quaternárias eram absorvidos de forma errada após administração. O trimetafano, um bloqueador ganglionar polar, de ação curta, não está mais disponível para uso clínico.

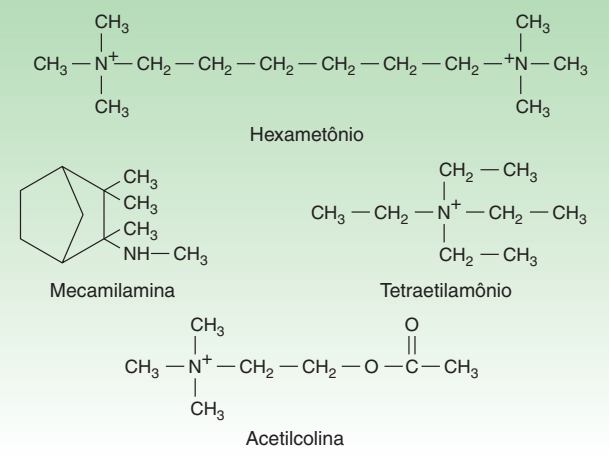


FIGURA 8-6 Alguns fármacos bloqueadores ganglionares. A acetilcolina é mostrada para referência.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os receptores nicotínicos ganglionares, como aqueles da junção neuromuscular do músculo esquelético, estão sujeitos a bloqueio, tanto despolarizante quanto não despolarizante (ver Capítulos 7 e 27). A própria nicotina, a carbamilcolina e, até mesmo, a acetilcolina (se amplificada por um inibidor de colinesterase) podem produzir bloqueio ganglionar despolarizante.

Os fármacos usados atualmente como bloqueadores ganglionares são classificados como antagonistas competitivos não despolarizantes. O bloqueio pode ser superado pelo aumento da concentração de um agonista, por exemplo, acetilcolina. Entretanto, o hexametônio na verdade produz a maior parte de seu bloqueio por ocupação de sítios dentro do canal iônico nicotínico ou sobre ele, e não ocupando o colinoceptor em si.

B. Efeitos sobre sistemas orgânicos

1. ***Sistema nervoso central*** – A mecamilamina, ao contrário dos agentes aminas quaternárias e do trimetafano, cruza a barreira hematencefálica e penetra de imediato no SNC. Sedação, tremores, movimentos coreiformes e aberrações mentais têm sido relatados como efeitos da mecamilamina.
2. ***Olho*** – Os fármacos bloqueadores ganglionares causam uma cicloplegia previsível com perda de acomodação, porque o músculo ciliar recebe inervação primariamente do sistema nervoso parassimpático. O efeito sobre a pupila não é previsto com facilidade, visto que a íris recebe inervação simpática (mediando a dilatação pupilar) e parassimpática (mediando a constrição pupilar). O bloqueio ganglionar causa dilatação moderada da pupila, com frequência porque o tônus parassimpático geralmente domina esse tecido.
3. **Sistema cardiovascular** – Os vasos sanguíneos recebem, sobretudo, fibras vasoconstritoras do sistema nervoso simpático; portanto, o bloqueio ganglionar causa uma diminuição acentuada do tônus arteriolar e venomotor. A pressão sanguínea pode cair precipitadamente, porque tanto a resistência vascular periférica como o retorno venoso estão menores (ver Figura 6-7). A hipotensão é bastante acentuada na posição de pé (hipotensão ortostática ou postural), pois os reflexos posturais que em geral impedem o acúmulo venoso de sangue estão bloqueados.

   Os efeitos cardíacos incluem contratilidade diminuída e, como o nodo sinoatrial geralmente é dominado pelo sistema nervoso parassimpático, uma taquicardia moderada.
4. ***Trato gastrintestinal*** – A secreção é reduzida, embora não o bastante para tratar a doença efetivamente. A motilidade é inibida profundamente, e a obstipação, acentuada.
5. ***Outros sistemas*** – A musculatura lisa geniturinária depende em parte da inervação autonômica para a função normal. Portanto, o bloqueio ganglionar causa hesitação na micção e pode precipitar retenção urinária em homens com hiperplasia prostática. A função sexual é dificultada, pois a ereção e a ejaculação podem ser impedidas por doses moderadas.

   A sudorese termorreguladora é reduzida pelos fármacos bloqueadores ganglionares. Entretanto, a hipertermia não consiste em um problema, exceto em ambientes muito quentes, porque a vasodilatação cutânea geralmente é suficiente para manter uma temperatura corporal normal.

booksmedicos.org

6. ***Resposta a fármacos autonômicos*** – Os pacientes que utilizam fármacos bloqueadores ganglionares são totalmente responsivos a fármacos autonômicos que atuam sobre receptores muscarínicos α e β-adrenérgicos porque esses receptores de células efetoras não são bloqueados. Na verdade, as respostas podem ser exageradas, ou mesmo revertidas (p. ex., a norepinefrina administrada por via intravenosa talvez cause taquicardia em vez de bradicardia), porque os reflexos homeostáticos, que normalmente moderam as respostas autonômicas, estão ausentes.

Aplicações clínicas e toxicidade

Bloqueadores ganglionares são usados raramente, porque agentes bloqueadores autonômicos mais seletivos estão disponíveis. A mecamilamina bloqueia receptores nicotínicos centrais e tem sido defendida como um possível adjuvante do adesivo de nicotina transdérmico para reduzir a ânsia por nicotina em pacientes que tentam deixar de fumar. A toxicidade dos fármacos bloqueadores ganglionares limita-se aos efeitos autonômicos já descritos. Para a maioria dos pacientes, esses efeitos são intoleráveis, exceto para uso agudo.

RESUMO Fármacos com ações anticolinérgicas

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS PARA CINETOSE				
• Escopolamina	Mecanismo desconhecido no SNC	Reduz vertigem, náuseas pós-operatórias	Prevenção da cinetose e de náuseas e vômitos pós-operatórios	Adesivo transdérmico usado para cinetose • Injeção IM para uso pós-operatório • *Toxicidade:* taquicardia, visão turva, xerostomia, delírio • *Interações:* com outros antimuscarínicos
DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS				
• Diciclomina	Antagonismo competitivo em receptores M_3	Reduz atividade de músculos lisos e secretora do intestino	Síndrome do intestino irritável, diarreia leve	Disponível em formulações orais e parenterais • $t_{½}$ curta, mas ação dura até 6 h • *Toxicidade:* taquicardia, confusão, retenção urinária, pressão intraocular aumentada • *Interações:* com outros antimuscarínicos
• *Hiosciamina: duração de ação mais longa*				
• *Glicopirrolato: semelhante à diciclomina*				
OFTALMOLOGIA				
• Atropina	Antagonismo competitivo em todos os receptores M	Causa midríase e cicloplegia	Exame da retina; prevenção de sinequias após cirurgia	Usada como colírio • ação longa (5-6 dias) • *Toxicidade:* pressão intraocular aumentada no glaucoma de ângulo fechado • *Interações:* com outros antimuscarínicos
• *Homatropina: duração de ação mais curta (12-24 h) que a atropina*				
• *Ciclopentolato: duração de ação mais curta (3-6 h)*				
• *Tropicamida: duração de ação mais curta (15-60 min)*				
RESPIRATÓRIO (ASMA, DPOC)				
• Ipratrópio	Antagonista competitivo, não seletivo, em receptores M	Reduz ou previne broncoespasmo	Prevenção e alívio de episódios agudos de broncospasmo	Aerossol (tubo), até 4 ×/dia • *Toxicidade:* xerostomia, tosse • *Interações:* com outros antimuscarínicos
• *Tiotrópio, aclidínio: duração de ação mais longa; usados uma vez por dia*				
URINÁRIO				
• Oxibutinina	Antagonista muscarínico levemente M_3-seletivo	Reduz o tônus do músculo liso detrusor, espasmos	Incontinência com urgência; espasmos pós-operatórios	Formulações oral, IV, em adesivo • *Toxicidade:* taquicardia, obstipação, aumento da pressão intraocular xerostomia • Adesivo: prurido • *Interações:* com outros antimuscarínicos
• *Darifenacina, solifenacina e tolterodina: aminas terciárias com seletividade um tanto maior para receptores M_3*				
• *Tróspio: amina quaternária com menos efeito no SNC*				
INTOXICAÇÃO COLINÉRGICA				
• Atropina	Antagonista competitivo não seletivo de todos os receptores muscarínicos no SNC e periférico	Bloqueia o excesso muscarínico em glândulas exócrinas, coração, músculo liso	Antídoto obrigatório para intoxicação grave por inibidor de colinesterase	Infusão intravenosa até que apareçam sinais antimuscarínicos • continuar o quanto for necessário • *Toxicidade:* insignificante enquanto continue a inibição de AChE
• Pralidoxima	Afinidade muito alta pelo átomo do fósforo mas não penetra no SNC	Regenera a AChE ativa; pode aliviar o bloqueio na placa terminal do músculo esquelético	Antídoto padrão para fase inicial (48 h) de intoxicação por inibidor de colinesterase	Intravenosa a cada 4-6 h • *Toxicidade:* pode causar fraqueza muscular em dose excessiva

AChE, acetilcolinesterase; SNC, sistema nervoso central; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS ANTIMUSCARÍNICOS*
Alcaloides da beladona, extrato ou tintura
Atropina
Ciclopentolato
Clidínio
Darifenacina
Diciclomina
Escopolamina
Oral
Oftálmica
Transdérmica
Fesoterodina
Flavoxato
Glicopirrolato
Homatropina
Ipratrópio
l-Hiosciamina
Mepenzolato
Metescopolamina
Oxibutinina
Propantelina
Solifenacina
Tiotrópio
Tolterodina
Toxina botulínica A
Tropicamida
Tróspio
BLOQUEADORES GANGLIONARES
Mecamilamina
REGENERADOR DE COLINESTERASE
Pralidoxima

*Os fármacos antimuscarínicos usados no parkinsonismo estão listados no Capítulo 28.

REFERÊNCIAS

Brodde OE et al: Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. Basic Res Cardiol 2001;96:528.

Cahill K et al: Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5.

Carrière I et al: Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. Arch Intern Med 2009; 169:1317.

Casaburi R et al: Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005;127:809.

Casarosa P et al: The constitutive activity of the human muscarinic M3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics. J Pharmacol Exp Ther 2010;333:201.

Chapple CR et al: A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: Results of the STAR trial. Eur Urol 2005;48:464.

Ehlert FJ, Pak KJ, Griffin MT: Muscarinic agonists and antagonists: Effects on gastrointestinal function. In: Fryer AD et al (editors): *Muscarinic Receptors*. Handb Exp Pharmacol 2012;208:343.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 2008;9:453.

Haga K et al: Structure of the human M2 muscarinic acetylcholine receptor bound to an antagonist. Nature 2012;482:547.

Kranke P et al: The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. Anesth Analg 2002;95:133.

Kruse AC et al: Structure and dynamics of the M3 muscarinic acetylcholine receptor. Nature 2012;482:552.

Lawrence GW, Aoki KR, Dolly JO: Excitatory cholinergic and purinergic signaling in bladder are equally susceptible to botulinum neurotoxin A consistent with co-release of transmitters from efferent fibers. J Pharmacol Exp Ther 2010;334:1080.

Marquardt K: Mushrooms, amatoxin type. In: Olson K (editor): *Poisoning & Drug Overdose*, 6th ed. New York:McGraw-Hill, 2012.

Profita M et al: Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors, and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. J Pharmacol Exp Ther 2009;329:753.

Rai BP et al: Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12.

Stavrakis S et al: Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. J Am Coll Cardiol 2009;54:1309.

Young JM et al: Mecamylamine: New therapeutic uses and toxicity/risk profile. Clin Ther 2001;23:532. Zhang L et al: A missense mutation in the CHRM2 gene is associated with familial dilated cardiomyopathy. Circ Res 2008;102:1426.

Tratamento do envenenamento por anticolinesterase

Masson P: Evolution of and perspectives on therapeutic approaches to nerve agent poisoning. Toxicol Lett 2011;206:5.

Thiermann H et al: Pharmacokinetics of obidoxime in patients poisoned with organophosphorus compounds. Toxicol Lett 2010;197:236.

Weinbroum AA: Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. Br Med Bull 2005;72:119.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os sintomas de JH com frequência são exibidos por pacientes após prostatectomia para alívio de obstrução significativa do fluxo vesical. Incontinência com urgência pode ocorrer em pacientes cuja hipertrofia prostática causou instabilidade do músculo detrusor. Ele deve ser alertado de que a incontinência urinária e a frequência urinária podem diminuir com o tempo após a prostatectomia, quando regredir a instabilidade do músculo detrusor. JH pode ser ajudado pela administração diária de um só comprimido de tolterodina de liberação prolongada (4 mg/d) ou oxibutinina (5-10 mg/d). Um adesivo transdérmico contendo oxibutinina (3,9 mg/d) também está disponível.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

9

Agonistas adrenoceptores e fármacos simpatomiméticos

Italo Biaggioni, MD, e David Robertson, MD*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 68 anos queixa-se de leveza na cabeça ao se levantar, que piora após refeições e em ambientes quentes. Os sintomas começaram há cerca de 4 anos e progrediram lentamente até o ponto de incapacitá-lo. Ele desmaia várias vezes, mas sempre recobra a consciência quase imediatamente após a queda. A revisão dos sintomas revela piora discreta de constipação, retenção urinária desproporcional ao tamanho da próstata e diminuição da sudorese. De outra forma, esse homem é sadio, sem história de hipertensão, diabetes, nem doença de Parkinson. Por causa da retenção urinária, ele foi medicado com o α_1-antagonista tansulosina, mas não pôde tolerá-lo em razão da piora da hipotensão ortostática. O exame físico revelou uma pressão arterial de 167/84 mmHg em decúbito dorsal e 106/55 mmHg em posição ortostática. Houve um aumento compensador inadequado da frequência cardíaca (de 84 para 88 bpm), considerando-se o grau de hipotensão ortostática. O exame físico não é digno de nota, sem evidências de neuropatia periférica nem aspectos parkinsonianos. Os exames laboratoriais são negativos, exceto pela norepinefrina plasmática, que está baixa, em 98 pg/mL (o normal é 250 a 400 pg/mL, para sua idade). Foi feito um diagnóstico de insuficiência autonômica pura, com base no quadro clínico e na ausência de fármacos que induzam à hipotensão ortostática e de doenças comumente associadas à neuropatia autonômica (p. ex., diabetes, doença de Parkinson). Que precauções esse paciente deve observar ao usar fármacos simpatomiméticos? Esses fármacos podem ser usados em seu tratamento?

O sistema nervoso simpático é um regulador importante de quase todos os sistemas orgânicos. Isso fica bastante evidente na regulação da pressão sanguínea. Como ilustrado no estudo de caso, o sistema nervoso autônomo é crucial para a manutenção da pressão sanguínea, mesmo em situações de estresse relativamente pequeno (p. ex., o estresse gravitacional da posição ortostática).

Os efeitos finais da estimulação simpática são mediados por liberação da norepinefrina de terminais nervosos, que então ativa adrenoceptores em sítios pós-sinápticos (ver Capítulo 6). Além disso, em resposta a uma variedade de estímulos, como o estresse, a medula suprarrenal libera epinefrina, que é transportada no sangue aos tecidos-alvo. Em outras palavras, a epinefrina age como um hormônio, ao passo que a norepinefrina atua como um neurotransmissor.

*Os autores agradecem aos Drs. Vsevolod Gurevich e Randy Blakely pela ajuda com os comentários

Os fármacos que mimetizam as ações da epinefrina ou norepinefrina têm sido denominados **fármacos simpatomiméticos**. Os simpatomiméticos são agrupados pelo modo de ação e pelo espectro de receptores que ativam. Alguns desses fármacos (p. ex., norepinefrina e epinefrina) são agonistas *diretos*, isto é, interagem diretamente com adrenoceptores e os ativam. Outros são agonistas *indiretos*, porque suas ações dependem de sua capacidade de aumentar as ações de catecolaminas endógenas. Esses agentes indiretos podem ter um entre dois mecanismos diferentes: (1) podem deslocar catecolaminas armazenadas da terminação nervosa adrenérgica (p. ex., o mecanismo de ação da tiramina), ou podem diminuir a depuração de norepinefrina liberada; quer por (2.1) inibir a recaptação de catecolaminas já liberadas (p. ex., o mecanismo de ação da cocaína e antidepressivos tricíclicos), ou por (2.2) impedir o metabolismo enzimático da norepinefrina (inibidores da monoaminoxidase e da catecol-*O*-metiltransferase). Alguns fármacos têm ações tanto diretas como indiretas.

booksmedicos.org

Ambos os tipos de simpatomiméticos, diretos e indiretos, causam finalmente ativação de adrenoceptores, levando a alguns ou todos os efeitos característicos das catecolaminas endógenas. Os efeitos farmacológicos dos agonistas diretos dependem da via de administração, de sua afinidade relativa por subtipos de adrenoceptores, e da expressão relativa desses subtipos de receptores em tecidos-alvo. Os efeitos farmacológicos dos simpatomiméticos indiretos são maiores em condições de atividade simpática aumentada e armazenamento e liberação de norepinefrina.

FARMACOLOGIA MOLECULAR SUBJACENTE ÀS AÇÕES DE FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Os efeitos das catecolaminas são mediados por receptores de superfície celular. Os adrenoceptores são típicos receptores acoplados à proteína G (GPCR; ver Capítulo 2). A proteína receptora tem um N-terminal extracelular, atravessa a membrana sete vezes (domínios transmembrana), formando três alças extracelulares e três intracelulares, e tem um C-terminal intracelular (Figura 9-1). Elas são acopladas a proteínas G que regulam várias proteínas efetoras. Cada proteína G é um heterotrímero composto de subunidades α, β e γ. As proteínas G são classificadas com base em suas subunidades α distintivas. Entre as proteínas G de importância particular para a função adrenoceptora estão incluídas G_s, estimuladora da adenililciclase; G_i e G_o, inibidoras da adenililciclase; e G_q e G_{11}, que acoplam receptores α à fosfolipase C. A ativação de receptores acoplados à proteína G por catecolaminas promove a dissociação do difosfato de guanosina (GDP) da subunidade α da proteína G apropriada. O trifosfato de guanosina (GTP), então, liga-se a essa proteína G, e a subunidade α dissocia-se da unidade β-γ. A subunidade α ligada ao GTP ativado regula, então, a atividade de seu efetor. Os efetores de subunidades α ativadas por adrenoceptor incluem adenililciclase, GMPc fosfodiesterase, fosfolipase C e canais iônicos. A subunidade α é inativada por hidrólise do GTP ligado a GDP e fosfato, e pela reassociação subsequente da subunidade α com a subunidade β-γ. As subunidades β-γ têm efeitos independentes adicionais, atuando sobre uma variedade de efetores, como canais iônicos e enzimas.

Os adrenoceptores, de início, foram caracterizados farmacologicamente, com os receptores α tendo as potências comparativas epinefrina ≥ norepinefrina >> isoproterenol, e os receptores β tendo as potências comparativas isoproterenol > epinefrina ≥ norepinefrina. O desenvolvimento de antagonistas seletivos revelou a presença de subtipos desses receptores, sendo então caracterizados por clonagem molecular. Sabe-se agora que genes particulares codificam os subtipos de receptores listados na Tabela 9-1.

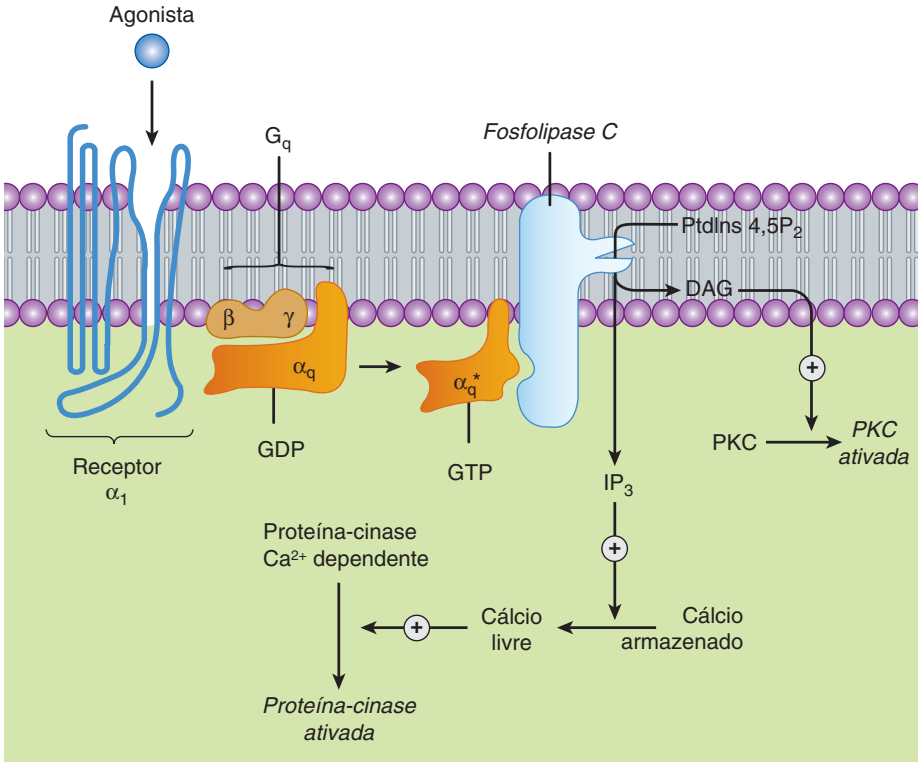


FIGURA 9-1 Ativação de respostas α_1. A estimulação de receptores α_1 por catecolaminas leva à ativação de uma proteína de acoplamento Gq. A subunidade α ativada (α_q*) dessa proteína ativa o efetor, fosfolipase C, que leva à liberação de IP_3 (1, 4, 5-trifosfato de inositol) e DAG (diacilglicerol) do difosfato de fosfatidilinositol (PtdIns 4,5P_2). O IP_3 estimula a liberação de estoques sequestrados de cálcio, levando a uma concentração aumentada de Ca^{2+} citoplasmático. O Ca^{2+} pode então ativar proteínas-cinase dependentes de Ca^{2+}, que por sua vez fosforilam seus substratos. O DAG ativa a proteína-cinase C (PKC). GTP, trifosfato de guanosina; DPG, difosfato de guanosina. Ver o texto para efeitos adicionais da ativação de receptor α_1.

booksmedicos.org

TABELA 9-1 Tipos e subtipos de adrenoceptores

Receptor	Agonista	Antagonista	Proteína G	Efeitos	Gene no cromossomo
Tipo α_1	Fenilefrina	Prazosina	G_q	↑ IP_3, DAG comum a todos	
α_{1A}		Tansulosina			C8
α_{1B}					C5
α_{1D}					C20
Tipo α_2	Clonidina	Ioimbina	G_i	↓ AMPc comum a todos	
α_{2A}	Oximetazolina				C10
α_{2B}		Prazosina			C2
α_{2C}		Prazosina			C4
Tipo β	Isoproterenol	Propanolol	G_s	↑ AMPc comum a todos	
β_1	Dobutamina	Betaxolol			C10
β_2	Salbutamol	Butoxamina			C5
β_3	Mirabegron				C8
Tipo dopamina	Dopamina				
D_1	Fenoldopam		G_s	↑ AMPc	C5
D_2	Bromocriptina		G_i	↓ AMPc	C11
D_3			G_i	↓ AMPc	C3
D_4		Clozapina	G_i	↓ AMPc	C11
D_5			G_s	↑ AMPc	C4

Da mesma forma, a catecolamina endógena dopamina produz uma variedade de efeitos biológicos mediados por interações com receptores específicos da dopamina (Tabela 9-1). Esses receptores são distintos dos receptores α e β, e particularmente importantes no cérebro (ver Capítulos 21 e 29) e nas vasculaturas esplâncnica e renal. A clonagem molecular já identificou vários genes distintos, codificando cinco subtipos de receptores, dois receptores semelhantes a D_1 (D_1 e D_5) e três semelhantes a D_2 (D_2, D_3 e D_4). Ocorre complexidade adicional em razão da presença de íntrons dentro da região de codificação dos genes receptores semelhantes a D_2, o que possibilita a combinação alternativa dos éxons nesse subtipo importante. Há variação polimórfica extensa no gene receptor humano D_4. Esses subtipos podem ter importância para a compreensão da eficácia e efeitos adversos dos novos fármacos antipsicóticos (ver Capítulo 29).

Tipos de receptor

A. Receptores α

Os receptores α_1 são acoplados por meio de proteínas G na família G_q à fosfolipase C. Essa enzima faz a hidrólise de polifosfoinositídeos, levando à formação de **1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3)** e **diacilglicerol (DAG)** Tabela 9-1, Figura 9-1). O IP_3 promove a liberação de Ca^{2+} sequestrado dos armazéns intracelulares, o que aumenta as concentrações citoplasmáticas de Ca^{2+} livre que ativam várias proteínas-cinase dependentes de cálcio. A ativação desses receptores também pode aumentar o influxo de cálcio através da membrana plasmática da célula. O IP_3 é desfosforilado sequencialmente, o que leva, por fim, à formação de inositol livre. O DAG coopera com o Ca^{2+} na ativação da proteína-cinase C, que modula a atividade de muitas vias de sinalização. Além disso, receptores α_1 ativam vias de transdução de sinais que estimulam tirosinas-cinase. Por exemplo, foi verificado que receptores α_1 ativam cinases ativadas por mitógenos (MAP-cinases) e polifosfoinositol-3--cinase (PI-3-cinase). Essas vias podem ter importância para a estimulação de crescimento e proliferação celular mediados por receptores α_1, por meio de regulação da expressão do gene.

Os receptores α_2 são acoplados à proteína reguladora inibidora G_i (Figura 9-2) que inibe a atividade de adenililciclase e causa diminuição dos níveis intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). É provável que não somente α_1, mas também as subunidades β-γ de G_i contribuam para a inibição da adenililciclase. Os receptores α_2 usam outras vias de sinalização, inclusive regulação de atividades de canal iônico e de enzimas importantes envolvidas na transdução de sinais. Realmente, alguns dos efeitos de adrenoceptores α_2 não dependem de sua capacidade de inibir a adenililciclase; por exemplo, os agonistas de receptores α_2 causam agregação plaquetária e uma diminuição dos níveis de AMPc das plaquetas, mas não está claro se a agregação resulta da diminuição de AMPc ou de outros mecanismos que envolvem efetores regulados por G_i.

B. Receptores β

A ativação de todos os três subtipos de receptor (β_1, β_2, e β_3) resulta em estimulação de adenililciclase e AMPc aumentado (Tabela 9-1, Figura 9-2). A ativação da enzima ciclase é mediada pela proteína de acoplamento estimuladora G_s. O AMP cíclico é o maior segundo mensageiro da ativação de receptores β. Por exemplo, no fígado de muitas espécies, a síntese de AMPc ativada por receptores β leva a uma cascata de eventos que culmina na ativação de glicogênio fosforilase. No coração, a síntese de AMPc ativada por receptores β aumenta o influxo de cálcio através da membrana celular e seu sequestro dentro

booksmedicos.org

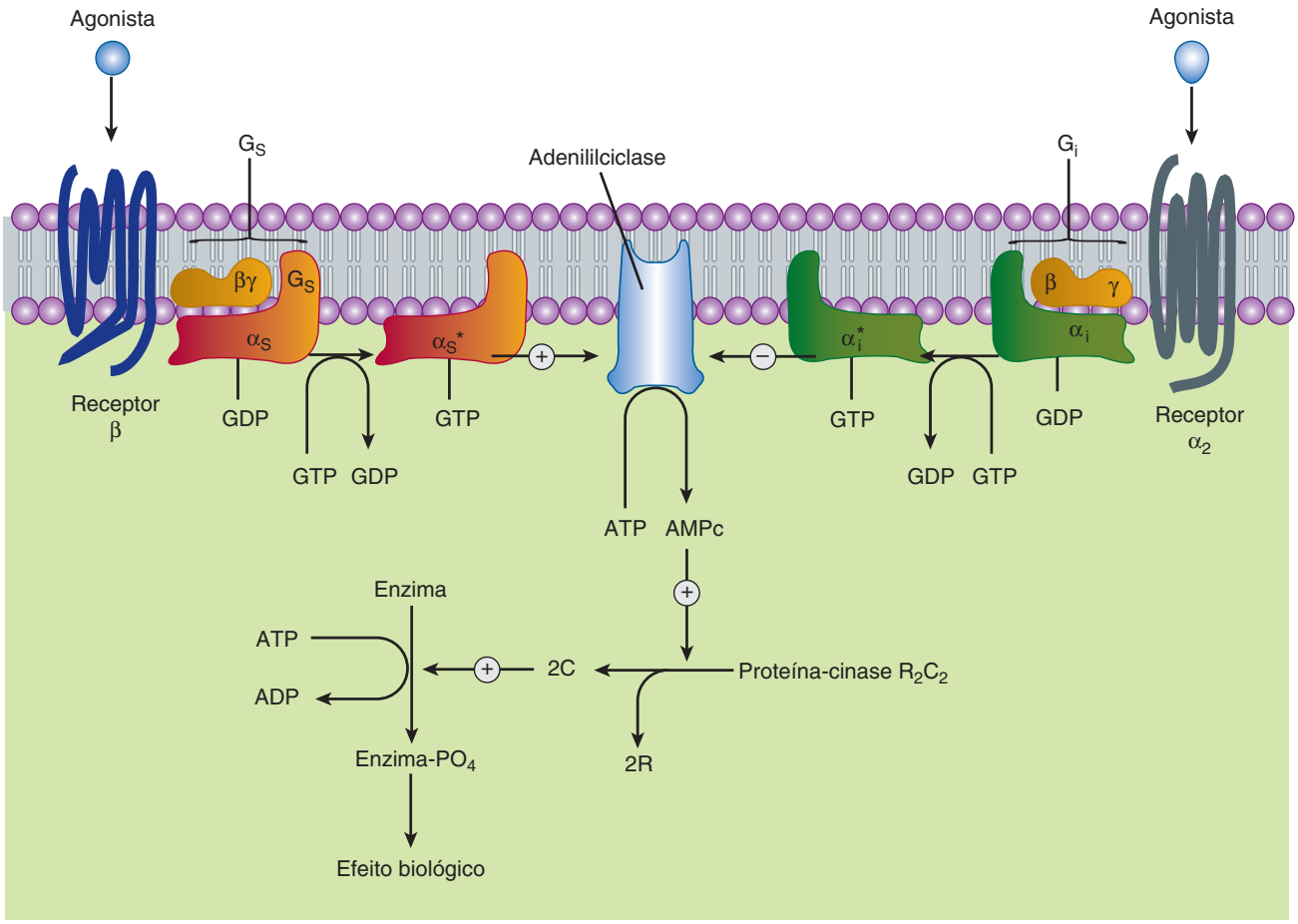


FIGURA 9-2 Ativação e inibição da adenililciclase por agonistas que se ligam a receptores de catecolamina. A ligação a adrenoceptores β estimula a adenililciclase por ativação da proteína G estimuladora, G_s, que leva à dissociação de sua subunidade α carregada com GTP. Essa subunidade ativada α_s ativa diretamente a adenililciclase, resultando em um aumento de velocidade da síntese de AMPc. Ligantes de adrenoceptor α_2 inibem a adenililciclase por causar dissociação da proteína G inibidora, G_i, em suas subunidades; por exemplo, uma subunidade ativada α_1 carregada com GTP e uma unidade β-γ. O mecanismo pelo qual essas subunidades inibem a adenililciclase é incerto. O AMPc liga-se à subunidade reguladora (*R*) da proteína-cinase AMPc dependente, levando à liberação de subunidades catalíticas ativas (*C*) que fosforilam substratos de proteína específicos e modificam sua atividade. Essas unidades catalíticas também fosforilam a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), que modifica a expressão do gene. Ver o texto para outras ações de adrenoceptores β e α_2.

da célula. A ativação de receptores β também promove o relaxamento de músculos lisos. Embora seja incerto, o mecanismo do efeito sobre o músculo liso pode envolver a fosforilação da miosina-cinase de cadeia leve para uma forma inativa (ver Figura 12-1). β-adrenoceptores podem ativar canais de cálcio sensíveis à voltagem no coração por meio do acoplamento a G_s, mas independentes de AMPc. Em certas circunstâncias, receptores β_2 podem se acoplar a proteínas G_q. Foi demonstrado que esses receptores ativam cinases adicionais, como MAP-cinases, formando complexos de subunidades múltiplas contendo múltiplas moléculas de sinalização.

O adrenoceptor β_3 é um receptor de afinidade mais baixa em comparação com os receptores β_1 e β_2, porém mais resistente à dessensibilização. É encontrado em vários tecidos, mas sua função fisiológica ou patológica em seres humanos não está clara. Agonistas seletivos estão sendo desenvolvidos para o tratamento de obesidade, diabetes, insuficiência cardíaca e outras condições. O **mirabegron**, um agonista β_3 seletivo, foi aprovado recentemente para o tratamento de sintomas de bexiga hiperativa (urgência e frequência urinária). Um pequeno aumento da pressão arterial foi observado em ensaios clínicos; o significado desse achado em longo prazo ainda não está claro.

C. Receptores de dopamina

O receptor D_1 está associado normalmente à estimulação da adenililciclase (Tabela 9-1); por exemplo, o relaxamento de músculo liso induzido por receptor D_1 deve-se, presumivelmente, ao acúmulo de AMPc na musculatura lisa daqueles leitos vasculares nos quais a dopamina é um vasodilatador. Foi verificado que os receptores D_2 inibem a atividade da adenililciclase, abrem canais de potássio e diminuem o influxo de cálcio.

booksmedicos.org

Seletividade de receptores

Exemplos de agonistas simpatomiméticos úteis do ponto de vista clínico e relativamente seletivos quanto a subgrupos de adrenoceptores α_1, α_2 e β são comparados com alguns agentes não seletivos na Tabela 9-2. Seletividade significa que um fármaco pode se ligar preferencialmente a um subgrupo de receptores em concentrações muito baixas para interagir bastante com outro subgrupo. Contudo, a seletividade em geral não é absoluta (a seletividade quase absoluta tem sido denominada "especificidade"), e, em concentrações mais altas, um fármaco também pode interagir com classes correlatas de receptores. Os efeitos de um determinado fármaco podem depender não apenas de sua seletividade a tipos de adrenoceptor, mas também à expressão relativa de subtipos de receptor em um dado tecido.

Regulação de receptores

As respostas mediadas por adrenoceptores não são fixas e estáticas. O número e a função dos adrenoceptores na superfície da célula e suas respostas são regulados pelas próprias catecolaminas, por outros hormônios e fármacos, pela idade e por vários estados mórbidos (ver Capítulo 2). Essas alterações podem modificar a magnitude da resposta fisiológica de um tecido às catecolaminas e ser clinicamente importantes durante o curso do tratamento. Um dos exemplos mais bem estudados de regulação de receptor é a **dessensibilização** de adrenoceptores após exposição a catecolaminas e outros fármacos simpatomiméticos. Depois que uma célula ou um tecido foi exposto por determinado período de tempo a um agonista, aquele tecido, com frequência, torna-se menos responsivo à estimulação adicional por aquele agente (ver Figura 2-12). Outros termos, como tolerância, refratariedade e taquifilaxia, também têm sido usados para denotar dessensibilização. Esse processo apresenta significado clínico potencial, porque pode limitar a resposta terapêutica a agentes simpatomiméticos.

Foram encontrados muitos mecanismos que contribuem para a dessensibilização. Alguns funcionam de forma relativamente lenta, durante o curso de horas ou dias, e envolvem, geralmente, mudanças de transcrição ou translação ao nível da proteína receptora, ou sua migração para a superfície celular. Outros mecanismos de dessensibilização ocorrem com rapidez, em minutos. A modulação rápida da função do receptor em células dessensibilizadas pode envolver uma modificação covalente fundamental do receptor, em especial por fosforilação de resíduos de aminoácidos específicos, associação desses receptores com outras proteínas, ou mudanças em sua localização subcelular.

Há duas categorias principais de dessensibilização de respostas mediadas por receptores acoplados à proteína G. Dessensibilização **homóloga** refere-se à perda da capacidade de resposta exclusivamente dos receptores que tenham sido expostos à ativação repetida ou mantida por um agonista. Já a dessensibilização **heteróloga** refere-se ao processo pelo qual a dessensibilização de um receptor por seus agonistas também resulta em dessensibilização de outro receptor que não tenha sido ativado diretamente pelo agonista em questão.

Um mecanismo importante de dessensibilização, que ocorre com rapidez, envolve a fosforilação de receptores por membros da família da **cinase receptora acoplada à proteína G (GRK)**, da qual há sete membros. Adrenoceptores específicos tornam-se substratos dessas cinases apenas quando ligados a um agonista. Esse mecanismo é um exemplo de dessensibilização homóloga, porque envolve especificamente só receptores ocupados por agonistas.

A fosforilação desses receptores aumenta sua afinidade para **arrestinas**, uma família de quatro proteínas, na qual os dois subtipos de arrestina não visuais são amplamente expressos. Ao se ligar à arrestina, a capacidade do receptor de ativar proteínas G é embotada, presumivelmente como resultado de obstáculo estérico (ver Figura 2-12). A arrestina, então, interage com a clatrina e com o adaptador de clatrina AP2, levando à endocitose do receptor.

Além de dessensibilizar respostas de agonista mediadas por proteínas G, as arrestinas podem desencadear vias de sinalização independentes da proteína G. O reconhecimento de que receptores acoplados à proteína G podem sinalizar tanto por vias acopladas à proteína G como independentes dela deu origem ao conceito de desenvolver **agonistas tendenciosos** que ativam de forma seletiva essas vias de sinalização acopladas a arrestinas (ver Quadro "Potencial terapêutico de agonistas tendenciosos em receptores β").

A dessensibilização de receptores também pode ser mediada por retroalimentação de segundo mensageiro. Por exemplo, adrenoceptores β estimulam o acúmulo de AMPc, que leva à ativação da proteína-cinase A; a proteína-cinase A pode fosforilar resíduos em receptores β, resultando em inibição da função do receptor. Para o receptor β_2, a fosforilação da proteína-cinase A ocorre em resíduos de serina na terceira alça citoplasmática do receptor. De modo semelhante, a ativação da proteína-cinase C por receptores acoplados a G_q pode levar à fosforilação dessa classe de receptores acoplados à proteína G. A fosforilação da proteína-cinase A do receptor β_2 também troca sua preferência de proteína G de G_s para G_i, reduzindo ainda mais a resposta de AMPc. Esse mecanismo de retroalimentação por segundo mensageiro tem sido denominado dessensibilização heteróloga, porque a proteína-cinase A ou a proteína-cinase C ativadas podem fosforilar qualquer receptor estruturalmente similar com os sítios de consenso apropriados para fosforilação por essas enzimas.

TABELA 9-2 Afinidades relativas por receptores

	Afinidades relativas
α-agonistas	
Fenilefrina, metoxamina	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>>> \beta$
Clonidina, metilnorepinefrina	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>>> \beta$
Agonistas mistos α e β	
Norepinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 >> \beta_2$
Epinefrina	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
β-agonistas	
Dobutamina[1]	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$
Isoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$
Salbutamol, terbutalina, metaproterenol, ritodrina	$\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonistas da dopamina	
Dopamina	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$
Fenoldopam	$D_1 >> D_2$

[1]Ver texto

booksmedicos.org

Potencial terapêutico de agonistas tendenciosos em receptores β

β-agonistas tradicionais, como a epinefrina, ativam receptores β_1 cardíacos, aumentando a frequência cardíaca e a carga de trabalho do coração pelo acoplamento com proteínas G. Isso pode ser deletério em situações como infarto do miocárdio. Receptores β_1 também são acoplados por meio de vias de sinalização independentes de proteína G envolvendo β-arrestina, as quais se pensa que sejam cardioprotetoras. Um agonista "tendencioso" poderia ativar potencialmente apenas a sinalização cardioprotetora, mediada por β-arrestina (e não os sinais mediados acoplados a G, que levam a maior sobrecarga cardíaca). Um agonista tendencioso seria de grande potencial terapêutico em situações como infarto do miocárdio ou insuficiência cardíaca. Agonistas tendenciosos suficientemente potentes para atingir essa meta terapêutica ainda não foram desenvolvidos.

Polimorfismos de adrenoceptores

Desde a elucidação das sequências de genes que codificam os subtipos de adrenoceptores α_1, α_2 e β, tornou-se clara a existência de polimorfismos genéticos relativamente comuns a muitos desses subtipos de receptores em seres humanos. Alguns podem levar a alterações em sequências de aminoácidos críticos que têm importância farmacológica. Frequentemente, polimorfismos distintos ocorrem em combinações específicas denominadas **haplótipos**. Foi demonstrado que alguns polimorfismos alteram a suscetibilidade a doenças como insuficiência cardíaca; outros modificam a propensão de um receptor à dessensibilização, e ainda outros alteram respostas terapêuticas a fármacos em doenças como a asma. Trata-se de uma área de pesquisa ativa, porque os estudos têm relatado resultados inconsistentes quanto à importância fisiopatológica de alguns polimorfismos.

Transportador de norepinefrina

Quando é liberada para dentro da fenda sináptica, a norepinefrina liga-se a adrenoceptores pós-sinápticos a fim de provocar o efeito fisiológico esperado. Entretanto, assim como a liberação de neurotransmissores é um processo estreitamente regulado, os mecanismos para remoção de neurotransmissores também devem ser altamente efetivos. O transportador de norepinefrina (**NET**) é a via principal pela qual isso ocorre. Possui particular eficiência nas sinapses do coração, em que até 90% da norepinefrina liberada é removida pelo NET. A norepinefrina sináptica remanescente pode escapar para o espaço extrassináptico e entrar na corrente sanguínea, ou ser captada para dentro de células extraneuronais e metabolizada por catecol-*O*-metiltransferase. Em outros sítios, como a vasculatura, em que estruturas sinápticas são menos bem desenvolvidas, a remoção ainda pode ser 60% ou mais pelo NET. O NET, frequentemente situado na membrana neuronal pré-sináptica, bombeia a norepinefrina sináptica de volta para o citoplasma do neurônio. Na célula, essa norepinefrina pode reentrar nas vesículas, ou sofrer metabolização por meio da monoaminoxidase (MAO) em di-hidroxifenilglicol (DHPG). Em outros lugares no corpo, transportadores semelhantes removem dopamina (transportador de dopamina, DAT), serotonina (transportador de serotonina, SERT) e outros neurotransmissores. O NET, surpreendentemente, apresenta afinidade equivalente com dopamina e norepinefrina, e, às vezes, pode depurar a dopamina em áreas do cérebro onde o DAT é baixo, como o córtex.

O bloqueio do NET, por exemplo, pelo psicoestimulante cocaína, ou pelos agentes NET seletivos atomoxetina e reboxetina, dificulta esse sítio primário de remoção de norepinefrina; assim, os níveis de epinefrina sináptica se elevam, levando a maior estimulação de adrenoceptores α e β. Na periferia, esse efeito pode produzir um quadro clínico de ativação simpática, mas, com frequência, é contrabalanceado pela estimulação concomitante de α_2-adrenoceptores no tronco cerebral que reduz a ativação simpática.

Contudo, a função dos transportadores de norepinefrina e dopamina é complexa, e fármacos podem interagir com o NET a fim de realmente reverterem a direção do transporte e induzirem a liberação de neurotransmissor intraneuronal. Isso é ilustrado na Figura 9-3. Em circunstâncias normais (painel A), o NET pré-sináptico (vermelho) inativa e recicla a norepinefrina (NE, vermelho) liberada por fusão vesicular. No painel B, a anfetamina (preto) atua tanto em forma de substrato de NET como em forma de bloqueador de recaptação, provocando transporte invertido e bloqueando a captação normal, aumentando dessa forma os níveis de NE dentro e além da fenda sináptica. No painel C, agentes como metilfenidato e cocaína (hexágonos) bloqueiam a recaptação de NE mediada por NET e aumentam a sinalização de NE.

■ QUÍMICA MEDICINAL DOS FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

A feniletilamina pode ser considerada o composto-mãe a partir do qual os fármacos simpatomiméticos são derivados (Figura 9-4). Esse composto consiste em um anel benzeno com uma cadeia lateral de etilamina. As substituições podem ser feitas (1) no anel benzeno, (2) no grupo amina terminal e (3) nos carbonos α ou β da cadeia etilamina. A substituição por grupos OH nas posições 3 e 4 gera fármacos simpatomiméticos conhecidos como catecolaminas. Os efeitos da modificação de feniletilamina são mudança da afinidade dos fármacos por receptores α e β, ampliando o limite de atividade quase puramente α (metoxamina) para quase puramente β (isoproterenol), assim como influência à capacidade intrínseca de ativação dos receptores.

Além de determinar a afinidade relativa com o subtipo de receptor, a estrutura química também determina as propriedades farmacocinéticas e a biodisponibilidade dessas moléculas.

A. Substituição no anel benzeno

A atividade máxima α e β é encontrada com as catecolaminas, isto é, fármacos que têm grupos OH nas posições 3 e 4 do anel benzeno. A ausência de um ou outro desses grupos, em particular a hidroxila em C-3, sem outras substituições no anel, pode reduzir consideravelmente a potência do fármaco. Por exemplo,

booksmedicos.org

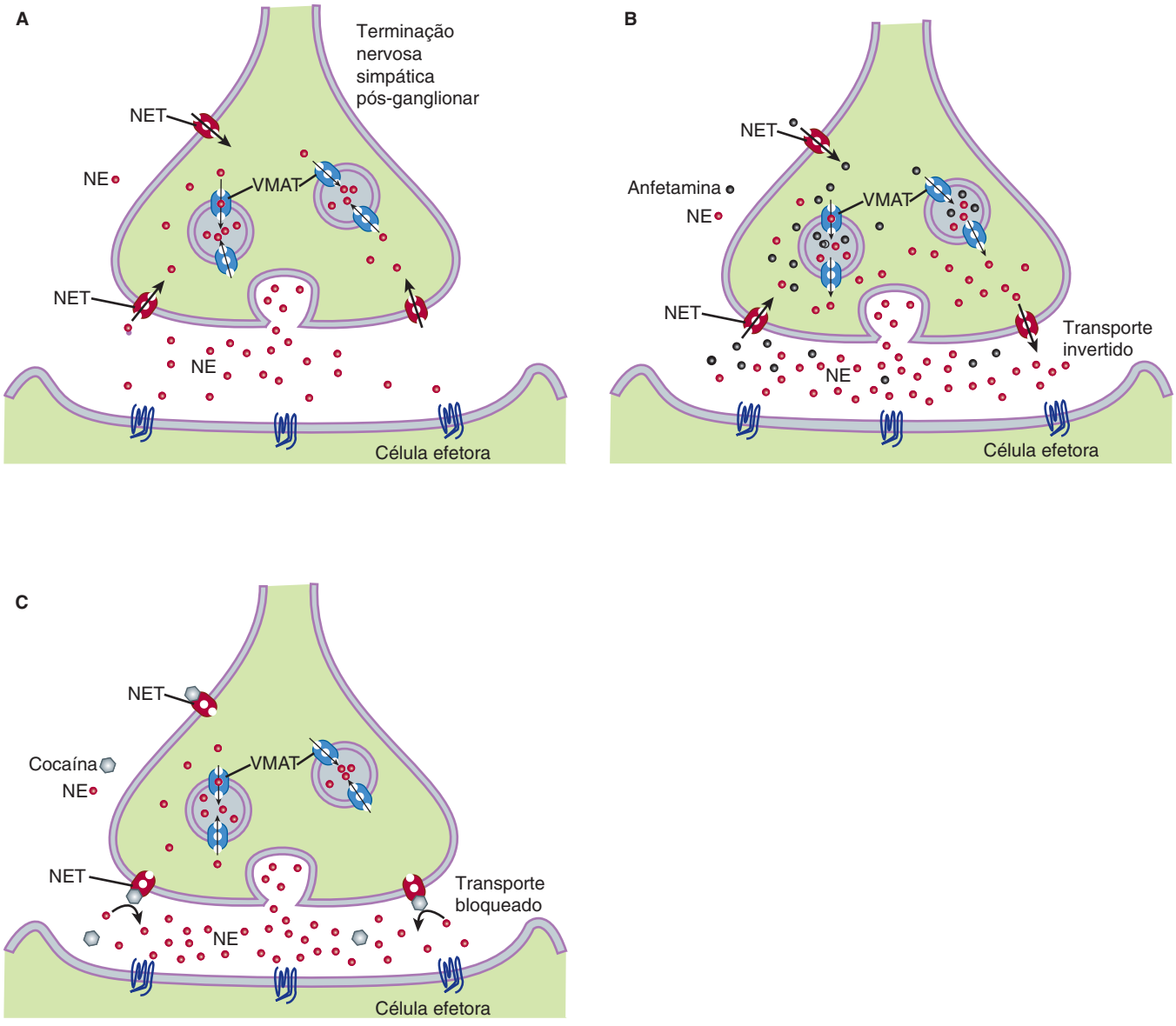


FIGURA 9-3 Alvos farmacológicos de transportadores de monoaminas. Fármacos comumente usados, como antidepressivos, anfetaminas e cocaína, têm como alvo transportadores de monoaminas (de norepinefrina, dopamina e serotonina) com potências diferentes. **A** mostra o mecanismo de recaptação da norepinefrina (NE) de volta para o neurônio noradrenérgico por meio do transportador de norepinefrina (NET), em que uma proporção é sequestrada em vesículas pré-sinápticas por meio do transportador de monoaminas vesicular (VMAT). **B** e **C** mostram os efeitos de anfetamina e cocaína nessas vias. Ver o texto para detalhes.

a fenilefrina (Figura 9-5) é muito menos potente do que a epinefrina; realmente, a afinidade de receptor α é diminuída cerca de 100 vezes, e a atividade de β é quase irrisória, salvo em concentrações muito altas. Por outro lado, as catecolaminas estão sujeitas à inativação por catecol-*O*-metiltransferase (COMT); como essa enzima é encontrada no intestino e no fígado, as catecolaminas não são ativas por via oral (ver Capítulo 6). A ausência de um ou ambos os grupos OH do anel fenila aumenta a biodisponibilidade após administração oral e prolonga a duração da ação. Além disso, a ausência de grupos OH do anel tende a aumentar a distribuição da molécula ao sistema nervoso central (SNC). Por exemplo, efedrina e anfetamina (Figura 9-5) são ativas por via oral, têm uma duração de ação prolongada e produzem efeitos no SNC que não costumam ser observados nas catecolaminas.

B. Substituição no grupo amina

O aumento do tamanho dos substitutos alquila no grupo amina tende a elevar a atividade de receptor β. Por exemplo, a substituição por metila na norepinefrina, gerando epinefrina, aumenta a atividade nos receptores β_2. A atividade β é aumentada ainda pela substituição por isopropila no grupo amina (isoproterenol). Os agonistas β_2-seletivos geralmente precisam de um grupo substituto amina grande. Quanto maior é o substituto no grupo amina, mais baixa é a atividade em receptores α – por exemplo, o isoproterenol é muito fraco em receptores α.

booksmedicos.org

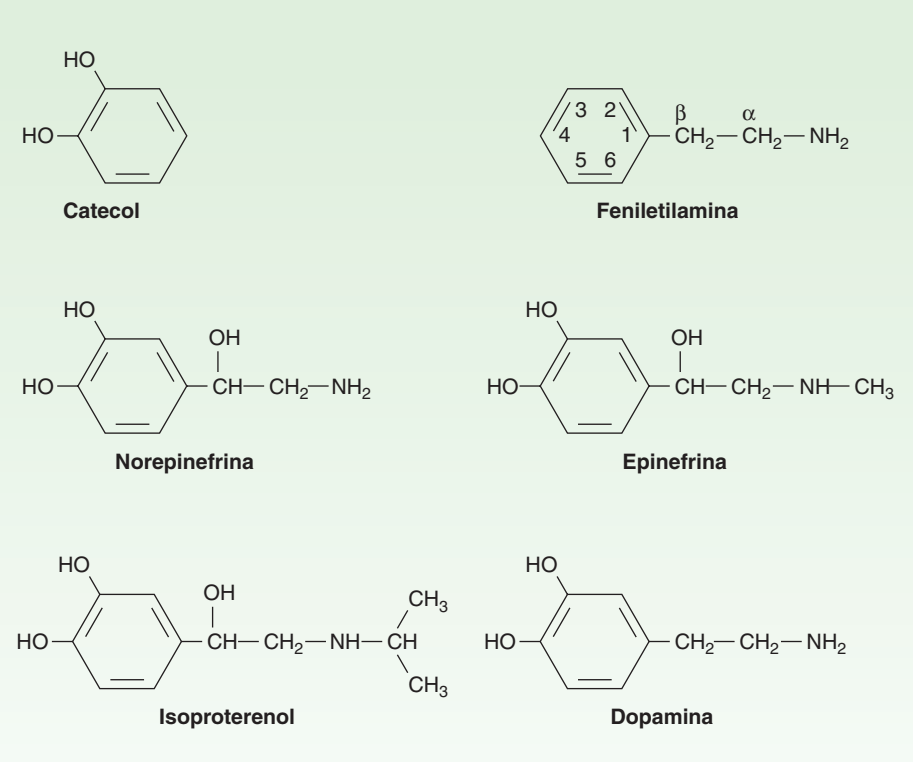


FIGURA 9-4 Feniletilamina e algumas catecolaminas importantes. O catecol é mostrado para referência.

C. Substituição no carbono α

As substituições no carbono α bloqueiam a oxidação pela MAO e prolongam a ação desses fármacos, particularmente os que não são catecolaminas. A efedrina e a anfetamina são exemplos de compostos com substituição por α (Figura 9-5). Os compostos α-metílicos também são chamados de fenilisopropilaminas. Além de sua resistência à oxidação por MAO, algumas fenilisopropilaminas têm uma capacidade aumentada de deslocar catecolaminas de sítios de armazenamento em nervos noradrenérgicos (ver Capítulo 6). Portanto, uma parte de sua atividade depende da presença de estoques normais de norepinefrina no corpo; são simpatomiméticos de ação indireta.

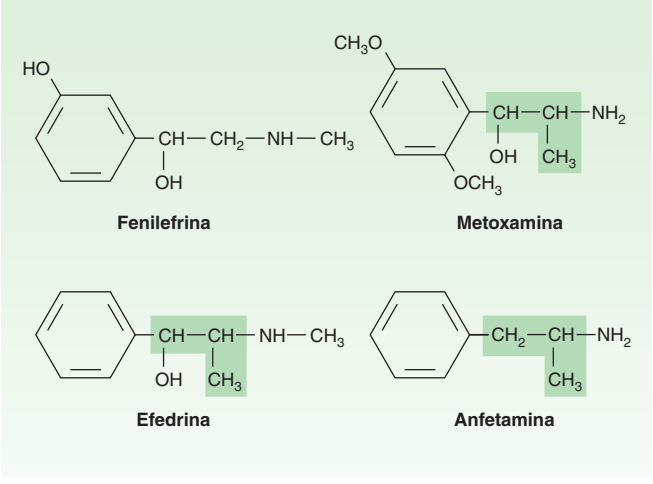


FIGURA 9-5 Alguns exemplos de fármacos simpatomiméticos que são catecolaminas. O grupo isopropila está destacado.

D. Substituição no carbono β

Em geral, os agonistas de ação direta têm um grupo β-hidroxila, embora a dopamina não o tenha. Além de facilitar a ativação de adrenoceptores, esse grupo hidroxila pode ser importante para armazenamento de aminas simpatomiméticas em vesículas neurais.

EFEITOS EM SISTEMAS ORGÂNICOS DOS FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Sistema cardiovascular

Os esboços gerais das ações celulares dos simpatomiméticos são apresentados nas Tabelas 6-3 e 9-3. Os simpatomiméticos apresentam efeitos cardiovasculares proeminentes por causa da distribuição disseminada de adrenoceptores α e β no coração, vasos sanguíneos e sistemas neurais e hormonais envolvidos na regulação da pressão arterial.

Os efeitos de fármacos simpatomiméticos sobre a pressão arterial podem ser explicados com base em seus efeitos sobre a frequência cardíaca, função miocárdica, resistência vascular periférica e retorno venoso (ver Figura 6-7 e Tabela 9-4). As catecolaminas endógenas, norepinefrina e epinefrina, têm efeitos cardiovasculares complexos porque ativam receptores tanto α como β. Compreende-se com mais facilidade essas ações ao se descrever primeiramente o efeito cardiovascular de simpatomiméticos seletivos quanto a um determinado adrenoceptor.

booksmedicos.org

TABELA 9-3 Distribuição de subtipos de adrenoceptores

Tipo	Tecido	Ações
α_1	Maioria dos músculos lisos vasculares (inervados)	Contração
	Músculo dilatador pupilar	Contração (dilata pupila)
	Músculo liso pilomotor	Eriça o pelo
	Próstata	Contração
	Coração	Aumento da força de contração
α_2	Neurônios pós-sinápticos do SNC	Provavelmente múltiplas
	Plaquetas	Agregação
	Terminais nervosos adrenérgicos e colinérgicos	Inibição da liberação do transmissor
	Alguns músculos lisos vasculares	Contração
	Adipócitos	Inibe lipólise
β_1	Coração, células justaglomerulares	Aumento da força e frequência de contração; aumento da liberação de renina
β_2	Músculos lisos respiratórios, uterinos e vasculares	Promoção do relaxamento de músculos lisos
	Músculo esquelético	Promoção de captação de potássio
	Fígado humano	Ativação da glicogenólise
β_3	Bexiga	Relaxamento do músculo detrusor
	Adipócitos	Ativação da lipólise
D_1	Musculatura lisa	Dilatação de vasos sanguíneos renais
D_2	Terminações nervosas	Modulação da liberação do transmissor

A. Efeitos da ativação do receptor α_1

Os receptores α_1 estão bastante expressos em leitos vasculares, e sua ativação leva à vasoconstrição arterial e venosa. Seu efeito direto sobre a função cardíaca é de importância menor. Um α-agonista relativamente puro, como a fenilefrina, aumenta a resistência arterial periférica e diminui a capacitância venosa. A resistência arterial aumentada tende a provocar a elevação da pressão sanguínea dependente da dose (Figura 9-6). Na presença de reflexos cardiovasculares normais, o aumento da pressão arterial provoca o aumento do tônus mediado por barorreceptores, com lentificação da frequência cardíaca que pode ser bastante acentuada (Figura 9-7). Contudo, o débito cardíaco pode não diminuir proporcionalmente a essa redução da frequência, pois o retorno venoso aumentado pode aumentar o volume sistólico. Além disso, a estimulação direta do coração por adrenoceptor α pode ter uma ação inotrópica positiva modesta. É importante notar que qualquer efeito que esses agentes tenham sobre a pressão arterial é contrabalanceado por mecanismos barorreflexos autonômicos compensadores que visam restabelecer a homeostase. A magnitude do efeito restritivo é bastante drástica. Se a função barorreflexa é removida por pré-tratamento com o bloqueador ganglionar trimetafano, o efeito pressor da fenilefrina é aumentado em cerca de 10 vezes, e não mais se observa bradicardia (Figura 9-7), confirmando que a diminuição da frequência cardíaca associada ao aumento da pressão arterial induzido pela fenilefrina era de natureza reflexa, em vez de um efeito direto da ativação do receptor α_1.

Os pacientes com deficiência de função autonômica (devido à insuficiência autonômica pura, como no estudo de caso, ou a condições mais comuns, como a neuropatia autonômica diabética) exibem essa hipersensibilidade extrema à maioria dos estímulos pressores e depressores, inclusive medicamentos. Isso se deve em grande parte à falência do tamponamento barorreflexo. Esses pacientes podem ter aumentos exagerados da frequência cardíaca ou da pressão arterial, quando tomam simpatomiméticos com atividade adrenérgica β e α, respectivamente. Entretanto, isso pode ser usado como uma vantagem em seu tratamento. O α-agonista, midodrina, é de uso comum para melhorar a hipotensão ortostática nesses pacientes.

Há diferenças importantes nos tipos de receptores predominantemente expressos nos diversos leitos vasculares (Tabela 9-4). Os vasos da pele têm, predominantemente, receptores α, e se constringem em resposta à epinefrina e norepinefrina, como o fazem os vasos esplâncnicos. Os vasos em músculos esqueléticos podem se constringir ou dilatar, de acordo com a ativação dos receptores α ou β. Os vasos sanguíneos da mucosa nasal expressam receptores α, e a vasoconstrição local induzida por simpatomiméticos explica sua ação descongestionante (ver "Usos terapêuticos de fármacos simpatomiméticos").

B. Efeitos da ativação do receptor α_2

Os adrenoceptores α_2 estão presentes na vasculatura, e sua ativação leva à vasoconstrição. Esse efeito, entretanto, só é observado quando α_2-agonistas são aplicados localmente, por injeção intravenosa rápida, ou em doses orais muito altas. Quando administrados por via sistêmica, esses efeitos vasculares são obscurecidos pelos efeitos centrais de receptores α_2, que levam a inibição do tônus simpático e pressão arterial reduzida. Por isso, agonistas α_2 podem ser usados como *simpatolíticos* no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11). Em pacientes com insuficiência autonômica pura, caracterizada por degeneração neural de fibras noradrenérgicas pós-ganglionares, a clonidina pode aumentar a pressão sanguínea porque seus efeitos simpatolíticos centrais se tornam irrelevantes, ao passo que a vasoconstrição periférica permanece intacta.

C. Efeitos da ativação dos receptores β

A resposta da pressão arterial a um agonista adrenoceptor β depende de seus efeitos contrastantes sobre o coração e sobre a vasculatura. A estimulação de receptores β no coração aumenta o débito cardíaco pelo crescimento da contratilidade e por ativação direta do nodo sinusal para aumento da frequência cardíaca. Os β-agonistas também diminuem a resistência periférica por ativação de receptores β_2, levando à vasodilatação em certos leitos vasculares (Tabela 9-4). O isoproterenol é um β-agonista não seletivo; ele ativa receptores β_1 e β_2. O efeito líquido é manter ou elevar levemente a pressão sistólica e abaixar a diastólica, de modo a reduzir a pressão arterial média (Figura 9-6).

Os efeitos diretos sobre o coração são determinados por receptores β_1, embora receptores β_2 e, em menor extensão, α também estejam envolvidos, principalmente na insuficiência

booksmedicos.org

TABELA 9-4 Respostas cardiovasculares a aminas simpatomiméticas

	Fenilefrina	Epinefrina	Isoproterenol
Resistência vascular (tônus)			
Pele, membranas mucosas (α)	↑↑	↑↑	0
Músculo esquelético (β_2, α)	↑	↓ ou ↑	↓↓
Renal (α, D_1)	↑	↑	↓
Esplâncnica (α, β)	↑↑	↓ ou ↑[1]	↓
Resistência periférica total	↑↑↑	↓ ou ↑[1]	↓↓
Tônus venoso (α, β)	↑	↑	↓
Cardíaca			
Contratilidade (β_1)	0 ou ↑	↑↑↑	↑↑↑
Frequência (predominantemente β_1)	↓↓ (reflexo vagal)	↑ ou ↓	↑↑↑
Volume sistólico	0, ↓, ↑	↑	↑
Débito cardíaco	↓	↑	↑↑
Pressão arterial			
Média	↑↑	↑	↓
Diastólica	↑↑	↓ ou ↑[1]	↓↓
Sistólica	↑↑	↑↑	0 ou ↓
Pressão do pulso	0	↑↑	↑↑

[1]Doses pequenas diminuem, doses grandes aumentam.

↑ = aumento; ↓ = diminuição; 0 = sem alteração.

cardíaca. A ativação do receptor β resulta em aumento do influxo de cálcio nas células cardíacas. Isso tem consequências elétricas e mecânicas. A atividade de marca-passo – tanto normal (nodo sinoatrial) como anormal (p. ex., fibras de Purkinje) – está aumentada (efeito **cronotrópico positivo**). A velocidade de condução no nodo atrioventricular está aumentada (efeito **dromotrópico positivo**), e o período refratário, diminuído. A contratilidade intrínseca está aumentada (efeito **inotrópico positivo**), e o relaxamento é acelerado. Em consequência, a resposta de contração do músculo cardíaco isolado está aumentada em tensão, mas abreviada em duração. No coração intacto, a pressão intraventricular se eleva e cai com mais rapidez, e o tempo de ejeção está diminuído. Esses efeitos diretos são demonstrados facilmente na ausência de reflexos evocados por alterações na pressão sanguínea, como, por exemplo, em preparações de miocárdio isolado e em pacientes com bloqueio ganglionar. Na presença de atividade reflexa normal, os efeitos diretos sobre a frequência cardíaca podem ser dominados por uma resposta reflexa a alterações da pressão sanguínea. A estimulação fisiológica do coração por catecolaminas tende a aumentar o fluxo de sangue nas coronárias. A expressão de adrenoceptores β_3 já foi detectada no coração humano e pode ser regulada para cima em estados mórbidos, e sua relevância está sob investigação.

D. Efeitos da ativação de receptor de dopamina

A administração intravenosa de dopamina promove a dilatação de vasos renais, esplâncnicos, coronarianos, cerebrais e, talvez, outros vasos de resistência, por meio da ativação de receptores D_1. A ativação dos receptores D_1 na vasculatura renal pode induzir a natriurese. Os efeitos renais da dopamina têm sido usados clinicamente para melhorar a perfusão do rim em situações de oligúria (débito urinário demasiado baixo). A ativação de receptores D_2 pré-sinápticos suprime a liberação de norepinefrina, mas não está claro se isso contribui para os efeitos cardiovasculares da dopamina. Além disso, a dopamina ativa receptores β_1 no coração. Em doses baixas, a resistência periférica pode diminuir. Em velocidades de infusão mais altas, a dopamina ativa receptores α vasculares, levando à vasoconstrição, inclusive no leito vascular renal. Em consequência, velocidades altas de infusão de dopamina podem mimetizar as ações da epinefrina.

Efeitos não cardíacos de simpatomiméticos

Os adrenoceptores são distribuídos em quase todos os sistemas orgânicos. Essa seção enfoca a ativação de adrenoceptores que são responsáveis pelos efeitos terapêuticos de simpatomiméticos, ou que explicam seus efeitos colaterais. Uma descrição mais detalhada do uso terapêutico de simpatomiméticos é dada mais adiante.

A ativação de receptores β_2 nos **músculos lisos brônquicos** leva à broncodilatação, e os β_2-agonistas são importantes no tratamento da asma (ver Capítulo 20 e Tabela 9-3).

No **olho**, o músculo dilatador radial da pupila na íris contém receptores α; a ativação por fármacos como a fenilefrina causa midríase (ver Figura 6-9). α_2-agonistas aumentam o efluxo de humor aquoso do olho e podem ser usados clinicamente para reduzir a pressão intraocular. Em contraste, os β-agonistas têm pouco efeito, mas os β-*antagonistas* diminuem a produção de humor aquoso e são usados no tratamento de glaucoma (ver Capítulo 10).

Nos órgãos **geniturinários**, a base da bexiga, o esfíncter uretral e a próstata contêm receptores α_{1A}, que medeiam a contração e, portanto, promovem a continência urinária. Esse efeito explica porque a retenção urinária é um efeito adverso

booksmedicos.org

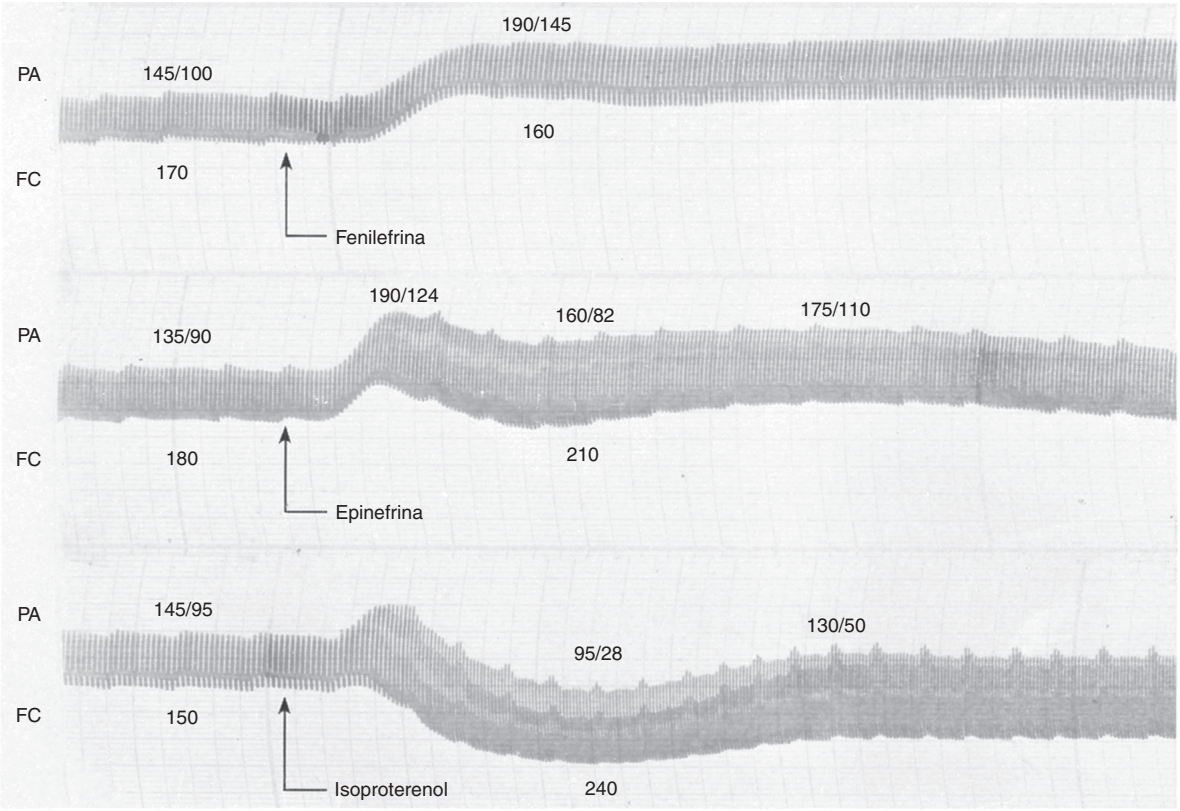


FIGURA 9-6 Efeitos de um simpatomimético α-seletivo (fenilefrina), β-seletivo (isoproterenol) e não seletivo (epinefrina), dados como injeção intravenosa em bolo a um cão. Os reflexos estão diminuídos, mas não eliminados, neste animal anestesiado. PA, pressão arterial; FC, frequência cardíaca.

potencial da administração do agonista α_1 midodrina, e porque *antagonistas* α_{1A} são usados no tratamento de sintomas de obstrução do fluxo urinário.

A ativação de receptor α no canal deferente, nas vesículas seminais e na próstata participa da ejaculação normal. O desintumescer do tecido erétil que se segue à ejaculação em geral também é provocado pela norepinefrina (e possivelmente pelo neuropeptídeo Y) liberada de nervos simpáticos. A ativação α parece ter um efeito semelhante no desintumescimento no tecido erétil das fêmeas de animais.

As **glândulas salivares** contêm adrenoceptores que regulam a secreção de amilase e água. Entretanto, certos fármacos simpatomiméticos, como a clonidina, produzem sintomas de boca seca. O mecanismo desse efeito é incerto; é provável que efeitos no SNC sejam responsáveis, embora efeitos periféricos possam contribuir.

As **glândulas sudoríparas apócrinas**, localizadas nas palmas das mãos e em poucas outras áreas, são glândulas termorreguladoras que respondem ao estresse psicológico e a estimulação de adrenoceptor com aumento da produção de suor. (As glândulas sudoríparas écrinas termorreguladoras, distribuídas difusamente, são reguladas por nervos pós-ganglionares *colinérgicos simpáticos* que ativam colinoceptores muscarínicos; ver Capítulo 6.)

Os fármacos simpatomiméticos têm efeitos importantes sobre o **metabolismo** intermediário. A ativação de adrenoceptores β em adipócitos provoca lipólise aumentada, com ampliação da liberação de ácidos graxos livres e glicerol no sangue. Adrenoceptores β_3 desempenham um papel na mediação dessa resposta em animais, mas seu papel em seres humanos não está claro. Os adipócitos humanos também contêm receptores α_2 que inibem a lipólise por diminuição do AMPc intracelular. Os fármacos simpatomiméticos aumentam a glicogenólise no fígado, o que leva à liberação aumentada de glicose na circulação. No fígado humano, os efeitos das catecolaminas provavelmente são mediados por receptores β, embora receptores α_1 também participem. As catecolaminas em alta concentração também causam acidose metabólica. A ativação de adrenoceptores β_2 pela epinefrina endógena, ou por fármacos simpatomiméticos, promove a captação de potássio para dentro das células, levando a uma queda do potássio extracelular. Isso pode resultar na diminuição da concentração plasmática de potássio, durante o estresse, ou proteção contra a elevação do potássio plasmático, durante o exercício. O bloqueio desses receptores pode acentuar a elevação do potássio no plasma durante o exercício. Por outro lado, a epinefrina tem sido usada no tratamento da hiperpotassemia em certas condições, mas há alternativas mais usadas. Os receptores β e α_2 expressos nas ilhotas pancreáticas tendem a aumentar e diminuir a secreção de insulina, respectivamente, embora o principal regulador da liberação de insulina seja a concentração plasmática de glicose.

As catecolaminas são reguladores endógenos importantes da **secreção de hormônios** por várias glândulas. Conforme mencionado, a secreção de insulina é estimulada por receptores β e inibida por receptores α_2. De modo semelhante, a secreção de renina é estimulada por receptores β_1 e inibida por receptores

booksmedicos.org

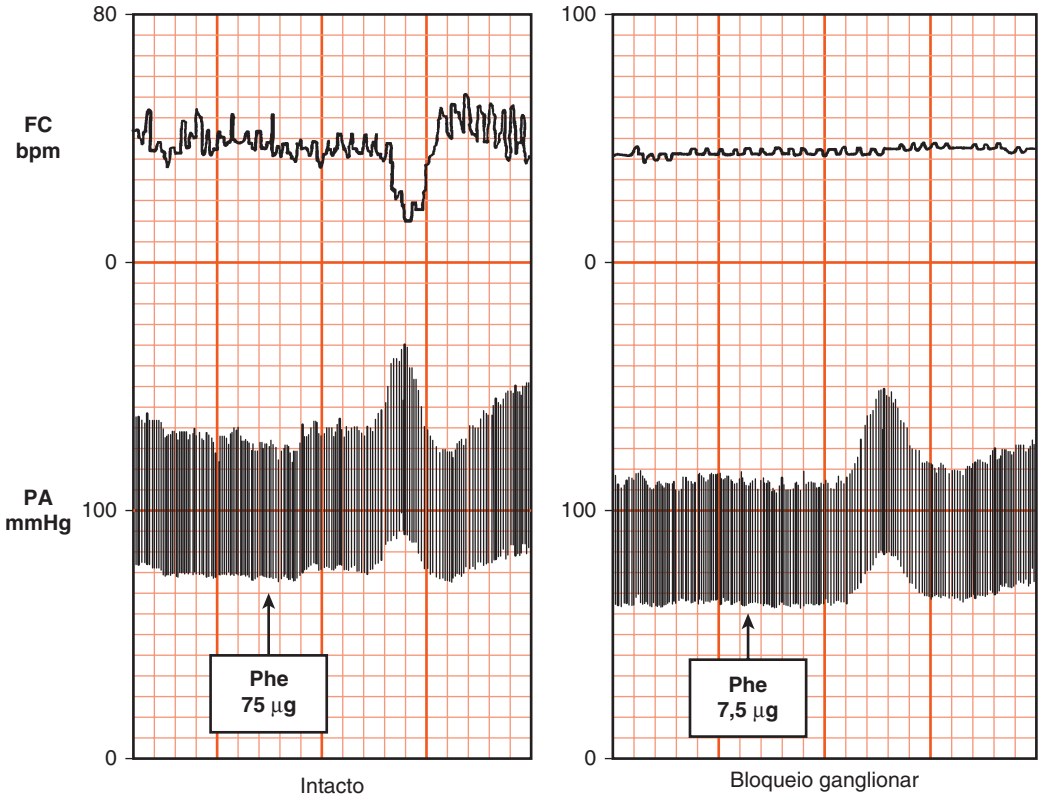


FIGURA 9-7 Efeitos do bloqueio ganglionar em resposta à fenilefrina (Phe) em um sujeito humano. **À esquerda:** o efeito cardiovascular do agonista α-seletivo fenilefrina quando dado como um bolo intravenoso a um sujeito com função barorreflexa autonômica normal. Observe que o aumento da pressão arterial (PA) está associado a uma diminuição compensadora da frequência cardíaca (FC) mediada por barorreflexo. **À direita:** a resposta no mesmo sujeito depois que os reflexos autonômicos foram abolidos pelo bloqueador ganglionar trimetafano. Observe que a pressão arterial em repouso está diminuída e a frequência cardíaca aumentada pelo trimetafano, por causa da retirada do simpático e parassimpático (a escala da FC é diferente). Na ausência de tamponamento barorreflexo, é necessária uma dose de fenilefrina aproximadamente 10 vezes mais baixa para produzir um aumento semelhante na pressão arterial. Observe também a falta de diminuição compensadora da frequência cardíaca.

α_2; realmente, fármacos antagonistas de receptores β podem abaixar a pressão arterial em pacientes com hipertensão, pelo menos em parte, pela redução da renina plasmática. Os adrenoceptores também modulam a secreção de paratormônio, calcitonina, tiroxina e gastrina; entretanto, o significado fisiológico desses mecanismos de controle provavelmente é limitado. Em altas concentrações, a epinefrina e agentes correlatos causam leucocitose, em parte por promoverem a desmarginação de leucócitos sequestrados de volta à circulação geral.

A ação de simpatomiméticos no **SNC** varia drasticamente, a depender de sua capacidade de atravessar a barreira hematencefálica. As catecolaminas são quase completamente excluídas por essa barreira, e os efeitos subjetivos no SNC só são notados nas velocidades de infusão mais altas. Esses efeitos têm sido descritos como "nervosismo", "uma descarga de adrenalina" ou "uma sensação de desastre iminente". Além disso, os efeitos periféricos de agonistas de adrenoceptores β, como taquicardia e tremores, assemelham-se às manifestações somáticas da ansiedade. Em contraste, substâncias que são catecolaminas com ações indiretas, como as anfetaminas, que penetram prontamente o SNC a partir da circulação, produzem efeitos muito diferentes qualitativamente no sistema nervoso. Essas ações variam de discreto estado de alerta, com melhoria da atenção em tarefas enfadonhas, à elevação do humor, insônia, euforia e anorexia, até a deflagração de comportamento totalmente psicótico. Esses efeitos não são facilmente atribuídos a ações mediadas por α ou β, e podem representar aumento de processos mediados por dopamina ou outros efeitos desses fármacos no SNC.

FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS ESPECÍFICOS

Catecolaminas endógenas

A **epinefrina** é um agonista de receptores α e β e, por isso, é um vasoconstritor e estimulante cardíaco muito potente. A elevação na pressão sanguínea sistólica que ocorre após liberação ou administração de epinefrina é causada por suas ações inotrópicas e cronotrópicas positivas no coração (predominantemente receptores β_1) e pela vasoconstrição induzida em muitos leitos vasculares (receptores α). A epinefrina também ativa receptores β_2 em alguns vasos (p. ex., vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos), levando à sua dilatação. Em consequência, a resistência periférica total pode na verdade diminuir, explicando a queda na pressão diastólica às vezes observada com a injeção de epinefrina (Figura 9-6; Tabela 9-4). A ativação de receptores

booksmedicos.org

β_2 no músculo esquelético contribui para o fluxo sanguíneo aumentado durante o exercício. Em condições fisiológicas, a epinefrina funciona principalmente como um hormônio; ela é liberada da medula suprarrenal e carreada no sangue a sítios de ações distantes.

A **norepinefrina** (levarterenol) é um agonista de receptores α_1 e α_2. A norepinefrina também ativa receptores β_1 com potência semelhante à epinefrina, mas tem relativamente pouco efeito sobre receptores β_2. Em consequência, a norepinefrina aumenta a resistência periférica e a pressão arterial tanto diastólica como sistólica. A ativação barorreflexa compensadora tende a suplantar os efeitos cronotrópicos positivos diretos da norepinefrina; entretanto, os efeitos inotrópicos positivos no coração são mantidos.

A **dopamina** é o precursor imediato na síntese da norepinefrina (ver Figura 6-5). Seus efeitos cardiovasculares já foram descritos. A dopamina endógena pode ter efeitos mais importantes na regulação da excreção de sódio e na função renal. Ela é um neurotransmissor importante no SNC, e está envolvida no estímulo gratificante relevante à adição. Sua deficiência nos gânglios basais leva à doença de Parkinson, tratada com seu precursor, levodopa. Os receptores de dopamina também são alvo para fármacos antipsicóticos.

Simpatomiméticos de ação direta

A **fenilefrina** já foi discutida, quando se descreveram as ações de um α_1-agonista relativamente puro (Tabela 9-2). Como não se trata de um derivado do catecol (Figura 9-5), a fenilefrina não é inativada por COMT e tem uma duração de ação mais longa do que as catecolaminas. Ela é um midriático e descongestionante efetivo, e pode ser usada para elevar a pressão sanguínea (Figura 9-6).

A **midodrina** é um profármaco hidrolisado por via enzimática a desglimidodrina, um agonista receptor α_1-seletivo. O pico de concentração de desglimidodrina é alcançado cerca de 1 hora depois da administração oral de midodrina. A indicação primária da midodrina é no tratamento da hipotensão ortostática, em geral devido a prejuízo da função do sistema nervoso autônomo. Embora tenha eficácia em diminuir a queda da pressão arterial quando o paciente está de pé, o fármaco pode causar hipertensão quando o sujeito está em decúbito dorsal.

Agonistas α_2 seletivos diminuem a pressão arterial por meio de ações no SNC que reduzem o tônus simpático ("simpatolíticos"), muito embora a aplicação direta a um vaso sanguíneo possa causar vasoconstrição. Esses fármacos (p. ex., **clonidina, metildopa, guanfacina, guanabenzo**) são úteis no tratamento de hipertensão (e algumas outras condições) e discutidos no Capítulo 11. Sedação é um efeito colateral reconhecido desses fármacos, e agonistas α_2 mais novos (com atividade também em receptores de imidazolina) com menos efeitos colaterais no SNC estão disponíveis fora dos Estados Unidos para o tratamento de hipertensão (**moxonidina**, rilmenidina). Por outro lado, a indicação primária da **dexmedetomidina** é para sedação em uma situação de cuidados intensivos, ou antes de anestesia. Ela também reduz a necessidade de opioides no controle da dor. Finalmente, a **tizanidina** é usada como um relaxante muscular de ação central.

A **oximetazolina** é um α-agonista de ação direta usado como um descongestionante tópico por causa de sua capacidade de promover constrição da mucosa nasal. Quando tomada em doses grandes, a oximetazolina pode causar hipotensão, provavelmente por causa de um efeito central semelhante à clonidina (ver Capítulo 11). A oximetazolina tem afinidade significativa por receptores α_{2A}.

O **isoproterenol** (isoprenalina) é um agonista de receptor β muito potente e tem efeito pequeno sobre receptores α. O fármaco possui ações cronotrópicas e inotrópicas positivas; como ativa quase exclusivamente receptores β, o isoproterenol é um vasodilatador potente. Essas ações levam a um aumento marcante do débito cardíaco, associado a uma queda na pressão arterial diastólica e média, e a um grau menor ou leve aumento da pressão sistólica (Tabela 9-4; Figura 9-6).

Os **agonistas β-seletivos** são muito importantes, porque a separação de efeitos β_1 e β_2 (Tabela 9-2), embora incompleta, é suficiente para reduzir efeitos colaterais em várias aplicações clínicas.

Os agentes β_1-seletivos (Figura 9-8) aumentam o débito cardíaco com menos taquicardia reflexa que os β-agonistas não seletivos como o isoproterenol, porque eles são menos efetivos na ativação de receptores β_2 vasodilatadores. A **dobutamina** foi considerada inicialmente um β_1-agonista relativamente seletivo, mas suas ações são mais complexas. Sua estrutura química se assemelha à da dopamina, mas suas ações são mediadas sobretudo por ativação de receptores α e β. Os preparados químicos de dobutamina são uma mistura racêmica de isômeros (−) e (+), cada qual com atividades contrastantes em receptores α_1 e α_2. O isômero (+) é um β_1-agonista potente e um antagonista de receptor α_1. O isômero (−) é um α_1-agonista potente, capaz de causar vasoconstrição significativa quando administrado de forma isolada. Os efeitos cardiovasculares resultantes da dobutamina refletem essa farmacologia complexa. A dobutamina tem uma ação inotrópica positiva causada pelo isômero com atividade predominante em receptor β. Ela tem um efeito inotrópico relativamente maior do que o cronotrópico em comparação com o isoproterenol. A ativação de receptores α_1 provavelmente explica porque a resistência periférica não diminui de forma significativa.

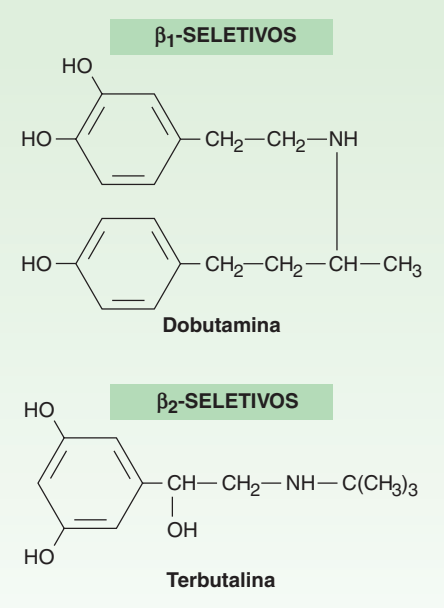


FIGURA 9-8 Exemplos de agonistas β_1- e β_2-seletivos.

booksmedicos.org

Agentes β_2-seletivos (p. ex., Figura 9-8) obtiveram um lugar importante no tratamento da asma e são discutidos no Capítulo 20.

Simpatomiméticos de ação mista

A **efedrina** ocorre em várias plantas e tem sido usada na China por mais de 2 mil anos; ela foi introduzida na medicina ocidental em 1924 como o primeiro fármaco simpatomimético ativo por via oral. É encontrada no *ma huang*, um medicamento herbáceo popular (ver Capítulo 64). O *ma huang* contém múltiplos alcaloides semelhantes à efedrina, além da efedrina. Como é uma fenilisopropilamina sem catecol (Figura 9-5), a efedrina tem alta biodisponibilidade e uma duração de ação relativamente longa – horas em vez de minutos. Da mesma forma que com muitas outras fenilisopropilaminas, uma fração significativa do fármaco é excretada inalterada na urina. Como ela é uma base fraca, sua excreção pode ser acelerada pela acidificação da urina.

A efedrina não tem sido muito estudada em seres humanos, apesar de sua longa história de uso. Sua capacidade de ativar receptores β provavelmente foi responsável por seu uso anterior na asma. Visto que tem acesso ao SNC, ela é um estimulante leve. A Food and Drug Administration (FDA) baniu a venda de suplementos dietéticos contendo efedra, por causa de preocupações com segurança. A **fenilpropanolamina**, um componente comum de supressores do apetite de venda livre, também foi removida do mercado, pois seu uso foi associado a acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos em mulheres jovens. A **pseudoefedrina**, um dos quatro enantiômeros da efedrina, está disponível para venda sem prescrição como um componente de muitas misturas descongestionantes. Entretanto, o uso de pseudoefedrina como um precursor na fabricação ilícita de metanfetamina tem levado a restrições na sua venda.

Simpatomiméticos de ação indireta

Conforme observado anteriormente, os simpatomiméticos de ação indireta podem ter um de dois mecanismos diferentes (Figura 9-3). No primeiro, podem entrar na terminação nervosa simpática e deslocar o transmissor de catecolamina armazenado. Esses fármacos têm sido chamados de semelhantes à anfetamina ou "deslocadores". No segundo, podem inibir a recaptação do transmissor liberado por interferência com a ação do transportador de norepinefrina, NET.

A. Semelhantes à anfetamina

A **anfetamina** é uma mistura racêmica de fenilisopropilamina (Figura 9-5) que é importante principalmente por causa de seu uso e abuso como um estimulante do SNC (ver Capítulo 32). Farmacocineticamente, ela é semelhante à efedrina; entretanto, a anfetamina entra no SNC ainda mais rápido, e lá tem efeitos estimulantes acentuados sobre o humor e o estado de alerta, além de um efeito depressivo sobre o apetite. Seu isômero D é mais potente que o isômero L. As ações da anfetamina são mediadas por meio da liberação de norepinefrina e, em alguma extensão, dopamina.

A **metanfetamina** (*N*-metilanfetamina) assemelha-se bastante à anfetamina, com uma proporção ainda mais alta de ações centrais do que periféricas. A **fenmetrazina** é uma variante de fenilisopropilamina com efeitos semelhantes à anfetamina. Tem sido promovida como um anorexígeno e é também uma popular droga de uso abusivo. O **metilfenidato** é uma variante da anfetamina cujos principais efeitos farmacológicos e potencial de uso abusivo são similares aos da anfetamina. O metilfenidato pode ser efetivo em algumas crianças com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (ver "Usos terapêuticos de fármacos simpatomiméticos"). A **modafinila** é um psicoestimulante que difere da anfetamina em estrutura, perfil neuroquímico e efeitos comportamentais. Seu mecanismo de ação não é completamente conhecido. Ela inibe transportadores de norepinefrina e de dopamina, e aumenta as concentrações sinápticas não apenas de norepinefrina e dopamina, mas também de serotonina e glutamato, enquanto diminui os níveis de GABA. É usada para melhorar o estado de vigília na narcolepsia e algumas outras condições. Costuma ser associada a aumentos da pressão sanguínea e frequência cardíaca, embora esses efeitos sejam geralmente leves (ver "Usos Terapêuticos de fármacos simpatomiméticos").

A **tiramina** (ver Figura 6-5) é um produto colateral do metabolismo da tirosina no corpo e pode ser produzida em altas concentrações em alimentos ricos em proteína por descarboxilação da tirosina durante fermentação (Tabela 9-5). É metabolizada de imediato pela MAO no fígado e é normalmente inativa quando ingerida por via oral, por causa de um efeito de primeira passagem muito alto, ou seja, biodisponibilidade baixa. Se administrada por via parenteral, tem ação simpatomimética indireta causada pela liberação de catecolaminas armazenadas. Em consequência, o espectro de ação da tiramina assemelha-se ao da norepinefrina. Em pacientes tratados com inibidores da MAO – em particular os inibidores da isoforma MAO-A –, esse efeito da tiramina pode ser muito intensificado, levando a aumentos acentuados da pressão arterial. Isso ocorre por causa da biodisponibilidade aumentada da tiramina e estoques

TABELA 9-5 Alimentos com reputação de ter um alto conteúdo de tiramina ou outros agentes simpatomiméticos

Alimento	Conteúdo de tiramina de uma porção média
Cerveja	4-45 mg
Feijão, favas	Irrisório (mas contém dopamina)
Queijo, natural ou envelhecido	Nulo a 130 mg (cheddar, Gruyère e Stilton especialmente alto)
Fígado de galinha	Nulo a 9 mg
Chocolate	Irrisório (mas contém feniletilamina)
Salsicha, fermentados (p. ex., salame, pepperoni)	Nulo a 74 mg
Peixe defumado ou em conserva (p. ex., arenque em conserva)	Nulo a 198 mg
Vinho (tinto)	Nulo a 3 mg
Levedura (p. ex., suplementos dietéticos de levedura de cerveja)	2-68 mg

Nota: Em um paciente tomando um fármaco inibidor irreversível da monoaminoxidase (MAO), 20-50 mg de tiramina em uma refeição podem aumentar a pressão arterial significativamente (ver também Capítulo 30: Agentes antidepressivos). Note que somente queijo, salsichas, peixe em conserva e suplementos de levedo contêm tiramina suficiente para que sejam perigosos. Isso não exclui a possibilidade de que alguns preparados de outros alimentos contenham quantidades de tiramina significativamente maiores do que a média. Quantidades em mg como em porção habitual do alimento.

booksmedicos.org

neuronais aumentados de catecolaminas. Pacientes tomando inibidores da MAO devem evitar alimentos contendo tiramina (queijo envelhecido, carnes curadas e alimentos em conserva). Há diferenças nos efeitos de vários inibidores da MAO sobre a biodisponibilidade da tiramina, e os antagonistas da enzima isoforma-específica ou reversível podem ser mais seguros (ver Capítulos 28 e 30).

B. Inibidores da recaptação de catecolaminas

Muitos inibidores dos transportadores de amina para norepinefrina, dopamina e serotonina são usados clinicamente. Embora a especificidade não seja absoluta, alguns são bastante seletivos quanto a um dos transportadores. Muitos antidepressivos, em particular os tricíclicos mais antigos, podem inibir a recaptação de norepinefrina e serotonina em graus diferentes. Alguns antidepressivos dessa classe, sobretudo a imipramina, induzem hipotensão ortostática, presumivelmente por seu efeito similar ao da clonidina, ou por bloqueio de receptores α_1, mas o mecanismo permanece obscuro.

A **atomoxetina** é um inibidor seletivo do transportador de recaptação da norepinefrina. Portanto, suas ações são mediadas por potenciação dos níveis de norepinefrina em sinapses noradrenérgicas. É usada no tratamento de transtornos do déficit de atenção (ver adiante). Surpreendentemente, a atomoxetina tem pouco efeito cardiovascular, porque ela tem um efeito semelhante à clonidina no SNC para diminuir o efluxo simpático, enquanto, ao mesmo tempo, potencializa os efeitos da norepinefrina na periferia. Contudo, ela aumenta a pressão sanguínea em alguns pacientes. A recaptação da norepinefrina é particularmente importante no coração, em especial durante a estimulação simpática, o que explica porque a atomoxetina e outros inibidores da recaptação de serotonina com frequência causam taquicardia ortostática. A **reboxetina** tem características similares às da atomoxetina. A **sibutramina** é um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina e foi aprovada inicialmente pela FDA como um supressor do apetite, para o tratamento de longa duração da obesidade. Foi retirada do mercado nos Estados Unidos e em vários outros países, porque foi associada a um pequeno aumento de eventos cardiovasculares, inclusive acidentes vasculares encefálicos em pacientes com história de doença cardiovascular, que superava os benefícios ganhos pela modesta redução de peso. A **duloxetina** é um antidepressivo bastante utilizado com efeitos inibidores balanceados de recaptação de serotonina e norepinefrina (ver Capítulo 30). Não foi relatado risco cardiovascular aumentado com esse fármaco. A duloxetina e o **milnaciprano**, outro bloqueador de transportador de serotonina e norepinefrina, são aprovados para o tratamento da dor na fibromialgia (ver Capítulo 30).

A **cocaína** é um anestésico local com uma ação simpatomimética periférica que resulta de inibição de recaptação do transmissor em sinapses noradrenérgicas (Figura 9-3). Ela penetra prontamente o SNC e produz um efeito psicológico semelhante à anfetamina, mas tem duração mais curta e é mais intenso que a anfetamina. A principal ação da cocaína no SNC é inibir a recaptação de dopamina em neurônios nos "centros de prazer" do cérebro. Essas propriedades, e o fato de que um início rápido de ação pode ser obtido quando fumada, inspirada ou injetada, tem feito da cocaína uma droga de uso abusivo pesada (ver Capítulo 32). É interessante que camundongos nocaute para transportador de dopamina ainda autoadministram cocaína, sugerindo que a cocaína pode ter alvos farmacológicos adicionais.

Agonistas da dopamina

O **levodopa**, que é convertido em dopamina no corpo, e os **agonistas da dopamina** com ações centrais, são de valor considerável no tratamento da doença de Parkinson e da prolactinemia. Esses agentes são discutidos nos Capítulos 28 e 37.

O **fenoldopam** é um agonista de receptor D_1 que leva seletivamente à vasodilatação periférica em alguns leitos vasculares. O fenoldopam é indicado no tratamento intravenoso da hipertensão grave (ver Capítulo 11).

USOS TERAPÊUTICOS DE FÁRMACOS SIMPATOMIMÉTICOS

Aplicações cardiovasculares

Em concordância com a importante função do sistema nervoso simpático no controle da pressão arterial, uma das principais áreas de aplicação de simpatomiméticos é em condições cardiovasculares.

A. Tratamento de hipotensão aguda

A hipotensão aguda pode ocorrer em uma variedade de cenários, como hemorragia grave, diminuição da volemia, arritmias cardíacas, doença ou acidentes neurológicos, reações adversas ou dose excessiva de medicamentos, como fármacos anti-hipertensivos, e infecção. Se a perfusão cerebral, renal e cardíaca é mantida, a hipotensão em si geralmente não requer tratamento direto vigoroso. Em vez disso, colocar o paciente em posição de decúbito e garantir um volume adequado de fluidos enquanto o problema primário é tratado, em geral consiste no curso de ação correto. O uso de fármacos simpatomiméticos meramente para elevar a pressão arterial que não é uma ameaça imediata ao paciente pode aumentar a morbidade. Por outro lado, simpatomiméticos podem ser necessários em casos de hipotensão mantida com evidência de hipoperfusão tecidual.

O **choque** é uma síndrome cardiovascular aguda complexa que resulta em redução crítica da perfusão de tecidos vitais e uma ampla variedade de efeitos sistêmicos. O choque geralmente está associado a hipotensão, estado mental alterado, oligúria e acidose metabólica. Se não tratado, o choque geralmente progride para um estado de deterioração refratário e morte. As três formas principais de choque são o séptico, o cardiogênico e o hipovolêmico. Reposição de volume e tratamento da doença subjacente são as linhas mestras do tratamento do choque. Embora haja consenso entre especialistas de que fármacos simpatomiméticos devem ser utilizados no tratamento de praticamente todas as formas de choque, sua eficácia na melhora dos desfechos ainda não foi testada de forma rigorosa, e, em teoria, eles podem constringir a microcirculação e piorar a perfusão dos tecidos. Parece não haver diferença na sobrevida geral a depender de qual vasopressor é usado, mas a norepinefrina parece estar associada a uma incidência mais baixa de arritmias do que a dopamina, mesmo no choque cardiogênico.

B. Hipotensão ortostática crônica

Quando se fica de pé, as forças gravitacionais induzem o acúmulo de sangue nas veias, resultando em diminuição do retorno venoso. Normalmente, uma diminuição da pressão arterial é prevenida por ativação simpática reflexa, com aumento da

booksmedicos.org

frequência cardíaca e vasoconstrição periférica arterial e venosa. A deficiência dos reflexos autonômicos que regulam a pressão sanguínea pode provocar hipotensão ortostática crônica. Isso se deve com maior frequência a medicamentos que interferem na função autonômica (p. ex., imipramina e outros antidepressivos tricíclicos, α-bloqueadores usados no tratamento de retenção urinária e diuréticos), diabetes e outras doenças causadoras de neuropatias autonômicas periféricas e, menos comumente, distúrbios degenerativos primários do sistema nervoso autônomo, como no estudo de caso descrito no começo do capítulo.

Aumentar a resistência periférica é uma das estratégias de tratamento da hipotensão ortostática crônica, e fármacos que ativam receptores α são usados com esse propósito. A midodrina, um α_1-agonista ativo por via oral, com frequência é usada para essa indicação. Outros simpatomiméticos, como efedrina oral ou fenilefrina, também são utilizados. Uma abordagem nova para tratar hipotensão ortostática é a **droxidopa**, uma molécula sintética (L-treo-di-hidrofenilsserina, L-DOPS) que foi recentemente aprovada pela FDA para tratar hipotensão ortostática neurogênica. Trata-se de um profármaco convertido a norepinefrina pela descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos (dopa-descarboxilase), a enzima que converte L-dopa em dopamina.

C. Aplicações cardíacas

A **epinefrina** é usada durante a ressuscitação por **parada cardíaca**. Evidências atuais indicam que ela melhora a chance de retorno à circulação espontânea, mas é menos claro se ela melhora a sobrevida ou os desfechos neurológicos em longo prazo, e essa é uma área de investigação ativa.

A **dobutamina** é usada como uma **prova de esforço cardíaco** farmacológica. Ela aumenta a contratilidade do miocárdio e promove vasodilatação coronariana e sistêmica. Essas ações provocam aumento da frequência cardíaca e do trabalho miocárdico, bem como revelam áreas de isquemia no miocárdio detectadas por ecocardiograma ou técnicas de medicina nuclear. Assim, a dobutamina pode ser usada em pacientes incapazes de se exercitar durante a prova de esforço.

D. Indução de vasoconstrição

A redução de fluxo sanguíneo local ou regional é desejável para que se obtenha hemostasia na cirurgia, para reduzir a difusão de anestésicos locais para fora do sítio de administração e para diminuir a congestão de membranas mucosas. Em cada exemplo, deseja-se a ativação de receptor α, e a escolha do agente depende da eficácia máxima necessária, da duração de ação que se quer e da via de administração.

A hemostasia farmacológica efetiva, com frequência necessária na cirurgia facial, oral e nasofaríngea, requer fármacos de alta eficácia administrados em concentração elevada por aplicação local. A epinefrina geralmente é aplicada por via tópica em tampões nasais (para epistaxe) ou em um cordão gengival (para gengivectomia). A cocaína ainda é usada algumas vezes para cirurgia nasofaríngea, porque combina um efeito hemostático com anestesia local. Ocasionalmente, a cocaína é misturada com epinefrina para hemostasia máxima e anestesia local.

A combinação de agonistas α com alguns anestésicos locais prolonga muito a duração do bloqueio nervoso por infiltração; a dose total de anestésico local (e a probabilidade de toxicidade) pode, portanto, ser reduzida. Epinefrina, a 1:200.000, é o agente preferido para essa aplicação, mas norepinefrina, fenilefrina e outros α-agonistas também têm sido usados. Efeitos sistêmicos sobre o coração e sobre a vasculatura periférica podem ocorrer mesmo com a administração local do fármaco, mas em geral são mínimos. O uso de epinefrina com anestesia local de leitos vasculares de extremidades (dedos, nariz e orelhas) não tem sido aconselhado por causa do medo de necrose isquêmica. Estudos recentes sugerem que ela pode ser usada (com cautela) para essa indicação.

Os descongestionantes de membranas mucosas são α-agonistas que reduzem o desconforto da febre do feno e, em grau menor, do resfriado comum, pela diminuição do volume da mucosa nasal. Esses efeitos são, provavelmente, mediados por receptores α_1. Porém, a hiperemia de rebote pode seguir-se ao uso desses agentes, e o uso tópico repetido de concentrações altas do fármaco pode resultar em alterações isquêmicas nas membranas mucosas, em consequência da vasoconstrição de artérias nutrientes. A constrição desses vasos pode envolver ativação de receptores α_2, e a fenilefrina, ou a oximetazolina que tem ação mais prolongada, são usadas frequentemente como descongestionantes nasais de venda livre. Uma duração de ação mais longa – ao custo de concentrações locais muito mais baixas e potencial maior para efeitos cardíacos e no SNC – pode ser alcançada pela administração oral de agentes como efedrina ou um de seus isômeros, a pseudoefedrina.

Aplicações pulmonares

Um dos usos mais importantes dos fármacos simpatomiméticos é na terapia da asma brônquica. Fármacos β_2-seletivos (salbutamol, metaproterenol, terbutalina) são usados com esse propósito. Preparados de ação curta são usados de modo apenas transitório no tratamento agudo de sintomas de asma. Para o tratamento de asma crônica em adultos, β_2-agonistas de ação prolongada só devem ser usados em combinação com esteroides, pois seu uso em monoterapia tem sido associado com mortalidade aumentada. Há menos consenso sobre a necessidade de suspensão dos agonistas β_2 de ação prolongada uma vez conseguido o controle da asma. Agonistas β_2 de ação prolongada também são usados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Indacaterol**, **olodaterol**, e **vilanterol,** novos β_2-agonistas de ação ultralonga, foram aprovados pela FDA para uso uma vez por dia na DPOC. Sua segurança e eficácia ainda não foram determinadas na asma. Fármacos não seletivos, agora, são usados raramente, porque têm maior probabilidade de efeitos colaterais do que os fármacos seletivos. O uso de β-agonistas para o tratamento de asma e DPOC é discutido no Capítulo 20.

Anafilaxia

O choque anafilático e as reações imediatas correlatas (tipo I) mediadas por IgE afetam o sistema respiratório e o cardiovascular. A síndrome de broncoespasmo, congestão de membranas mucosas, angioedema e hipotensão grave geralmente responde de forma rápida à administração parenteral de epinefrina, 0,3 a 0,5 mg (0,3-0,5 mL de uma solução de epinefrina a 1:1.000). A injeção intramuscular pode ser a via de administração preferível, pois o fluxo sanguíneo cutâneo (e, portanto, a absorção sistêmica do fármaco por injeção subcutânea) é imprevisível em pacientes hipotensivos. Em alguns pacientes com função cardiovascular deficiente, é necessária a injeção intravenosa de

booksmedicos.org

epinefrina. O uso de epinefrina para anafilaxia precede a era de experimentos clínicos controlados, mas a experiência experimental e clínica extensa dá suporte a seu uso como agente de escolha. A epinefrina ativa receptores α, β_1 e β_2, todos os quais podem ser importantes na reversão dos processos fisiopatológicos subjacentes à anafilaxia. Recomenda-se que pacientes em risco de anafilaxia portem epinefrina em um autoinjetor (EpiPen, Auvi-Q) para autoadministração.

Aplicações oftálmicas

A fenilefrina é um agente midriático efetivo com frequência usado para facilitar o exame da retina. Também é um descongestionante útil para hiperemia alérgica leve e coceira das membranas conjuntivais. Simpatomiméticos administrados como colírio também têm utilidade na localização da lesão na síndrome de Horner. (Ver Quadro "Aplicação da farmacologia básica a um problema clínico".)

O glaucoma responde a uma variedade de fármacos simpatomiméticos e simpatoplégicos. (Ver Quadro "Tratamento do glaucoma", no Capítulo 10.) A epinefrina e seu profármaco dipivefrina são pouco usadas atualmente, mas os agentes β-bloqueadores estão entre as terapias mais importantes. **Apraclonidina** e **brimonidina** são agonistas α_2-seletivos que também diminuem a pressão intraocular e são aprovados para uso no glaucoma.

Aplicações geniturinárias

Como observado anteriormente, os agentes β_2 seletivos relaxam o útero grávido. **Ritodrina**, **terbutalina** e fármacos similares têm sido usados para suprimir o trabalho de parto prematuro. A meta é adiar o trabalho de parto por tempo suficiente para garantir a maturação adequada do feto. Esses fármacos retardam o trabalho de parto por vários dias. Com isso, ganha-se tempo para a administração de corticosteroides, que diminuem a incidência da síndrome de angústia respiratória neonatal. Entretanto, a metanálise de ensaios mais antigos e um estudo randomizado sugerem que a terapia β-agonista pode não ter benefício significativo sobre a mortalidade infantil perinatal, e pode aumentar a morbidade materna; além disso, a ritodrina pode não estar disponível. Outros fármacos (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], bloqueadores de canal de cálcio) são preferidos.

Aplicações no sistema nervoso central

As anfetaminas têm um efeito de elevação do humor (euforizante); esse efeito é a base para o uso abusivo disseminado desse grupo de fármacos (ver Capítulo 32). As anfetaminas também têm ação de vigília, postergadora do sono, que se manifesta por melhoria da atenção em tarefas repetitivas e por aceleração e dessincronização do eletrencefalograma. Uma aplicação terapêutica desse efeito é no tratamento da narcolepsia. A **modafinila**, um novo substituto da anfetamina, é aprovada para uso na narcolepsia, e alega-se que tem menos desvantagens (mudanças de humor excessivas, insônia e potencial de uso abusivo) do que a anfetamina nessa condição. O efeito supressor de apetite desses agentes é facilmente demonstrado em animais utilizados em experimentos. Em seres humanos obesos, pode ser observada uma resposta inicial encorajadora, mas não há evidências de que a melhora, em longo prazo, do controle do peso seja obtida apenas com anfetaminas, em especial quando administradas por um período relativamente curto. Uma aplicação final dos simpatomiméticos ativos no SNC é no **transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH),** uma síndrome comportamental consistindo em duração curta da atenção, comportamento físico hipercinético e problemas de aprendizado. Alguns pacientes com essa síndrome respondem bem a doses baixas de **metilfenidato** e agentes correlatos. Fórmulas de liberação prolongada de metilfenidato simplificam os esquemas de dosagem e aumentam a adesão à terapia, principalmente em crianças em idade escolar. Preparados de liberação lenta ou contínua dos α_2-agonistas clonidina e guanfacina também são efetivos em crianças com TDAH. O inibidor da recaptação de norepinefrina, **atomoxetina**, também é usado em TDAH. Ensaios clínicos sugerem que a modafinila também pode ser útil no TDAH, mas, como seu perfil de segurança em crianças ainda não foi definido, não recebeu aprovação da FDA para essa indicação.

Aplicação da farmacologia básica a um problema clínico

A síndrome de Horner é uma condição – geralmente unilateral – que resulta da interrupção dos nervos simpáticos para a face. Os efeitos compreendem vasodilatação, ptose, miose e perda de sudorese no lado afetado. A síndrome pode ser causada por uma lesão, pré-ganglionar ou pós-ganglionar, como um tumor. O conhecimento da localização da lesão ajuda a determinar a terapia mais adequada.

Uma lesão localizada em um nervo causa degeneração da porção distal daquela fibra e perda do conteúdo de transmissores da terminação nervosa degenerada – sem afetar neurônios inervados pela fibra. Portanto, uma lesão pré-ganglionar deixa o neurônio adrenérgico pós-ganglionar intacto, ao passo que uma lesão pós-ganglionar resulta em degeneração das terminações nervosas adrenérgicas e perda das catecolaminas armazenadas nelas. Como os simpatomiméticos de ação indireta requerem estoques normais de catecolaminas, esses fármacos podem ser utilizados para testar a presença de terminações nervosas adrenérgicas normais. A íris, por ser facilmente visível e responsiva a simpatomiméticos tópicos, é um tecido de ensaio conveniente no paciente.

Se a lesão da síndrome de Horner for pós-ganglionar, simpatomiméticos de ação indireta (p. ex., cocaína, hidroxianfetamina) não dilatarão a pupila anormalmente constrita, porque as catecolaminas já foram perdidas nas terminações nervosas na íris. Em contrapartida, a pupila se dilata em resposta à fenilefrina, que age diretamente sobre os receptores α na musculatura lisa da íris. Um paciente com lesão pré-ganglionar, por outro lado, mostra uma resposta normal a ambos os fármacos, visto que as fibras pós-ganglionares e seus estoques de catecolamina permanecem intactos nessa situação.

booksmedicos.org

Usos terapêuticos adicionais

Embora o uso primário do α_2-agonista **clonidina** seja no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11), tem se verificado que o fármaco possui eficácia no tratamento da diarreia em diabéticos com neuropatia autonômica, talvez por causa de sua capacidade de aumentar a absorção de sal e água do intestino. Além disso, a clonidina tem eficácia na diminuição da ânsia por narcóticos e álcool durante abstinência, e facilita a abstinência de cigarros. A clonidina também é usada para diminuir as ondas de calor da menopausa e está sendo experimentada para reduzir a instabilidade hemodinâmica durante anestesia geral. A **dexmedetomidina** é um α_2-agonista usado para sedação em circunstâncias de cuidados intensivos e durante anestesia (ver Capítulo 25). Ela embota a resposta simpática à cirurgia, o que é benéfico em algumas situações, diminui a necessidade de opioides para controle da dor e não deprime a ventilação. A clonidina também é utilizada, às vezes, como medicação pré-anestésica. A **tizanidina** é um α_2-agonista usado como relaxante muscular (ver Capítulo 27).

RESUMO Fármacos simpatomiméticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
α_1-AGONISTAS				
• Midodrina	Ativa a fosfolipase C, resultando em aumento do cálcio intracelular e vasoconstrição	Contração dos músculos lisos vasculares aumentando a pressão arterial (PA)	Hipotensão ortostática	Oral • profármaco convertido em fármaco ativo com pico de efeito em 1 h • *Toxicidade:* hipertensão supina, piloereção (arrepios) e retenção urinária
• *Fenilefrina: pode ser usada IV para manutenção da PA em curto prazo na hipotensão aguda e intranasal para produzir vasoconstrição local como um descongestionante*				
α_2-AGONISTAS				
• Clonidina	Inibe a adenililciclase e interage com outras vias intracelulares	A vasoconstrição é mascarada por efeito simpatolítico central, que abaixa a PA	Hipertensão	Oral • transdérmica • pico de efeito 1-3 h • $t_{1/2}$ do fármaco oral ~12 h • produz boca seca e sedação
• *α-metildopa, guanfacina e guanabenzo: também usados como simpatolíticos centrais*				
• *Dexmedetomidina: efeitos sedativos proeminentes e usada em anestesia*				
• *Tizanidina: utilizada como relaxante muscular*				
• *Apraclonidina e brimonidina: uso tópico no glaucoma para reduzir a pressão intraocular*				
β_1-AGONISTAS				
• Dobutamina[1]	Ativa a adenililciclase, aumentando a contratilidade do miocárdio	Efeito inotrópico positivo	Choque cardiogênico, insuficiência cardíaca aguda	IV • requer titulação da dose para efeito desejado
β_2-AGONISTAS				
• Salbutamol	Ativa a adenililciclase	Dilatação dos músculos lisos brônquicos	Asma	Inalação • duração de 4 a 6 horas • *Toxicidade:* tremores, taquicardia
• *Ver outros β_2-agonistas no Capítulo 20*				
β_3 AGONISTAS				
• Mirabegron	Ativa a adenililciclase	Reduz o tônus da bexiga	Urgência urinária	Oral • duração 50 h • *Toxicidade:* possível hipertensão
AGONISTAS DA DOPAMINA				
D_1-agonistas				
• Fenoldopam	Ativa a adenililciclase	Relaxamento dos músculos lisos vasculares	Hipertensão	Requer titulação da dose para efeito desejado
D_2-agonistas				
• Bromocriptina	Inibe a adenililciclase e interage com outras vias intracelulares	Mimetiza ações da dopamina no SNC	Doença de Parkinson, prolactinemia	Oral • *Toxicidade:* náuseas, cefaleia, hipotensão ortostática
• *Ver outros D_2-agonistas nos Capítulos 28 e 37*				

[1]A dobutamina tem outras ações além do efeito β_1-agonista. Ver o texto para detalhes.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
Anfetamina, mistura racêmica
1:1:1:1 misturas de sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de dextroanfetamina e sacarato de dextroanfetamina
Apraclonidina
Armodafinila
Brimonidina
Dexmedetomidina
Dexmetilfenidato
Dextroanfetamina
Dobutamina
Dopamina
Droxidopa
Efedrina
Epinefrina
Fenilefrina
Fenoldopam
Hidroxianfetamina
Isoproterenol
Metanfetamina
Metaraminol
Metilfenidato
Midodrina
Mirabegron
Modafinila
Nafazolina
Norepinefrina
Olodaterol
Oximetazolina
Pseudoefedrina
Tetra-hidrozolina
Tizanidina
Xilometazolina

*α_2-agonistas usados em hipertensão estão listados no Capítulo 11. β_2-agonistas usados na asma estão listados no Capítulo 20. Os inibidores de transportador de norepinefrina estão listados no Capítulo 30.

REFERÊNCIAS

Callaway CW: Epinephrine for cardiac arrest. Curr Opin Cardiol 2013;28:36.

Cotecchia S: The α1-adrenergic receptors: Diversity of signaling networks and regulation. J Recept Signal Transduct Res 2010;30:410.

De Backer D et al: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. New Engl J Med 2010;362:779.

DeWire SM, Violin JD: Biased ligands for better cardiovascular drugs: Dissecting G-protein-coupled receptor pharmacology. Circ Res 2011;109:205.

Gurevich EV et al: G-protein-coupled receptor kinases: More than just kinases and not only for GPCRs. Pharmacol Ther 2012;133:40.

Hawrylyshyn KA et al: Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. Trends Pharmacol Sci 2004;25:449.

Hollenberg SM: Vasoactive drugs in circulatory shock. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:847.

Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR: Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice: Recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. Neuropharmacology 2004;47:1117.

Insel PA: β(2)-Adrenergic receptor polymorphisms and signaling; Do variants influence the "memory" of receptor activation? Sci Signal 2011;4:pe37.

Johnson JA, Liggett SB: Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: Clinical implications and future directions. Clin Pharmacol Ther 2011;89:366.

Johnson M: Molecular mechanisms of β2-adrenergic receptor function, response, and regulation. J Allergy Clin Immunol 2006;117:18.

Lefkowitz RJ, Shenoy SK: Transduction of receptor signals by beta-arrestins. Science 2005;308:512.

Minzenberg MJ, Carter CS: Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacol 2008;33:1477.

Philipp M, Hein L: Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. Pharmacol Ther 2004;101:65.

Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM: The functional significance of genetic variation within the beta-adrenoceptor. Br J Clin Pharmacol 2005;60:235.

Simons FE: Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S402.

Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ: Therapeutic potential of β-arrestin- and G protein-biased agonists. Trends Mol Med 2011;17:126.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O quadro clínico é de insuficiência autonômica. O melhor indicador disso é a queda profunda da pressão sanguínea ortostática sem aumento compensador adequado da frequência cardíaca. A insuficiência autonômica pura é um distúrbio neurodegenerativo que afeta de forma seletiva fibras autonômicas periféricas. A pressão sanguínea dos pacientes depende muito de quanto tônus simpático residual eles têm, daí a piora sintomática da hipotensão ortostática que ocorreu quando esse paciente recebeu o bloqueador α, tansulosina. De modo inverso, esses pacientes são hipersensíveis aos efeitos pressores de α-agonistas e outros simpatomiméticos. Por exemplo, o α-agonista midodrina pode aumentar a pressão arterial significativamente em doses com nenhum efeito em indivíduos normais e ser usado para tratar sua hipotensão ortostática. Deve ser observada cautela no uso de fármacos simpatomiméticos (inclusive agentes de venda livre) e simpatolíticos.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

10 Fármacos antagonistas de adrenoceptores

David Robertson, MD, e Italo Biaggioni, MD*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 46 anos consulta seu médico por causa de palpitações e cefaleia. Ela gozava de boa saúde até um ano atrás, quando começaram crises de batimentos rápidos do coração. As crises tornaram-se mais intensas e passaram a ser acompanhadas de cefaleia pulsátil e sudorese profusa. O exame físico revelou pressão arterial de 150/90 mmHg e frequência cardíaca de 88 bpm. Durante o exame físico, a palpação do abdome provocou um episódio súbito e típico, com uma elevação da pressão para 210/120 mmHg, frequência cardíaca de 122 bpm, sudorese profusa e palidez facial. Essa reação foi acompanhada de cefaleia intensa. Qual a provável causa desses episódios? O que causou a elevação tão acentuada da pressão sanguínea e frequência cardíaca durante o exame? Que tratamentos poderiam ajudar essa paciente?

As catecolaminas são relevantes em muitas respostas fisiológicas e fisiopatológicas, como descrito no Capítulo 9. Portanto, os fármacos que bloqueiam seus receptores têm efeitos importantes, alguns dos quais de grande valor clínico. Esses efeitos variam bastante conforme a seletividade do fármaco a receptores α e β. A classificação dos adrenoceptores em subtipos α_1, α_2 e β e os efeitos da ativação desses receptores são discutidos nos Capítulos 6 e 9. O bloqueio de receptores periféricos de dopamina é de importância clínica limitada no momento. Em contrapartida, o bloqueio de receptores de dopamina no sistema nervoso central (SNC) é muito importante; os fármacos que agem sobre esses receptores são discutidos nos Capítulos 21 e 29. Este capítulo lida com antagonistas farmacológicos cujo efeito principal é ocupar receptores α_1, α_2 e β fora do SNC, e impedir sua ativação por catecolaminas e agonistas correlatos.

Para pesquisa farmacológica, fármacos antagonistas de adrenoceptores α_1 e α_2 têm sido muito úteis na exploração experimental da função autonômica. Na terapêutica clínica, α-antagonistas não seletivos são usados no tratamento de feocromocitomas (tumores que secretam catecolaminas), e antagonistas α_1-seletivos são empregados em hipertensão primária e hiperplasia prostática benigna (HPB). Os fármacos antagonistas de receptores β são úteis em uma variedade muito mais ampla de condições clínicas e estão estabelecidos firmemente no tratamento de hipertensão, cardiopatia isquêmica, arritmias, distúrbios endocrinológicos e neurológicos, glaucoma e outras condições.

*Os autores agradecem ao Dr. Randy Blakely, pelos comentários úteis, ao Dr. Brett English, pelas melhorias nas tabelas, e aos nossos estudantes na Vanderbilt, pelos conselhos sobre clareza de conceitos.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES α

Mecanismo de ação

Os antagonistas de receptores α são reversíveis ou irreversíveis em sua interação com esses receptores. Os antagonistas reversíveis se dissociam dos receptores, e o bloqueio pode ser superado com concentrações suficientemente altas de agonistas; os fármacos irreversíveis não se dissociam e não podem ser suplantados. A fentolamina e a prazosina (Figura 10-1) são exemplos de antagonistas reversíveis. Esses fármacos e o labetalol – usados primariamente por seus efeitos anti-hipertensivos –, bem como vários derivados do *ergot* (ver Capítulo 16) também são antagonistas reversíveis, ou agonistas parciais, de adrenoceptores α. A fenoxibenzamina forma um intermediário reativo etileneimônio (Figura 10-1) que se liga de forma covalente a receptores α, resultando em bloqueio irreversível. A Figura 10-2 ilustra os efeitos de um fármaco reversível, em comparação com os de um agente irreversível.

booksmedicos.org

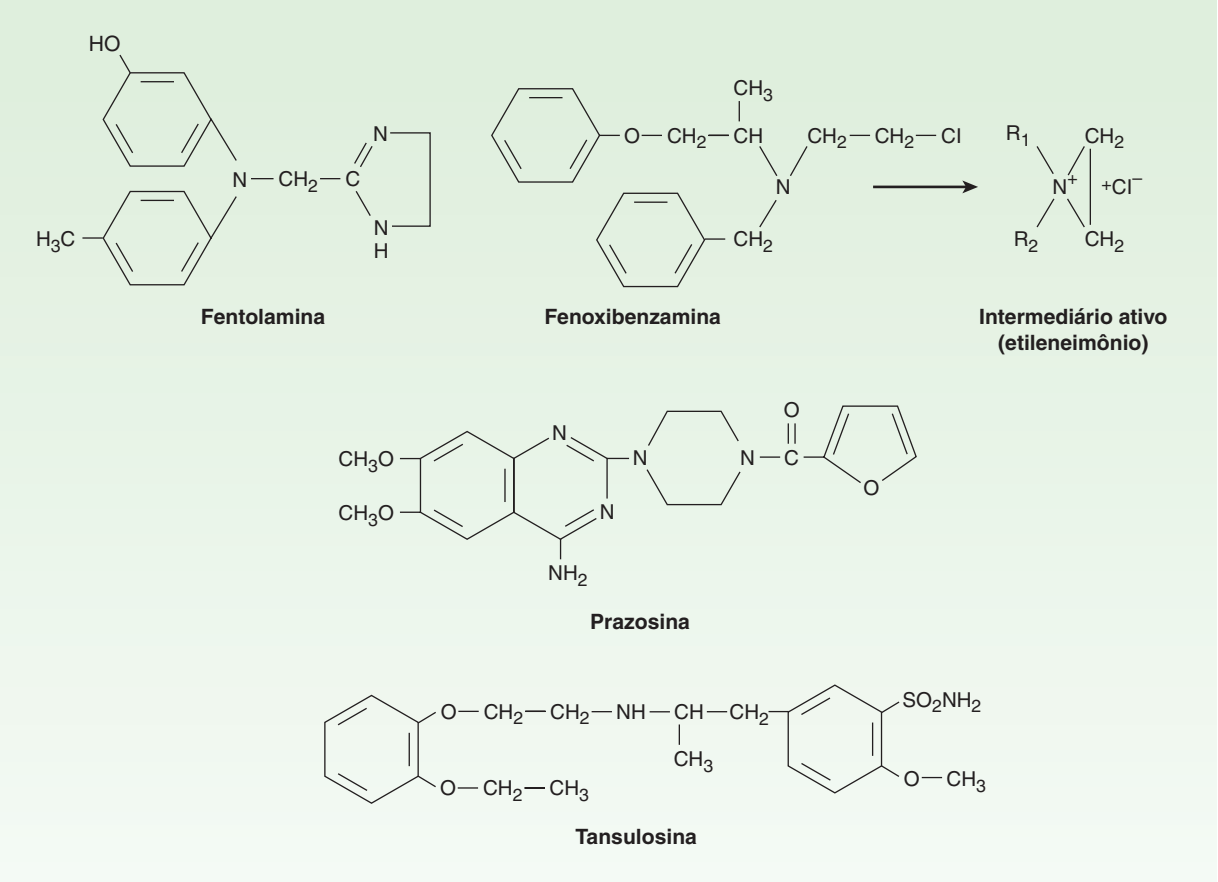


FIGURA 10-1 Estrutura de vários fármacos bloqueadores de α-receptores.

Como discutido nos Capítulos 1 e 2, a duração de ação de um antagonista reversível depende muito da meia-vida do fármaco no corpo e da velocidade com que ele se dissocia de seu receptor. Quanto mais curta a meia-vida do fármaco no corpo, menos tempo leva para os seus efeitos se dissiparem. Em contraste, os efeitos de um antagonista irreversível podem persistir muito tempo depois de o fármaco haver sido depurado do plasma. No caso da fenoxibenzamina, a restauração da capacidade de resposta do tecido depois de um bloqueio extenso de receptor α depende da síntese de novos receptores, o que pode levar vários dias. A velocidade de retorno da capacidade de responsividade ao adrenoceptor α_1 pode ser de particular importância em pacientes que sofrem um evento cardiovascular súbito ou que se tornam candidatos a cirurgia de urgência.

Efeitos farmacológicos

A. Efeitos cardiovasculares

Como o tônus arteriolar e o venoso são determinados em grande parte por receptores α em músculos lisos vasculares, os fármacos antagonistas de receptores α causam uma baixa da resistência vascular periférica e da pressão sanguínea (Figura 10-3). Esses fármacos podem impedir os efeitos pressores de doses usuais de α-agonistas; na verdade, no caso de agonistas com ambos os efeitos α e β_2 (p. ex., epinefrina), o antagonismo seletivo quanto ao receptor α pode converter uma resposta pressora em depressora (Figura 10-3). Essa mudança de resposta é chamada de **reversão da epinefrina**; ela ilustra como a ativação de receptores α e β na vasculatura pode provocar respostas opostas. Os antagonistas dos receptores α com frequência causam hipotensão ortostática e taquicardia reflexa; os bloqueadores não seletivos ($\alpha_1 = \alpha_2$, Tabela 10-1) geralmente causam taquicardia significativa, se a pressão sanguínea for reduzida abaixo do normal. A hipotensão ortostática deve-se a antagonismo da estimulação de receptores α_1 do sistema nervoso simpático nos músculos lisos vasculares; a contração de veias é um componente importante da capacidade normal de se manter a pressão sanguínea na posição de pé, pois diminui o acúmulo venoso na periferia. A constrição de arteríolas nas pernas também contribui para a resposta ortostática normal. A taquicardia pode ser mais acentuada com agentes que bloqueiam receptores α_2 pré-sinápticos no coração, já que o aumento da liberação de norepinefrina estimulará adicionalmente os receptores β no coração.

B. Outros efeitos

O bloqueio de receptores α em outros tecidos provoca miose (pupilas pequenas) e congestão nasal. Receptores α_1 estão expressos na base da bexiga e na próstata, e seu bloqueio diminui a resistência ao fluxo de urina. Os α-bloqueadores, por conseguinte, são utilizados terapeuticamente no tratamento de retenção urinária por HPB (ver adiante). Agentes individuais podem ter outros efeitos importantes além do antagonismo a receptor α (ver adiante).

booksmedicos.org

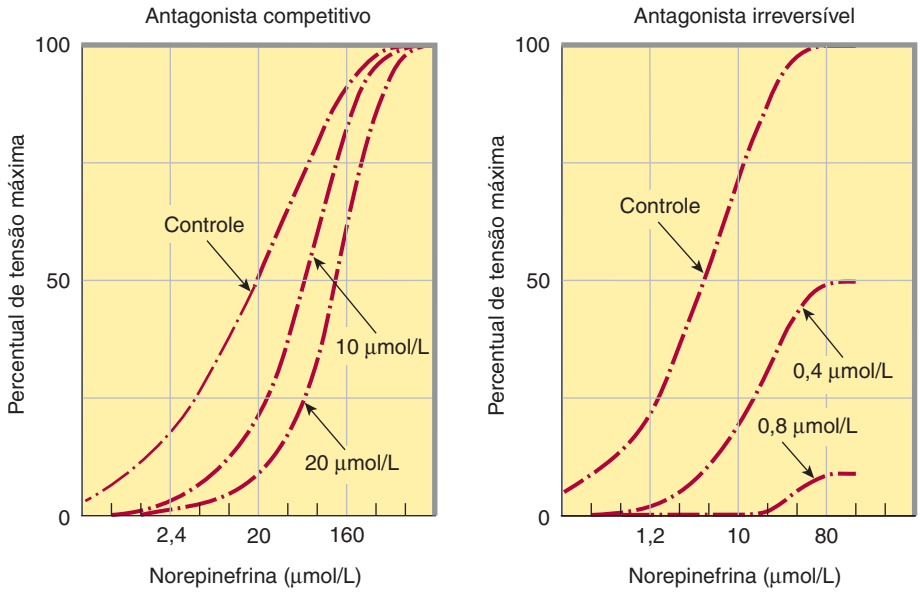


FIGURA 10-2 Curvas de resposta à dose de norepinefrina na presença de dois fármacos bloqueadores de adrenoceptores α diferentes. A tensão produzida em tiras isoladas de baço de gato, um tecido rico em receptores α, foi mensurada em resposta a doses graduadas de norepinefrina. **À esquerda:** tolazolina, um bloqueador reversível, desviou a curva para a direita sem diminuir a resposta máxima quando presente em concentrações de 10 e 20 µmol/L. **À direita:** dibenamina, um análogo da fenoxibenzamina e irreversível em sua ação, reduziu a resposta máxima atingível em ambas as concentrações testadas. (Adaptada, com permissão, de Bickerton RK: The response of isolated strips of cat spleen to sympathomimetic drugs and their antagonists. J Pharmacol Exp Ther 1963;142:99.)

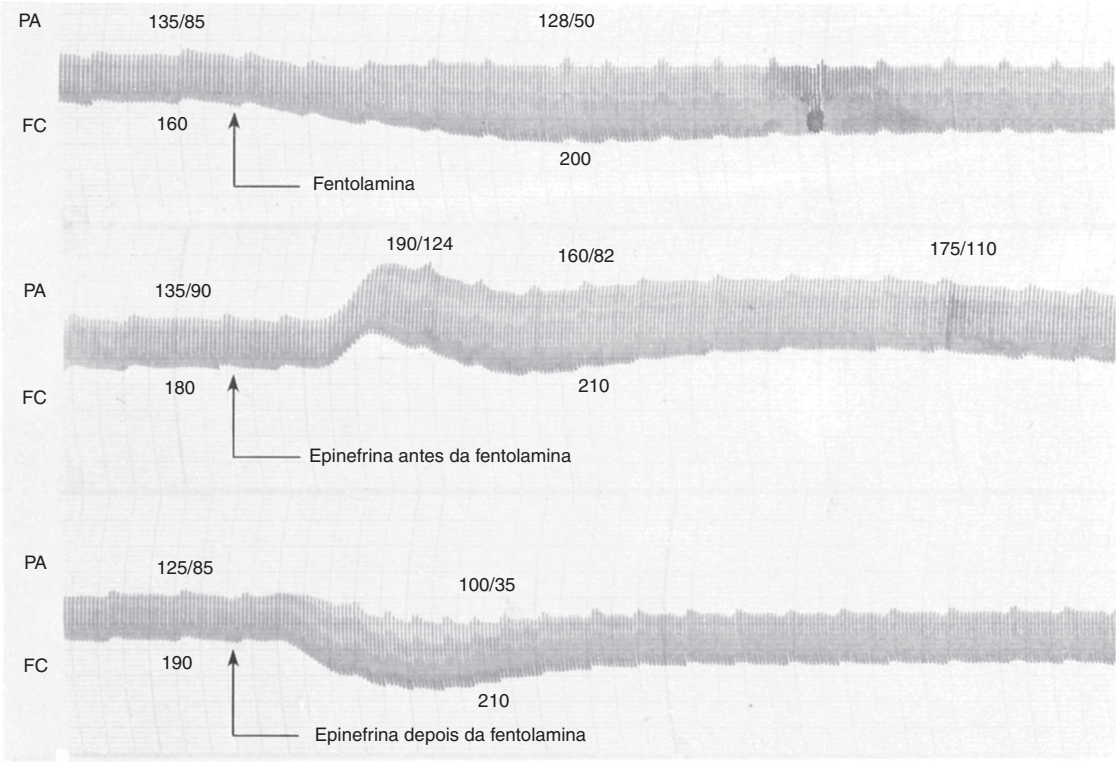


FIGURA 10-3 **Alto:** efeitos da fentolamina, um fármaco bloqueador de receptores α, sobre a pressão arterial em um cão anestesiado. A reversão da epinefrina é demonstrada por traçados mostrando a resposta à epinefrina antes (**no meio**) e depois (**embaixo**) da fentolamina. Todos os fármacos foram administrados por via intravenosa. PA, pressão arterial; FC, frequência cardíaca.

booksmedicos.org

TABELA 10-1 Seletividade relativa de antagonistas para adrenoceptores

Fármacos	Afinidade do receptor
α-antagonistas	
Prazosina, terazosina, doxazosina	$\alpha_1 >>>> \alpha_2$
Fenoxibenzamina	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamina	$\alpha_1 = \alpha_2$
Ioimbina, tolazolina	$\alpha_2 >> \alpha_1$
Antagonistas mistos	
Labetalol, carvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
β-antagonistas	
Metoprolol, acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, celiprolol, esmolol, nebivolol	$\beta_1 >>> \beta_2$
Propranolol, carteolol, nadolol, pembutolol, pindolol, timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamina	$\beta_2 >>> \beta_1$

AGENTES ESPECÍFICOS

A **fenoxibenzamina** liga-se de modo covalente a receptores α, causando bloqueio irreversível de longa duração (14 a 48 horas ou mais). É um tanto seletiva quanto a receptores α_1, porém menos do que a prazosina (Tabela 10-1). O fármaco também inibe a recaptação da norepinefrina liberada das terminações nervosas adrenérgicas pré-sinápticas. A fenoxibenzamina bloqueia receptores de histamina (H_1), acetilcolina e serotonina, assim como receptores α (ver Capítulo 16).

As ações farmacológicas da fenoxibenzamina estão relacionadas primariamente ao antagonismo de eventos mediados por receptores α. O efeito mais significativo é a atenuação da vasoconstrição induzida por catecolamina. A fenoxibenzamina causa pouca queda da pressão sanguínea em indivíduos normais em decúbito dorsal, porém reduz a pressão quando o tônus simpático está alto, por exemplo, como resultado da postura de pé ou por causa de redução da volemia. O débito cardíaco pode estar aumentado por causa de efeitos reflexos e em função de algum bloqueio de receptores α_2 em nervos simpáticos cardíacos.

A fenoxibenzamina é absorvida após administração oral, embora a biodisponibilidade seja baixa; suas outras propriedades farmacocinéticas não são bem conhecidas. O fármaco geralmente é administrado por via oral, começando com doses de 10 mg/dia e aumentando a dosagem progressivamente até que se obtenha o efeito desejado. Uma dose menor do que 100 mg/dia em geral é suficiente para se obter bloqueio adequado de receptores α. A fenoxibenzamina é usada sobretudo no tratamento do feocromocitoma (ver adiante).

A maioria dos efeitos colaterais da fenoxibenzamina deriva de sua ação bloqueadora de receptores α; os mais importantes são hipotensão ortostática e taquicardia. Congestão nasal e inibição da ejaculação também ocorrem. Como a fenoxibenzamina penetra o SNC, ela pode causar efeitos menos específicos, inclusive fadiga, sedação e náusea. Sendo um agente alquilante, a fenoxibenzamina pode ter outros efeitos colaterais ainda não caracterizados.

A **fentolamina** é um antagonista competitivo potente, em receptores α_1 e α_2 (Tabela 10-1). A fentolamina reduz a resistência periférica por meio do bloqueio de receptores α_1 e, possivelmente, α_2 sobre a musculatura lisa vascular. Sua estimulação cardíaca deve-se ao antagonismo a receptores α_2 pré-sinápticos (levando a aumento da liberação de norepinefrina dos nervos simpáticos) e ativação simpática a partir de mecanismos barorreflexos. A fentolamina também tem efeitos inibidores menores nos receptores de serotonina, e efeitos agonistas nos receptores muscarínicos e histamínicos H_1 e H_2. Os principais efeitos colaterais da fentolamina estão relacionados com a estimulação cardíaca, que pode causar taquicardia intensa, arritmias e isquemia miocárdica. A fentolamina tem sido usada no tratamento do feocromocitoma. Além disso, é usada algumas vezes para reverter a anestesia local em sítios de tecidos moles; os anestésicos locais com frequência são administrados com vasoconstritores que tornam mais lenta sua remoção. A fentolamina local permite a reversão no fim do procedimento. Formulações orais e intravenosas de fentolamina infelizmente não estão mais disponíveis nos Estados Unidos.

A **prazosina** é uma piperazinil quinazolina competitiva efetiva no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 11). É altamente seletiva quanto a receptores α_1 e, em geral, 1.000 vezes menos potente em receptores α_2. Isso explica, de forma parcial, a ausência relativa de taquicardia vista com a prazosina, em comparação com a fentolamina e fenoxibenzamina. A prazosina relaxa o músculo liso vascular arterial e o venoso, bem como a musculatura lisa na próstata, devido a bloqueio de receptores α_1. A prazosina é muito metabolizada em seres humanos; em função de degradação metabólica pelo fígado, apenas cerca de 50% do fármaco está disponível após a administração oral. A meia-vida normalmente é de cerca de 3 horas.

A **terazosina** é outro antagonista reversível α_1-seletivo efetivo na hipertensão (ver Capítulo 11); também é aprovada para uso em homens com sintomas urinários por hiperplasia prostática benigna (HPB). A terazosina tem biodisponibilidade alta, mas é metabolizada no fígado, e apenas uma pequena fração do fármaco inalterado é excretada na urina. A meia-vida da terazosina é de 9 a 12 horas.

A **doxazosina** é eficaz no tratamento de hipertensão e HPB. Difere da prazosina e da terazosina por ter uma meia-vida mais longa, de cerca de 22 horas. Possui biodisponibilidade moderada e é bastante metabolizada, e pouco do fármaco-mãe é excretado na urina ou nas fezes. A doxazosina tem metabólitos ativos, embora a contribuição deles aos efeitos do fármaco provavelmente seja pequena.

A **tansulosina** é um antagonista competitivo α_1 com uma estrutura bastante diferente daquela da maioria dos outros bloqueadores de receptores α_1. Ela tem biodisponibilidade alta e uma meia-vida de 9 a 15 horas. É muito metabolizada no fígado. A tansulosina tem afinidade mais alta com receptores α_{1A} e α_{1D} do que com o subtipo α_{1B}. Evidências sugerem que a tansulosina apresenta uma potência relativamente maior em inibir a contração da musculatura lisa da próstata *versus* a musculatura lisa vascular, em comparação com outros antagonistas α_1-seletivos. A eficácia do fármaco na HPB sugere que o subtipo α_{1A} pode ser o subtipo mais importante mediando a contração da musculatura lisa da próstata. Além disso, em comparação com outros antagonistas, a tansulosina tem menos efeito sobre a pressão sanguínea de pacientes em pé. Não obstante, deve-se

booksmedicos.org

ter cautela no uso de qualquer α-antagonista em pacientes com função diminuída do sistema nervoso simpático (ver http://www.bmj.com/content/347/bmj.f6320). Estudos epidemiológicos recentes sugerem um risco aumentado de hipotensão ortostática pouco depois do início do tratamento. Um efeito adverso recentemente reconhecido e com sério potencial da tansulosina oral, em pacientes sendo submetidos a cirurgia de catarata, é que eles estão em risco aumentado da síndrome da íris frouxa intraoperatória (IFIS), caracterizada pela ondulação de uma íris flácida, propensão para prolapso da íris e constrição pupilar intraoperatória progressiva. Esses efeitos aumentam o risco da cirurgia de catarata, e complicações são mais prováveis nos 14 dias subsequentes se os pacientes estiverem tomando esses agentes.

OUTROS ANTAGONISTAS DE ADRENOCEPTORES α

A **alfuzosina** é um derivado quinazolínico α_1-seletivo aprovado para uso na HPB. Possui biodisponibilidade de cerca de 60%, é bastante metabolizada e tem meia-vida de eliminação de cerca de 5 horas. Pode aumentar o risco de prolongamento do QT em indivíduos suscetíveis. A **silodosina s**e assemelha à tansulosina no bloqueio do receptor α_{1A}, e também é usada no tratamento da HPB. A **indoramina** é outro α_1-antagonista seletivo que também tem eficácia como anti-hipertensivo, mas não está disponível nos Estados Unidos. O **urapidil** é um α_1-antagonista (seu efeito primário) que também tem ações fracas de α_2-agonista e agonista 5-HT_{1A}, além de ação antagonista fraca em receptores β_1. É usado na Europa como um agente anti-hipertensivo e para HPB. O **labetalol** e o **carvedilol** têm tanto efeitos α_1-seletivos como β-antagonistas; eles são discutidos adiante. Fármacos neurolépticos, como **clorpromazina** e **haloperidol**, são antagonistas potentes de receptores de dopamina, mas também são antagonistas de receptores α. Seu antagonismo a receptores α provavelmente contribui para alguns de seus efeitos colaterais, sobretudo hipotensão. De modo semelhante, o antidepressivo **trazodona** tem a capacidade de bloquear receptores α_1. Derivados do *ergot*, como **ergotamina** e **di-hidroergotamina** causam bloqueio reversível de receptores α, provavelmente pela ação agonista parcial (ver Capítulo 16).

Ioimbina é um antagonista α_2-seletivo, utilizado algumas vezes no tratamento de hipotensão ortostática, porque promove liberação de norepinefrina pelo bloqueio de receptores α_2, tanto no SNC como na periferia. Isso aumenta a ativação simpática central e promove o aumento da liberação de norepinefrina na periferia. No passado, a ioimbina foi muito usada para tratar homens com disfunção erétil, mas foi suplantada por inibidores da 5-fosfodiesterase, como a sildenafila (ver Capítulo 12). A ioimbina pode elevar muito a pressão arterial, se administrada a pacientes recebendo fármacos bloqueadores do transporte de epinefrina. Ela reverte os efeitos anti-hipertensivos de agonistas de adrenoceptores α_2, como a clonidina. É usada em medicina veterinária para reverter a anestesia produzida por xilazina, um α_2-agonista utilizado para acalmar animais. Embora a ioimbina tenha sido retirada do mercado nos Estados Unidos, somente por motivos financeiros, ela está disponível como um suplemento "nutricional" e em farmácias de manipulação.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES α

Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor da medula suprarrenal ou de células ganglionares simpáticas. O tumor secreta catecolaminas, em especial norepinefrina e epinefrina. A paciente do estudo de caso no começo deste capítulo tinha um feocromocitoma da suprarrenal esquerda, que foi identificado por exame de imagem. Além disso, a paciente apresentava elevação plasmática e urinária de norepinefrina, epinefrina e seus metabólitos, normetanefrina e metanefrina.

O diagnóstico de feocromocitoma é confirmado com base em níveis plasmáticos ou urinários elevados de norepinefrina, epinefrina, metanefrina e normetanefrina (ver Capítulo 6). Uma vez diagnosticado bioquimicamente, são utilizadas técnicas para localizar um feocromocitoma, incluindo imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética e cintilografia com radiomarcadores como ^{131}I-metaiodobenzilguanidina (MIBG), um substrato transportador de norepinefrina que é captado por células tumorais, e por isso é um agente de imagem útil para identificar o sítio do feocromocitoma.

O principal uso clínico da fenoxibenzamina está no tratamento do feocromocitoma. Os pacientes têm muitos sinais e sintomas de excesso de catecolaminas, inclusive hipertensão intermitente ou mantida, cefaleias, palpitações e aumento da sudorese.

A liberação de catecolaminas armazenadas dos feocromocitomas pode ocorrer em resposta à compressão física ou estimulação química, ou espontaneamente. Quando ocorre durante manipulação operatória do feocromocitoma, a hipertensão resultante pode ser controlada com bloqueio de α-receptor ou com o vasodilatador nitroprusseto. Prefere-se o nitroprusseto, porque seus efeitos podem ser mensurados com mais rapidez e têm uma duração de ação mais curta.

Os antagonistas de receptores α são mais úteis no manejo pré-operatório de pacientes com feocromocitoma (Figura 10-4). A administração de fenoxibenzamina no período pré-operatório ajuda a controlar a hipertensão e tende a reverter alterações crônicas resultantes da secreção excessiva de catecolaminas, como contração do volume plasmático, se presentes. Além disso, o curso operatório do paciente pode ser simplificado. Doses orais de 10 mg/dia podem ser aumentadas a intervalos de vários dias, até que a hipertensão esteja controlada. Alguns médicos dão fenoxibenzamina a pacientes com feocromocitoma por 1 a 3 semanas antes da cirurgia. Outros cirurgiões preferem operar os pacientes na ausência de tratamento com fenoxibenzamina, contando com as técnicas anestésicas modernas para controle da pressão arterial e da frequência cardíaca durante a cirurgia. A fenoxibenzamina pode ser muito útil no tratamento crônico do feocromocitoma inoperável ou metastático. Embora haja experiência menor com fármacos alternativos, a hipertensão em pacientes com feocromocitoma também responde a antagonistas reversíveis α_1-seletivos, ou a antagonistas de canal de cálcio convencionais. Os antagonistas de receptores β são necessários depois que o bloqueio de receptores a tenha sido instituído para reverter os efeitos cardíacos do excesso de catecolaminas. Os β-antagonistas não devem ser

booksmedicos.org

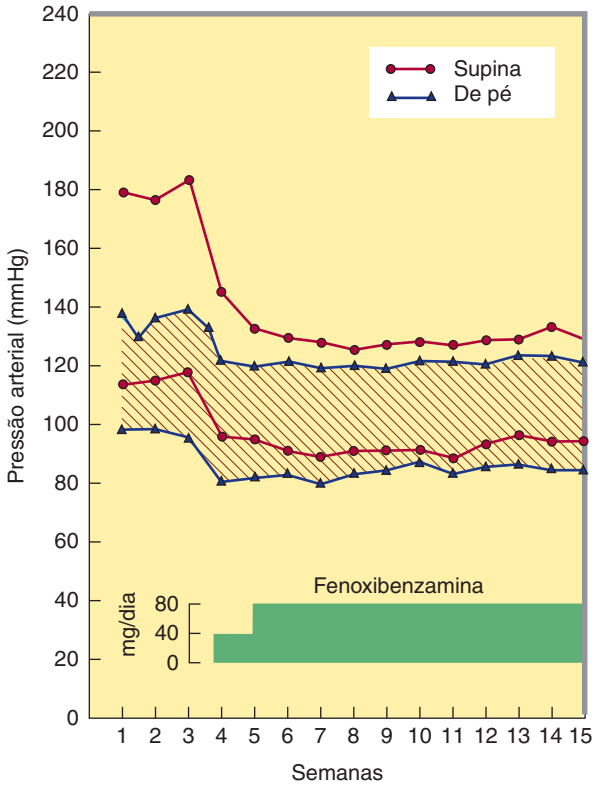


FIGURA 10-4 Efeitos da fenoxibenzamina sobre a pressão arterial em um paciente com feocromocitoma. A administração do fármaco foi iniciada na quarta semana, como mostrado pela barra sombreada. Pressões supinas sistólica e diastólica são indicadas pelos círculos, e as pressões em pé por triângulos e área chanfrada. Observe que o fármaco α-bloqueador reduziu consideravelmente a pressão arterial. A redução da hipotensão ortostática, que era acentuada antes do tratamento, é provavel que se deva à normalização da volemia, uma variável que algumas vezes é bastante reduzida em pacientes com hipertensão de longa duração induzida por feocromocitoma. (Adaptada, com permissão, de Engelman E, Sjoerdsma A: Chronic medical therapy for pheochromocytoma. Ann Intern Med 1964;61:229.)

usados antes do estabelecimento efetivo do bloqueio de receptores α, pois o bloqueio de receptores β sem oposição poderia, teoricamente, causar elevação da pressão sanguínea pela vasoconstrição aumentada.

O feocromocitoma às vezes é tratado com **metirosina** (α-metiltirosina), o análogo α-metila da tirosina. Esse agente é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase, a etapa limitadora de velocidade na síntese de dopamina, norepinefrina e epinefrina (ver Figura 6-5). A metirosina é especialmente útil em pacientes com feocromocitoma inoperável ou metastático. Como ela tem acesso ao SNC, a metirosina pode causar efeitos extrapiramidais devido aos níveis reduzidos de dopamina.

Emergências hipertensivas

Os fármacos antagonistas de adrenoceptores α têm aplicação limitada no manejo de emergências hipertensivas, mas o labetalol tem sido usado nesse cenário (ver Capítulo 11). Em teoria, os antagonistas de adrenoceptores α são mais úteis quando a pressão arterial aumentada reflete o excesso das concentrações circulantes de α-agonistas, por exemplo, no feocromocitoma, na dose excessiva de fármacos simpatomiméticos ou na abstinência de clonidina. Entretanto, geralmente se preferem outros, pois há necessidade de uma experiência considerável para o uso seguro de fármacos antagonistas de adrenoceptores α nessas situações.

Hipertensão crônica

Os membros da família de antagonistas α_1-seletivos da prazosina são fármacos eficazes no tratamento da hipertensão sistêmica leve a moderada (ver Capítulo 11). Em geral são bem tolerados, mas algumas vezes não são recomendados, como em monoterapia para hipertensão, porque outras classes de anti-hipertensivos são mais efetivas na prevenção da insuficiência cardíaca. Seu principal efeito colateral é a hipotensão ortostática, que pode ser grave depois das primeiras poucas doses, mas afora isso é incomum. Alfa-antagonistas não seletivos não são usados na hipertensão sistêmica primária. A prazosina e fármacos correlatos também estão associados a tontura. Alterações ortostáticas na pressão sanguínea devem ser verificadas de rotina em qualquer paciente tratado para hipertensão.

É interessante considerar que o uso de antagonistas de adrenoceptores α, como a prazosina, está associado ou a nenhuma alteração dos lipídeos plasmáticos, ou a concentrações aumentadas de lipoproteínas de alta densidade (HDL), o que poderia ser uma alteração favorável. O mecanismo desse efeito não é conhecido.

Doença vascular periférica

Os fármacos bloqueadores de receptores α não parecem efetivos no tratamento da doença oclusiva vascular periférica, caracterizada por mudanças morfológicas que limitam o fluxo nos vasos. Às vezes, indivíduos com fenômeno de Raynaud e outras condições que envolvem vasospasmo excessivo reversível na circulação periférica realmente se beneficiam de prazosina ou fenoxibenzamina, embora bloqueadores do canal de cálcio sejam preferíveis na maioria dos casos.

Obstrução urinária

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é comum em homens idosos. Vários tratamentos cirúrgicos são efetivos no alívio dos sintomas urinários da HPB; entretanto, a terapia medicamentosa é eficaz em muitos pacientes. O mecanismo de ação na melhoria do fluxo urinário envolve reversão parcial da contração aumentada da musculatura lisa na próstata e na base da bexiga. Tem sido sugerido que alguns antagonistas de receptores α_1 possuem efeitos adicionais sobre células da próstata que ajudam a diminuir os sintomas.

A prazosina, a doxazosina e a terazosina são eficazes em pacientes com HPB. Esses fármacos são particularmente úteis em pacientes também hipertensos. Interesse considerável tem enfocado qual subtipo de receptor α_1 é mais importante para contração da musculatura lisa na próstata; antagonistas de receptor α_{1A} *subtipo-seletivos*, como a tansulosina, podem ter melhor eficácia e segurança no tratamento dessa doença. Como indicado antes, muito embora a tansulosina tenha menos efeito redutor da pressão arterial, ela deve ser usada com cautela em pacientes suscetíveis à hipotensão ortostática, e não deve ser utilizada em pacientes fazendo cirurgia ocular.

booksmedicos.org

Disfunção erétil

A sildenafila e outros inibidores da GMPc fosfodiesterase são fármacos de escolha para disfunção erétil (ver Capítulo 12). Outras abordagens efetivas, mas agora abandonadas, incluem uma combinação de fentolamina com o relaxante de músculo liso inespecífico papaverina; quando injetados diretamente no pênis, esses fármacos podem causar ereções em homens com disfunção sexual. A administração em longo prazo pode resultar em fibrose. A absorção sistêmica pode provocar hipotensão ortostática; o priapismo pode requerer tratamento direto com um agonista de adrenoceptores α, como a fenilefrina. Terapias alternativas para disfunção erétil incluem prostaglandinas (ver Capítulo 18) e apomorfina.

Aplicações de α_2-antagonistas

Os α_2-antagonistas têm relativamente pouca utilidade clínica. Eles possuem benefício definido, mas limitado, em homens com disfunção erétil. Tem havido interesse experimental no desenvolvimento de antagonistas altamente seletivos no tratamento do diabetes tipo 2 (os receptores α_2 inibem a secreção de insulina) e da depressão psiquiátrica. É provável que a melhor compreensão dos subtipos de receptores α_2 levará ao desenvolvimento de antagonistas α_2 subtipo-seletivos clinicamente úteis.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β

Os antagonistas de receptores β compartilham o aspecto comum de antagonizar os efeitos das catecolaminas em adrenoceptores β. Fármacos β-bloqueadores ocupam receptores β e reduzem competitivamente a ocupação dos receptores por catecolaminas e outros β-agonistas. A maioria dos fármacos β-bloqueadores em uso clínico é de antagonistas puros; isto é, a ocupação de um receptor β por um desses fármacos não causa ativação do receptor. Contudo, alguns são agonistas parciais, ou seja, causam ativação parcial do receptor, embora menos que a causada pelos agonistas totais, epinefrina e isoproterenol. Como descrito no Capítulo 2, os agonistas parciais inibem a ativação de receptores β na presença de altas concentrações de catecolamina, mas ativam de forma moderada os receptores na ausência de agonistas endógenos. Por fim, evidências sugerem que alguns β-bloqueadores (p. ex., betaxolol, metoprolol) são *agonistas inversos* – fármacos que reduzem a atividade constitutiva de receptores β – em alguns tecidos. A importância clínica dessa propriedade não é conhecida.

Os fármacos bloqueadores de receptores β diferem em suas afinidades relativas por receptores β_1 e β_2 (Tabela 10-1). Alguns têm uma afinidade mais alta com receptores β_1 do que com β_2, e essa seletividade pode ter implicações clínicas importantes. Como nenhum dos antagonistas de receptores β clinicamente disponíveis é de todo específico quanto a receptores β_1, a seletividade está relacionada com a dose; ela tende a diminuir em concentrações mais altas do fármaco. Outras diferenças importantes entre β-antagonistas relacionam-se a suas características farmacocinéticas e a efeitos anestésicos locais estabilizadores de membrana.

Quimicamente, a maioria dos fármacos antagonistas de receptores β (Figura 10-5) assemelha-se ao isoproterenol em algum grau (ver Figura 9-4).

Propriedades farmacocinéticas dos antagonistas de receptores β

A. Absorção

A maioria dos fármacos nessa classe é bem absorvida após administração oral; o pico de concentração ocorre 1 a 3 horas depois da ingestão. Estão disponíveis preparados de liberação retardada de propranolol e metoprolol.

B. Biodisponibilidade

O propranolol sofre metabolismo hepático extenso (de primeira passagem); sua biodisponibilidade é relativamente baixa (Tabela 10-2). A proporção do fármaco que alcança a circulação sistêmica cresce quando a dose é aumentada, sugerindo que mecanismos de extração hepática se tornam saturados. Uma consequência importante da baixa biodisponibilidade do propranolol é que a administração oral do fármaco leva a concentrações muito mais baixas do que as obtidas após injeção intravenosa da mesma dose. Como o efeito de primeira passagem varia entre indivíduos, há grande variabilidade individual nas concentrações plasmáticas atingidas após propranolol oral. Pela mesma razão, a biodisponibilidade está limitada a graus variáveis na maioria dos β-antagonistas, com exceção de betaxolol, pembutolol, pindolol e sotalol.

C. Distribuição e depuração

Os β-antagonistas são distribuídos rapidamente e têm grandes volumes de distribuição. O propranolol e o pembutolol são bastante lipofílicos e atravessam de imediato a barreira hematencefálica (Tabela 10-2). A maioria dos antagonistas β tem meias-vidas na faixa de 3 a 10 horas. Uma exceção importante é o esmolol, que é hidrolisado rapidamente e tem meia-vida de cerca de 10 minutos. O propranolol e o metoprolol são metabolizados no fígado, e pouco fármaco inalterado aparece na urina. O genótipo CYP2D6 é um determinante importante de diferenças interindividuais na depuração plasmática de metoprolol (ver Capítulos 4 e 5). Os metabolizadores fracos exibem concentrações plasmáticas 3 a 10 vezes mais altas após administração de metoprolol do que os metabolizadores extensos. Atenolol, celiprolol e pindolol são metabolizados menos completamente. O nadolol é excretado inalterado na urina e tem meia-vida mais longa do que qualquer antagonista β disponível (até 24 horas). A meia-vida do nadolol é prolongada na insuficiência renal. A eliminação de fármacos como propranolol pode ser prolongada na presença de doença do fígado, diminuição do fluxo sanguíneo hepático ou inibição de enzimas hepáticas. É digno de nota que os efeitos farmacodinâmicos desses fármacos algumas vezes se prolongam bem além do tempo previsto pelos dados da meia-vida.

Farmacodinâmica dos fármacos antagonistas de receptores β

A maioria dos efeitos desses fármacos deve-se à ocupação e ao bloqueio de receptores β. Contudo, algumas ações podem ser causadas por outros efeitos, inclusive atividade agonista parcial em receptores β e ação anestésica local, que difere entre os β-bloqueadores (Tabela 10-2).

booksmedicos.org

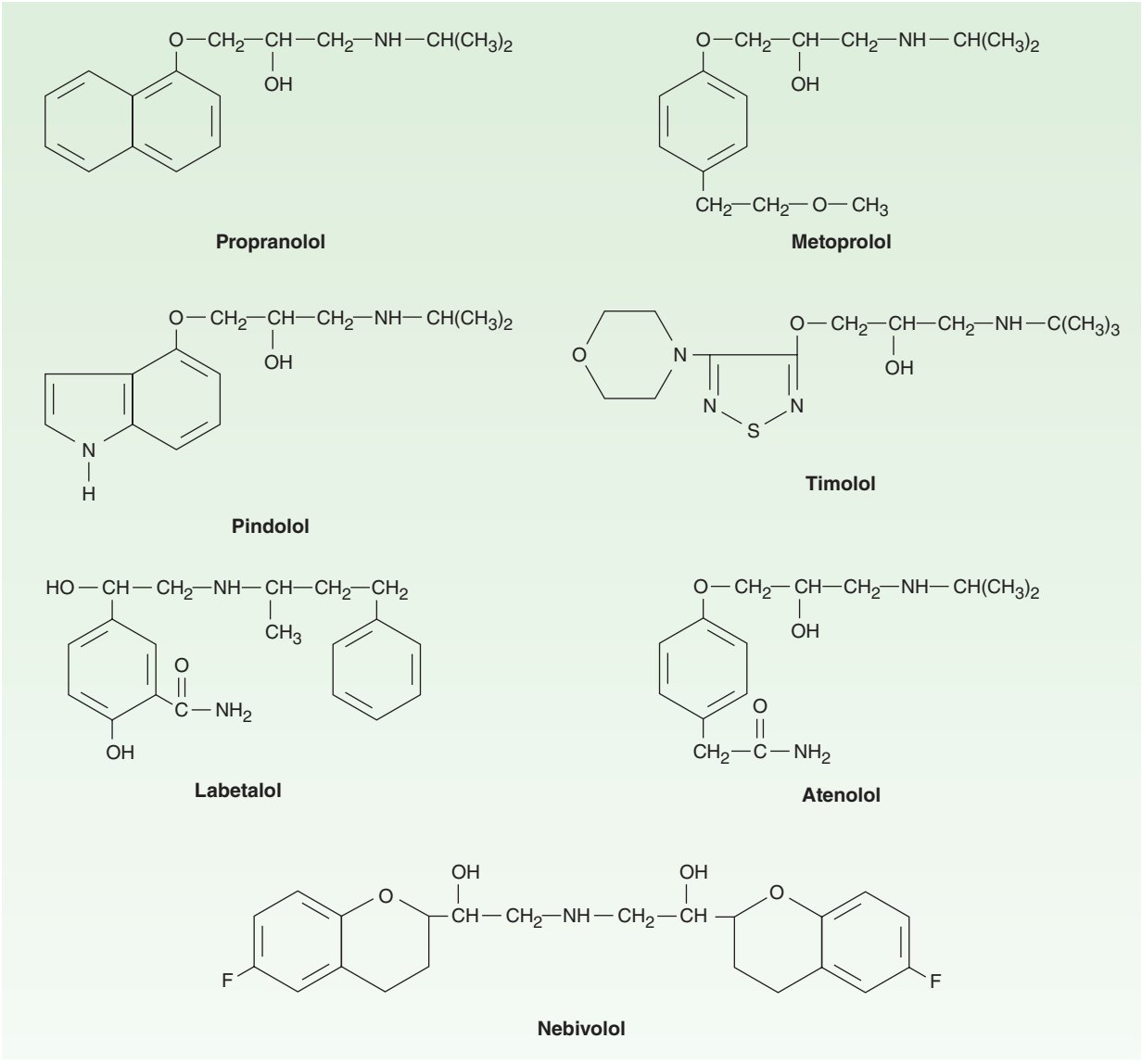


FIGURA 10-5 Estruturas de alguns antagonistas de receptores β.

A. Efeitos sobre o sistema cardiovascular

Os fármacos β-bloqueadores administrados de forma crônica abaixam a pressão arterial em pacientes com hipertensão (ver Capítulo 11). Os mecanismos envolvidos não são totalmente compreendidos, mas é provavel que incluam liberação de renina e efeitos no SNC. Esses fármacos em geral *não* causam hipotensão em indivíduos sadios com pressão arterial normal.

Os antagonistas de receptores β têm efeitos proeminentes sobre o coração (Figura 10-6) e são muito valiosos no tratamento da angina (ver Capítulo 12) e insuficiência cardíaca crônica (ver Capítulo 13), e após infarto do miocárdio (ver Capítulo 14). Os efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos refletem o papel dos adrenoceptores na regulação dessas funções. A lentificação da condução atrioventricular com um intervalo PR aumentado resulta do bloqueio adrenoceptor no nodo atrioventricular. No sistema vascular, o bloqueio de receptor β opõe-se à vasodilatação mediada por β_2. Isso pode levar à elevação da resistência periférica a partir de efeitos sem oposição mediados por receptor α, como as descargas do sistema nervoso simpático em resposta à redução da pressão arterial devido à queda do débito cardíaco. Fármacos não seletivos e β_1-bloqueadores antagonizam a liberação de renina causada pelo sistema nervoso simpático.

No geral, embora os efeitos agudos desses fármacos possam incluir uma elevação da resistência periférica, a administração crônica provoca a queda da resistência periférica em pacientes com hipertensão.

B. Efeitos sobre o trato respiratório

O bloqueio dos receptores β_2 em músculos lisos brônquicos pode levar ao aumento da resistência nas vias respiratórias, em particular nos pacientes com asma. Os antagonistas de receptores β_1, como metoprolol e atenolol, podem ter alguma vantagem sobre β-antagonistas não seletivos, quando se deseja bloqueio de receptores β_1 no coração, e não o de β_2. Entretanto, nenhum antagonista β_1-seletivo disponível é suficientemente específico para evitar *por completo* as interações com adrenoceptores β_2.

booksmedicos.org

TABELA 10-2 Propriedades de vários fármacos bloqueadores de receptores β

Fármacos	Seletividade	Atividade agonista parcial	Ação anestésica local	Solubilidade lipídica	Meia-vida de eliminação	Biodisponibilidade aproximada
Acebutolol	β_1	Sim	Sim	Baixa	3-4 h	50
Atenolol	β_1	Não	Não	Baixa	6-9 h	40
Betaxolol	β_1	Não	Leve	Baixa	14-22 h	90
Bisoprolol	β_1	Não	Não	Baixa	9-12 h	80
Carteolol	Nenhuma	Sim	Não	Baixa	6 h	85
Carvedilol[1]	Nenhuma	Não	Não	Moderada	7-10 h	25-35
Celiprolol	β_1	Sim	Não	Baixa	4-5 h	70
Esmolol	β_1	Não	Não	Baixa	10 min	0
Labetalol[1]	Nenhuma	Sim	Sim	Baixa	5 h	30
Metoprolol	β_1	Não	Sim	Moderada	3-4 h	50
Nadolol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	14-24 h	33
Nebivolol	β_1	?[2]	Não	Baixa	11-30 h	12-96
Pembutolol	Nenhuma	Sim	Não	Alta	5 h	> 90
Pindolol	Nenhuma	Sim	Sim	Moderada	3-4 h	90
Propranolol	Nenhuma	Não	Sim	Alta	3,5-6 h	30[3]
Sotalol	Nenhuma	Não	Não	Baixa	12 h	90
Timolol	Nenhuma	Não	Não	Moderada	4-5 h	50

[1]Carvedilol e labetalol também causam bloqueio de adrenoceptor α_1.

[2]β_3-agonista.

[3]Biodisponibilidade é dose-dependente.

Em consequência, esses fármacos devem ser evitados em pacientes com asma. Por outro lado, alguns pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem tolerar bloqueadores β_1-seletivos, e os benefícios, por exemplo, em pacientes com cardiopatia isquêmica concomitante podem superar os riscos.

C. Efeitos sobre o olho

Os agentes β-bloqueadores reduzem a pressão intraocular, em especial no glaucoma. O mecanismo geralmente relatado é a produção diminuída de humor aquoso. (Ver "Farmacologia clínica" e Quadro "Tratamento do glaucoma.")

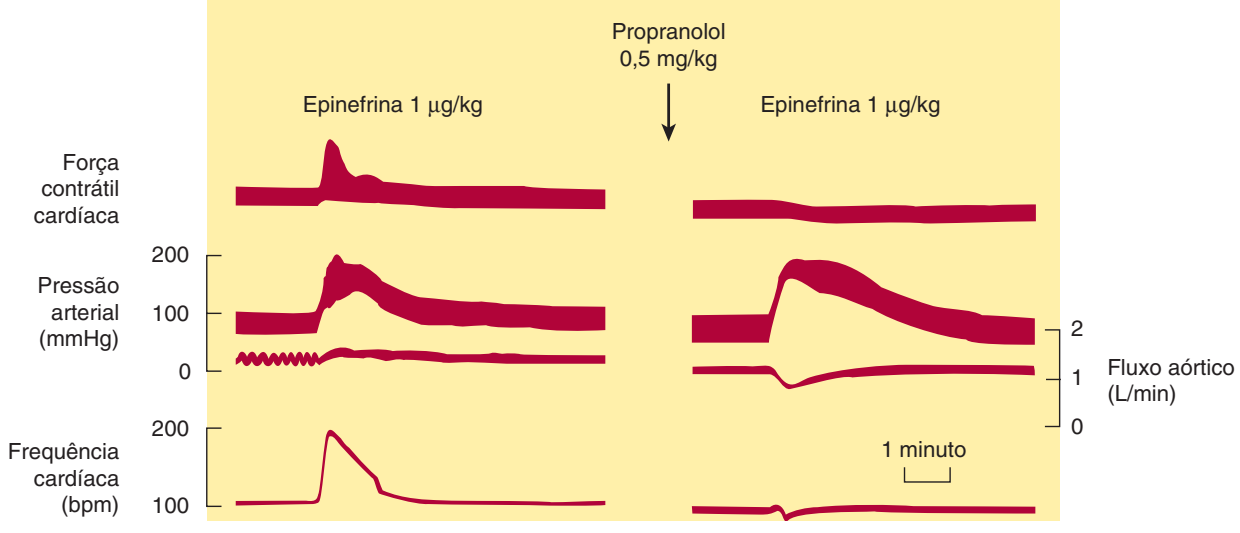


FIGURA 10-6 O efeito em um cão anestesiado da injeção de epinefrina antes e depois do propranolol. Na presença de um agente bloqueador de receptores β, a epinefrina não mais aumenta a força de contração (mensurada por um medidor de tensão ligado à parede ventricular) nem aumenta a frequência cardíaca. A pressão arterial ainda é elevada pela epinefrina porque a vasoconstrição não é bloqueada. (Reproduzida, com permissão, de Shanks RG: The pharmacology of β sympathetic blockade. Am J Cardiol 1966;18:312. Copyright Elsevier.)

booksmedicos.org

D. Efeitos metabólicos e endócrinos

Os antagonistas de receptor β, como o propranolol, inibem a estimulação da lipólise pelo sistema nervoso simpático. Os efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos são menos claros, embora a glicogenólise no fígado humano seja pelo menos parcialmente inibida após bloqueio de receptor β_2. O glucagon é o hormônio primário usado no combate à hipoglicemia; não está claro quanto os β-antagonistas dificultam a recuperação de hipoglicemia, mas eles devem ser utilizados com cautela em pacientes diabéticos dependentes de insulina. Isso é de particular importância em pacientes diabéticos com reserva inadequada de glucagon e em pacientes pancreatectomizados, pois as catecolaminas podem ser os fatores principais na estimulação da liberação de glicose do fígado em resposta à hipoglicemia. Os fármacos seletivos de receptor β_1 podem ser menos propensos a inibir a recuperação de hipoglicemia. Os antagonistas de receptores β são muito mais seguros naqueles pacientes com diabetes tipo 2 que não têm episódios hipoglicêmicos.

O uso crônico de antagonistas de adrenoceptores β foi associado a concentrações plasmáticas aumentadas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e concentrações diminuídas de colesterol HDL. Ambas as alterações são potencialmente desfavoráveis em termos de risco de doença cardiovascular. Embora as concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em geral não se modifiquem, há um declínio variável na razão colesterol-HDL/colesterol-LDL, que pode aumentar o risco de doença arterial coronariana. Essas alterações tendem a ocorrer com β-bloqueadores seletivos e não seletivos, embora sejam menos prováveis com β-bloqueadores que possuem atividade simpatomimética intrínseca (agonistas parciais). Os mecanismos pelos quais os antagonistas de receptores β causam essas mudanças não são compreendidos, embora alterações na sensibilidade à ação da insulina possam contribuir.

E. Efeitos não relacionados com o bloqueio β

A atividade β-agonista parcial pode ter sido considerada desejável para prevenir efeitos adversos como precipitação de asma ou bradicardia excessiva. O pindolol e outros agonistas parciais estão apontados na Tabela 10-2. Entretanto, esses fármacos podem não ser tão efetivos quanto os antagonistas puros na prevenção secundária do infarto do miocárdio. Ensaios clínicos de fármacos β-agonistas parciais na hipertensão não têm confirmado benefício aumentado.

A ação anestésica local, também conhecida como ação "estabilizadora de membrana", é um efeito proeminente de vários β-bloqueadores (Tabela 10-2). Essa ação resulta de bloqueio anestésico local típico de canais de sódio (ver Capítulo 26) e pode ser demonstrada experimentalmente em neurônios isolados, músculo cardíaco e membrana de músculo esquelético. Contudo, é improvável que esse efeito seja importante após administração sistêmica desses fármacos, pois a concentração plasmática em geral obtida por essas vias é baixa demais para que os efeitos anestésicos fiquem evidentes. Os β-bloqueadores estabilizadores de membrana não são usados de forma tópica no olho, porque a anestesia local da córnea, eliminando seus reflexos protetores, seria altamente indesejável. O sotalol é um antagonista do receptor β não seletivo que carece de ação anestésica local, mas tem efeitos antiarrítmicos classe III acentuados, refletindo o bloqueio do canal de potássio (ver Capítulo 14).

Tratamento do glaucoma

O glaucoma é uma causa importante de cegueira e de grande interesse farmacológico, porque a forma crônica com frequência responde à terapia medicamentosa. A manifestação primária é a pressão intraocular aumentada, inicialmente não associada a sintomas. Sem tratamento, a pressão intraocular aumentada resulta em lesão da retina e do nervo óptico, com restrição de campos visuais e, finalmente, cegueira. A pressão intraocular é mensurada com facilidade como parte do exame oftalmológico de rotina. Dois tipos principais de glaucoma são reconhecidos: o de ângulo aberto e o de ângulo fechado (também chamado de ângulo estreito). A forma de ângulo fechado está associada a uma câmara anterior rasa, na qual a íris dilatada pode ocluir a via de drenagem externa no ângulo entre a córnea e o corpo ciliar (ver Figura 6-9). Essa forma está associada a aumentos de pressão agudos e dolorosos, que devem ser controlados em regime de emergência com fármacos, ou prevenidos pela remoção cirúrgica de parte da íris (iridectomia). A forma de ângulo aberto do glaucoma consiste em uma condição crônica, e o tratamento é sobretudo farmacológico. Como a pressão intraocular é uma função do equilíbrio entre influxo e drenagem de líquido do globo ocular, as estratégias para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto caem em duas classes: redução da secreção de humor aquoso e aumento de seu efluxo. Cinco grupos gerais de fármacos – colinomiméticos, α-agonistas, β-bloqueadores, análogos da prostaglandina $F_{2\alpha}$ e diuréticos – são úteis na redução da pressão intraocular e podem estar relacionados a essas estratégias, como mostrado na Tabela 10-3. Dos cinco grupos de fármacos listados na Tabela 10-3, os análogos da prostaglandina e os β-bloqueadores são os mais populares. Essa popularidade resulta da conveniência (dosagem uma ou duas vezes por dia) e falta relativa de efeitos adversos (exceto, no caso de β-bloqueadores, em pacientes com asma ou marca-passo cardíaco, ou doença das vias de condução). Outras substâncias relatadas como redutores da pressão intraocular incluem a prostaglandina E_2 e a maconha. O uso de fármacos no glaucoma de ângulo fechado agudo limita-se a colinomiméticos, acetazolamida e agentes osmóticos, precedendo a cirurgia. O início de ação dos outros agentes é lento demais nessa situação.

AGENTES ESPECÍFICOS (VER TABELA 10-2)

O **propranolol** é o protótipo do fármaco β-bloqueador. Conforme observado, ele tem biodisponibilidade baixa e dependente de dose. Uma forma de propranolol de longa duração está disponível; a absorção prolongada do fármaco pode ocorrer ao longo de um período de 24 horas. O fármaco tem efeitos irrisórios em receptores α e muscarínicos; entretanto, pode bloquear alguns receptores de serotonina no cérebro, embora o significado clínico seja obscuro. O propranolol não tem ação agonista parcial detectável em receptores β.

Metoprolol, **atenolol** e vários outros fármacos (Tabela 10-2) são membros do grupo β_1-seletivo. Esses agentes podem ser mais seguros em pacientes que experimentam constrição brônquica em resposta ao propranolol. Como sua seletividade β_1 é um

booksmedicos.org

TABELA 10-3 Fármacos usados no glaucoma de ângulo aberto

Fármacos	Mecanismo	Métodos de administração
Colinomiméticos		
Pilocarpina, carbacol, fisostigmina, ecotiofato, demecário	Contração do músculo ciliar, abertura da trama trabecular; drenagem aumentada	Colírio ou gel tópico; inserção de película plástica de liberação lenta
α-agonistas		
Não seletivos	Drenagem aumentada	Colírio
Epinefrina, dipivefrina		
α_2-seletivos	Secreção aquosa diminuída	
Apraclonidina		Tópico, somente pós-*laser*
Brimonidina		Tópico
β-bloqueadores		
Timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol	Secreção aquosa do epitélio ciliar diminuída	Colírio
Inibidores da anidrase carbônica		
Dorzolamida, brinzolamida	Secreção aquosa diminuída devido à falta de HCO_3^-	Tópico
Acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida		Oral
Prostaglandinas		
Latanoprosta, bimatoprosta, travoprosta, unoprostona	Drenagem aumentada	Tópico

pouco modesta, devem ser usados com muito cuidado, se for o caso, em pacientes com história de asma. Entretanto, em pacientes selecionados com DPOC os benefícios podem exceder os riscos, como em casos de infarto do miocárdio. Os antagonistas β_1-seletivos podem ser preferíveis em pacientes com diabetes ou doença vascular periférica quando necessária a terapia com um β-bloqueador, pois os receptores β_2 provavelmente são importantes no fígado (recuperação de hipoglicemia) e nos vasos sanguíneos (vasodilatação).

O **nebivolol** é o bloqueador de receptor adrenérgico β_1 mais seletivo, embora alguns de seus metabólitos não tenham esse nível de especificidade. O nebivolol tem a qualidade adicional de provocar vasodilatação. Isso se deve a uma ação do fármaco sobre a produção endotelial de óxido nítrico. O nebivolol pode aumentar a sensibilidade à insulina e não afeta adversamente o perfil lipídico. Agentes desse tipo são designados algumas vezes como fármacos β-bloqueadores de terceira geração, porque ativam a sintase do óxido nítrico. Em pacientes com síndrome metabólica, para uma redução equivalente de pressão arterial e frequência cardíaca, o metoprolol, mas não o nebivolol, diminui a sensibilidade à insulina e aumenta o estresse oxidante.

O **timolol** é um agente não seletivo sem atividade anestésica local. Possui efeitos hipotensivos oculares excelentes quando administrado topicamente no olho. O **nadolol** é digno de menção por sua duração de ação muito longa; seu espectro de ação assemelha-se ao do timolol. O **levobunolol** (não seletivo) e o **betaxolol** (β_1-seletivo) também são usados para aplicação tópica no glaucoma; o último fármaco pode ter menor probabilidade de induzir constrição brônquica do que os antagonistas não seletivos. O **carteolol** é um antagonista de receptor β não seletivo.

Pindolol, acebutolol, carteolol, bopindolol,* **oxprenolol*** **celiprolol,*** e **pembutolol** são de interesse, porque têm atividade β-agonista parcial. São efetivos nas principais aplicações cardiovasculares do grupo β-bloqueador (hipertensão e angina). Embora esses agonistas parciais tenham menor probabilidade de causar bradicardia e anormalidades dos lipídeos plasmáticos do que os antagonistas, a importância clínica geral da atividade simpatomimética intrínseca permanece incerta. O pindolol, talvez como resultado de ações sobre a sinalização de serotonina, pode potenciar a ação de medicamentos antidepressivos tradicionais. O acebutolol também é um antagonista β_1-seletivo.

O celiprolol é um antagonista β_1-seletivo com uma capacidade modesta de ativar receptores β_2. Há evidências limitadas sugestivas de que o celiprolol pode ter menos efeito colateral broncoconstritor na asma e até mesmo promover a broncodilatação.

O **labetalol** é um antagonista adrenoceptor reversível disponível como uma mistura racêmica de dois pares de isômeros quirais (a molécula tem dois centros de assimetria). Os isômeros (*S,S*) e (*R,S*) são quase inativos, o isômero (*S,R*) é um α-bloqueador potente, e o isômero (*R,R*) é um β-bloqueador potente. A afinidade do labetalol por receptores α é menor do que a da fentolamina, mas o labetalol é α_1-seletivo. Sua potência como β-bloqueador é um pouco mais baixa do que a do propranolol. A hipotensão induzida pelo labetalol é acompanhada por menos taquicardia do que ocorre com a fentolamina e α-bloqueadores similares.

Carvedilol, **medroxalol**,* e **bucindolol*** são antagonistas não seletivos de β-receptores com alguma capacidade de bloquear receptores α1-adrenérgicos. O carvedilol antagoniza as ações de catecolaminas com mais potência em receptores β do que em receptores α. Este fármaco tem uma meia-vida de 6-8 horas. É metabolizado no fígado, e observa-se metabolismo estereosseletivo de seus dois isômeros. Como o metabolismo do (*R*)-carvedilol é influenciado por polimorfismos na atividade de CYP2D6 e por fármacos que inibem a atividade dessa enzima (como quinidina e fluoxetina, ver Capítulo 4), podem ocorrer interações medicamentosas. O carvedilol também parece

*Não disponível nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

atenuar a peroxidação lipídica por radicais livres de oxigênio e inibir a mitogênese de músculo liso vascular independentemente de bloqueio de adrenoceptor. Esses efeitos podem contribuir para os benefícios clínicos do fármaco na insuficiência cardíaca crônica (ver Capítulo 13).

O **esmolol** é um antagonista de adrenoceptor β_1-seletivo de ação ultracurta. A estrutura do esmolol contém uma ligação de éster; esterases nos eritrócitos metabolizam rapidamente o esmolol a um metabólito que tem baixa afinidade com receptores β. Em consequência, o esmolol tem uma meia-vida curta (cerca de 10 minutos). Por isso, durante infusões contínuas de esmolol, as concentrações de estado de equilíbrio são alcançadas de imediato, e as ações terapêuticas do fármaco são terminadas de modo rápido quando sua infusão é interrompida. O esmolol pode ser mais seguro de usar do que antagonistas de ação mais longa, em pacientes bastante enfermos que precisam de um antagonista de adrenoceptor β. O esmolol é útil no controle de arritmias supraventriculares, arritmias associadas à tireotoxicose, hipertensão perioperatória e isquemia miocárdica, em pacientes com enfermidade aguda.

A **butoxamina** é um fármaco em pesquisa seletivo para receptores β_2. Fármacos β_2-bloqueadores seletivos não têm sido pesquisados porque não existe uma aplicação clínica óbvia para eles; nenhum está disponível para uso clínico.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β

Hipertensão

Os fármacos bloqueadores de adrenoceptores β têm sido comprovados efetivos e bem tolerados na hipertensão. Embora muitos pacientes hipertensos respondam a um β-bloqueador usado isoladamente, o fármaco com frequência é utilizado com um diurético ou com um vasodilatador. Apesar da meia-vida curta de muitos β-antagonistas, esses fármacos podem ser administrados 1 ou 2 vezes por dia e ainda ter um efeito terapêutico adequado. O labetalol, um antagonista competitivo α e β, é efetivo na hipertensão, embora sua função final ainda não esteja determinada. O uso desses agentes é discutido em maior detalhe no Capítulo 11. Há algumas evidências de que os fármacos dessa classe são menos efetivos nos idosos e em indivíduos com ancestrais africanos. Entretanto, essas diferenças são relativamente pequenas e podem não se aplicar a um paciente individual. Na verdade, visto que os efeitos sobre a pressão arterial são mensurados com facilidade, o resultado terapêutico dessa indicação pode ser detectado de imediato em qualquer paciente.

Cardiopatia isquêmica

Os bloqueadores de adrenoceptores reduzem a frequência dos episódios de angina e melhoram a tolerância ao exercício em muitos pacientes com angina (ver Capítulo 12). Essas ações devem-se a bloqueio de β-receptores cardíacos, resultando em diminuição do trabalho do coração e redução da demanda de oxigênio. A lentificação e a regularização da frequência cardíaca podem contribuir para os benefícios clínicos (Figura 10-7). Múltiplos estudos prospectivos em larga escala indicam que o uso em longo prazo de **timolol, propanolol,** ou **metoprolol**, em pacientes que tiveram um infarto do miocárdio, prolonga a sobrevida (Figura 10-8). No presente, os dados são menos prementes quanto ao uso de outros antagonistas de adrenoceptores β além dos três mencionados, para essa indicação. É significativo que inquéritos em muitas populações tenham indicado que os antagonistas de receptores β são subutilizados, levando a morbidade e mortalidade desnecessárias. Além disso, os antagonistas de adrenoceptores β são indicados na fase aguda de

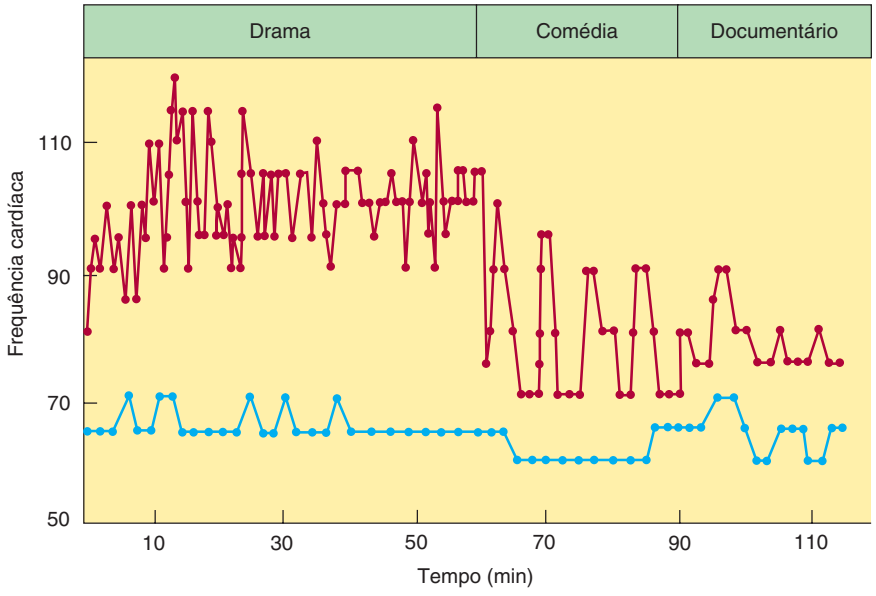


FIGURA 10-7 Frequência cardíaca em um paciente com cardiopatia isquêmica mensurada por telemetria enquanto assiste televisão. As mensurações começaram 1 hora após receber placebo (*linha superior, vermelha*) ou oxprenolol (*linha inferior, azul*), um β-antagonista não seletivo com atividade agonista parcial. A frequência cardíaca não somente foi diminuída pelo fármaco nas condições desse experimento, ela também variou muito menos em resposta a estímulos. (Adaptada, com permissão, de Taylor SH: Oxprenolol in clinical practice. Am J Cardiol 1983;52:34D. Copyright Elsevier.)

booksmedicos.org

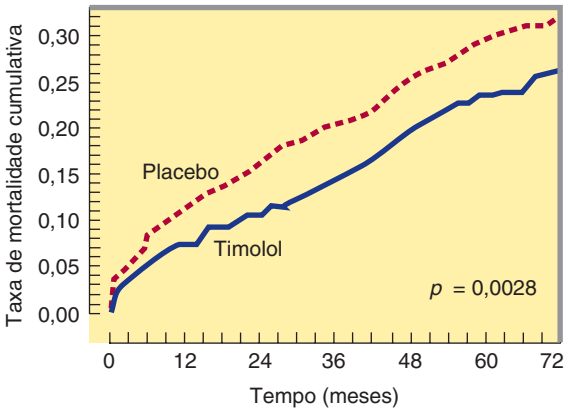


FIGURA 10-8 Efeitos de terapia com β-bloqueador sobre as taxas de mortalidade por todas as causas no quadro de expectativa de vida, durante 6 anos, em 1.884 pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio. Os pacientes foram alocados de modo randômico ao tratamento com placebo (*linha vermelha tracejada*) ou timolol (*linha azul sólida*). (Reproduzida, com permissão, de Pedersen TR: Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1055. Copyright © 1985 Massachusetts Medical Society.)

um infarto do miocárdio. Nessa situação, as contraindicações relativas incluem bradicardia, hipotensão, insuficiência ventricular esquerda moderada ou grave, choque, bloqueio cardíaco e doença ativa das vias respiratórias. Foi sugerido que certos polimorfismos em genes de adrenoceptor β_2 influenciariam a sobrevivência entre pacientes que utilizam antagonistas após síndromes coronarianas agudas.

Arritmias cardíacas

Os β-antagonistas com frequência são efetivos no tratamento de arritmias, tanto supraventriculares quanto ventriculares (ver Capítulo 14). Foi sugerido que a melhoria da sobrevida subsequente ao infarto do miocárdio em pacientes que usam β-antagonistas (Figura 10-8) deve-se à supressão das arritmias, mas isso ainda não foi comprovado. Ao aumentar o período refratário do nodo atrioventricular, os β-antagonistas tornam mais lentas as velocidades de resposta ventricular no *flutter* e na fibrilação atrial. Esses fármacos também reduzem batimentos ventriculares ectópicos, sobretudo se a atividade ectópica foi precipitada por catecolaminas. O esmolol é particularmente útil contra arritmias agudas perioperatórias porque tem uma duração de ação curta e pode ser administrado por via parenteral. O sotalol tem efeitos antiarrítmicos envolvendo bloqueio de canal iônico em adição a sua ação de β-bloqueador, o que se aborda no Capítulo 14.

Insuficiência cardíaca

Ensaios clínicos têm demonstrado que pelo menos três β-antagonistas – metoprolol, bisoprolol e carvedilol – são efetivos na redução da mortalidade em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca crônica. Embora a administração desses agentes possa piorar a insuficiência cardíaca congestiva aguda, o uso cuidadoso de longa duração com incrementos graduais de doses em pacientes que os toleram pode prolongar a vida. Embora os mecanismos sejam incertos, parecem ter efeitos benéficos no remodelamento do miocárdio e na diminuição do risco de morte súbita (ver Capítulo 13).

Outros distúrbios cardiovasculares

Foi constatado que os antagonistas de receptores β aumentam o volume sistólico em alguns pacientes com miocardiopatia obstrutiva. Pensa-se que esse efeito benéfico resulta da lentificação da ejeção ventricular e da resistência diminuída ao débito. Os β-antagonistas são úteis no aneurisma dissecante da aorta para diminuir a frequência do desenvolvimento da pressão sistólica. Tem sido alegado que os β-antagonistas previnem desfechos cardiovasculares adversos resultantes de cirurgia não cardíaca, mas isso é controverso.

Glaucoma

(Ver Quadro "Tratamento do glaucoma".) Verificou-se, por acaso, que a administração sistêmica de fármacos β-bloqueadores para outras indicações reduzia a pressão intraocular em pacientes com glaucoma. Depois, constatou-se que a administração tópica também reduz a pressão intraocular. O mecanismo parece envolver redução da produção de humor aquoso pelo corpo ciliar, que é ativado fisiologicamente por monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O timolol e β-antagonistas correlatos são adequados para uso local no olho, porque não têm propriedades anestésicas locais. Os β-antagonistas parecem ter uma eficácia comparável à da epinefrina ou pilocarpina no glaucoma de ângulo aberto, e são mais bem tolerados pela maioria dos pacientes. Conquanto a dose máxima diária aplicada localmente (1 mg) seja pequena em comparação com as doses sistêmicas utilizadas no tratamento de hipertensão ou angina (10 a 60 mg), timolol suficiente pode ser absorvido do olho para causar efeitos adversos graves no coração e nas vias aéreas, em indivíduos suscetíveis. O timolol tópico pode interagir com o verapamil administrado por via oral e aumentar o risco de bloqueio cardíaco.

Betaxolol, carteolol, levobunolol e metipranolol também são aprovados para o tratamento de glaucoma. O betaxolol tem a vantagem potencial de ser β_1-seletivo; ainda não se determinou o quanto essa vantagem potencial pode diminuir efeitos adversos sistêmicos. O fármaco aparentemente tem causado a piora de sintomas pulmonares em alguns pacientes.

Hipertireoidismo

A ação excessiva de catecolaminas é um aspecto importante da fisiopatologia do hipertireoidismo, principalmente em relação ao coração (ver Capítulo 38). Os β-antagonistas são benéficos nessa condição. Os efeitos presumivelmente relacionam-se com o bloqueio de adrenoceptores e, talvez em parte, com a inibição da conversão periférica de tiroxina em tri-iodotironina. A última ação pode variar de um β-antagonista para outro. O propranolol tem sido bastante usado em pacientes com tempestade tireoidiana (hipertireoidismo grave); é utilizado com cautela em pacientes com essa condição para controlar a taquicardia supraventricular que com frequência precipita insuficiência cardíaca.

Doenças neurológicas

O propranolol reduz a frequência e intensidade da **enxaqueca**. Entre outros antagonistas de receptores β com eficácia preventiva estão incluídos o metoprolol e, provavelmente, também atenolol, timolol e nadolol. O mecanismo não é conhecido. Como a atividade simpática pode aumentar o tremor do músculo esquelético, não surpreende que se tenha verificado que

booksmedicos.org

os β-antagonistas reduzem certos **tremores** (ver Capítulo 28). As manifestações somáticas de ansiedade podem responder drasticamente a doses baixas de propranolol, sobretudo quando tomadas de modo profilático. Por exemplo, foi encontrado benefício em músicos com **ansiedade de *performance* ("medo de palco")**. O propranolol pode contribuir para o tratamento sintomático da abstinência de álcool em alguns pacientes.

Miscelânea

Tem sido verificado que os antagonistas de receptores β diminuem a pressão da veia porta em pacientes com cirrose. Há evidências de que tanto o propranolol como o nadolol diminuem a incidência do primeiro episódio de sangramento por varizes esofágicas e a taxa de mortalidade associada a hemorragia em pacientes com cirrose. O nadolol, em combinação com mononitrato de isossorbida, parece mais eficaz do que a escleroterapia na prevenção da recorrência de hemorragia em pacientes que sangraram previamente por varizes esofágicas. A ligação de veias varicosas em combinação com um β-antagonista pode ser mais eficaz.

Na era atual de novos usos em fármacos estabelecidos que são bem tolerados, benefícios inesperados podem surgir. Hemangiomas infantis são os tumores vasculares mais comuns em crianças, que podem desfigurar ou prejudicar funções vitais. Verificou-se que o propanolol a 2 mg/kg/dia reduz volume, cor e elevação do hemangioma infantil em lactentes com menos de 6 meses e crianças até 5 anos, talvez substituindo fármacos mais tóxicos como glicocorticoides sistêmicos, vincristina e interferona-alfa.

ESCOLHA DE UM FÁRMACO ANTAGONISTA DE ADRENOCEPTORES β

O propranolol é o padrão ao qual os β-antagonistas mais novos para uso sistêmico têm sido comparados. Em vários anos de uso muito amplo, verificou-se que o propranolol é um fármaco seguro e efetivo para muitas indicações. Como é possível que algumas ações de um antagonista de receptor β estejam relacionadas com algum outro efeito do fármaco, esses fármacos não devem ser considerados intercambiáveis para todas as aplicações. Por exemplo, apenas β-antagonistas sabidamente efetivos em insuficiência cardíaca estável ou em terapia profilática depois de infarto do miocárdio devem ser usados para essas indicações. É possível que os efeitos benéficos de um fármaco nessas situações não sejam compartilhados por outro agente da mesma classe. As possíveis vantagens e desvantagens de agonistas parciais de β-receptores ainda não foram definidas de forma clara em situações clínicas, embora as evidências atuais sugiram que eles são, provavelmente, menos eficazes na prevenção secundária depois de um infarto do miocárdio em comparação com agonistas puros.

TOXICIDADE CLÍNICA DOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β

Muitos efeitos colaterais têm sido relatados sobre o propranolol, mas em sua maioria leves. Bradicardia é o efeito colateral cardíaco mais comum dos fármacos β-bloqueadores. Às vezes pacientes observam frieza das mãos e pés no inverno. Os efeitos no SNC incluem sedação leve, sonhos vívidos e, raramente, depressão. Deve-se considerar com seriedade a suspensão do uso de β-bloqueadores em qualquer paciente que desenvolva depressão psiquiátrica, se for viável do ponto de vista clínico. Tem sido alegado que fármacos antagonistas de β-receptores com baixa solubilidade lipídica estão associados com uma incidência mais baixa de efeitos adversos no SNC do que os compostos com solubilidade lipídica maior (Tabela 10-2). Estudos adicionais, desenhados para comparar efeitos adversos no SNC de vários fármacos, são necessários antes que possam ser feitas recomendações específicas, embora pareça razoável tentar os fármacos hidrófilos nadolol ou atenolol em um paciente que sinta efeitos desagradáveis no SNC com outros β-bloqueadores.

Os principais efeitos colaterais dos fármacos antagonistas de receptores β relacionam-se com as consequências previsíveis do bloqueio β. O bloqueio de receptores β_2 associado ao uso de agentes não seletivos causa piora da asma preexistente e de outras formas de obstrução das vias respiratórias, sem ter essas consequências em indivíduos normais. De fato, a asma relativamente trivial pode se tornar grave depois do bloqueio β. Entretanto, por causa de seu potencial de salvar vidas na doença cardiovascular, forte consideração deve ser dada a ensaios terapêuticos individualizados em alguns grupos de pacientes, como aqueles com DPOC com indicações apropriadas para β-bloqueadores. Ainda que tenham menos efeitos nas vias respiratórias do que os β-antagonistas não seletivos, os fármacos β_1-seletivos devem ser usados com muito cuidado em pacientes com doença reativa das vias respiratórias. Os antagonistas β_1-seletivos em geral são bem tolerados em pacientes com doença vascular periférica leve a moderada, mas é necessário cautela em pacientes com doença vascular periférica grave ou distúrbios vasospásticos.

O bloqueio de receptores β deprime a contratilidade e excitabilidade do miocárdio. Em pacientes com função miocárdica anormal, o débito cardíaco pode depender do impulso simpático. Se esse estímulo for removido por bloqueio β, pode suceder descompensação clínica. Assim, deve-se exercer cautela ao se iniciar um antagonista de receptores β em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, embora o uso em longo prazo desses fármacos nesses pacientes possa prolongar a vida. Um efeito adverso cardíaco potencialmente fatal de um β-antagonista pode ser superado diretamente com isoproterenol ou glucagon (o glucagon estimula o coração por meio de receptores de glucagon, que não são bloqueados por β-antagonistas), mas nenhum desses métodos é isento de perigo. Uma dose muito pequena de um β-antagonista (p. ex., 10 mg de propranolol) pode provocar insuficiência cardíaca grave em um indivíduo suscetível. Beta-bloqueadores podem interagir com o antagonista de cálcio verapamil; hipotensão grave, bradicardia, insuficiência cardíaca e anormalidades da condução cardíaca têm sido, todas, descritas. Esses efeitos colaterais podem surgir até mesmo em pacientes suscetíveis que usam um β-bloqueador tópico (oftálmico) e verapamil oral.

Pacientes com cardiopatia isquêmica ou hipertensão renovascular podem estar em risco aumentado se o bloqueio β for interrompido subitamente. O mecanismo desse efeito pode envolver regulação para cima do número de receptores β. Até que estejam disponíveis evidências melhores com relação à magnitude do risco, a prudência recomenda a diminuição gradual em vez da interrupção abrupta da dosagem quando esses fármacos são suspensos, especialmente em fármacos com meias-vidas curtas, como propranolol e metoprolol.

booksmedicos.org

A incidência de episódios hipoglicêmicos exacerbados por agentes β-bloqueadores em diabéticos é desconhecida. Não obstante, é desaconselhável o uso de β-antagonistas em pacientes diabéticos dependentes de insulina que estão sujeitos a reações hipoglicêmicas frequentes, se terapias alternativas estiverem disponíveis. Os antagonistas β_1-seletivos oferecem alguma vantagem nesses pacientes, pois a velocidade de recuperação da hipoglicemia pode ser mais rápida em comparação com aquela em diabéticos que utilizam antagonistas não seletivos de adrenoceptores β. Há um benefício potencial considerável desses fármacos em diabéticos depois de um infarto do miocárdio, de modo que o balanço de risco *versus* benefício deve ser avaliado em pacientes individuais.

RESUMO Antagonistas simpáticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DE α-ADRENOCEPTORES				
• Fenoxibenzamina	Bloqueio irreversível de α_1 e α_2 • ativação barorreflexa indireta	Abaixa a pressão arterial (PA) • frequência cardíaca (FC) aumenta devido à ativação barorreflexa	Feocromocitoma • estados de elevação de catecolaminas	Bloqueador irreversível • duração > 1 dia • *Toxicidade:* hipotensão ortostática • taquicardia • isquemia miocárdica
• Fentolamina	Bloqueio irreversível de α_1 e α_2	Bloqueia vasoconstrição α-mediada, abaixa PA, aumenta FC (barorreflexo)	Feocromocitoma	Meia-vida ~45 min após injeção IV
• Prazosina • Doxazosina • Terazosina	Bloqueio de α_1, mas não α_2	Abaixa PA	Hipertensão • HPB	Efeito depressor maior com primeira dose pode causar hipotensão ortostática
• Tansulosina	A tansulosina é levemente seletiva para α_{1A}	Bloqueio α_{1A} pode relaxar músculos lisos prostáticos mais que musculatura lisa vascular	HPB	Hipotensão ortostática pode ser menos comum com este subtipo
• Ioimbina	Bloqueia α_2 • provoca aumento da atividade simpática central • liberação de norepinefrina aumentada	Eleva PA e FC	Disfunção erétil em homens • hipotensão	Pode causar ansiedade • excesso de efeito pressor se transportador de norepinefrina for bloqueado
• Labetalol (ver seção do carvedilol adiante)	Bloqueio $\beta > \alpha_1$	Abaixa PA com aumento limitado de FC	Hipertensão	Oral, parenteral • *Toxicidade:* menos taquicardia que outros agentes α_1
ANTAGONISTAS DE β-ADRENOCEPTORES				
• Propranolol • Nadolol • Timolol	Bloqueio β_1 e β_2	Abaixa FC e PA • reduz renina	Hipertensão • angina de peito • arritmias • enxaqueca • hipertireoidismo • glaucoma (timolol tópico)	Oral, parenteral • *Toxicidade:* bradicardia • piora da asma • fadiga • sonhos vívidos • mãos frias
• Metoprolol • Atenolol • Betaxolol • Nebivolol	Bloqueio β_1 e β_2	Abaixa FC e PA • reduz renina • pode ser mais seguro na asma	Angina de peito • hipertensão • arritmias • glaucoma (betaxolol tópico)	*Toxicidade:* bradicardia • fadiga • sonhos vívidos • mãos frias
• Butoxamina[1]	Bloqueia $\beta_2 > \beta_1$	Aumenta resistência periférica	Nenhuma indicação clínica	*Toxicidade:* provocação de asma
• Pindolol • Acebutolol • Carteolol • Bopindolol[1] • Oxprenolol[1] • Celiprolol[1] • Pembutolol	β_1, β_2, com efeito simpatomimético intrínseco (agonista parcial)	Abaixa PA • abaixa FC modestamente	Hipertensão • arritmias • enxaqueca • pode evitar piora de bradicardia	Oral • *Toxicidade*: fadiga • sonhos vívidos • mãos frias

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
• Carvedilol • Medroxalol[1] • Bucindolol[1] (ver labetalol anteriormente)	Bloqueio $\beta > \alpha_1$		Insuficiência cardíaca	Oral, meia-vida longa • *Toxicidade:* fadiga
• Esmolol	$\beta_1 > \beta_2$	Bloqueio cardíaco β muito breve	Controle rápido de PA e arritmias, tireotoxicose e isquemia miocárdica no intraoperatório	Parenteral apenas • meia-vida ~10 min • *Toxicidade:* bradicardia • hipotensão
INIBIDOR DA TIROSINA HIDROXILASE				
• Metirosina	Bloqueia a tirosina hidroxilase • reduz a síntese de dopamina, norepinefrina e epinefrina	Abaixa PA • pode provocar efeitos extrapiramidais (devido a dopamina baixa no SNC)	Feocromocitoma	*Toxicidade:* sintomas extrapiramidais • hipotensão ortostática • cristalúria

[1]Não disponível nos Estados Unidos. HPB, hiperplasia prostática benigna.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
BLOQUEADORES ALFA
Alfuzosina
Doxazosina
Fenoxibenzamina
Fentolamina
Prazosina
Silodosina
Tansulosina
Terazosina
Tolazolina
BLOQUEADORES BETA
Acebutolol
Atenolol
Betaxolol
Oral
Oftálmico
Bisoprolol
Carteolol
Oral
Oftálmico
Carvedilol
Esmolol
Labetalol
Levobunolol
Metipranolol
Metoprolol
Nadolol
Nebivolol
Pembutolol
Pindolol
Propranolol
Sotalol
Timolol
Oral
Oftálmico
INIBIDOR DA TIROSINA HIDROXILASE
Metirosina

REFERÊNCIAS

Ambrosio G et al: β-Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. Heart 2011;97:209.

Ayers K et al: Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. Hypertension 2012;59:893.

Bell CM et al: Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. JAMA 2009;301:1991.

Berruezo A, Brugada J: Beta blockers: Is the reduction of sudden death related to pure electrophysiologic effects? Cardiovasc Drug Ther 2008;22:163.

Bird ST et al: Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. BMJ 2013;347:f6320.

Blakely RD, DeFelice LJ: All aglow about presynaptic receptor regulation of neurotransmitter transporters. Mol Pharmacol 2007;71:1206.

Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH: Beta-blockers: Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995;13:359.

Boyer TD: Primary prophylaxis for variceal bleeding: Are we there yet? Gastroenterology 2005;128:1120.

Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N: Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. Am J Med 1982;72:88.

Bristow M: Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: Surprises and new opportunities. Circulation 2003;107:1100.

Cleland JG: Beta-blockers for heart failure: Why, which, when, and where. Med Clin North Am 2003;87:339.

Eisenhofer G et al: Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Horm Metab Res 2008;40:329.

Ellison KE, Gandhi G: Optimising the use of beta-adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. Drugs 2005;65:787.

Fitzgerald JD: Do partial agonist beta-blockers have improved clinical utility? Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:303.

Freemantle N et al: Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730.

Hogeling M, Adams S, Wargon O: A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics 2011;128:e259.

Jacobs DS: Open-angle glaucoma: Treatment. UpToDate.com 2013, topic 15695.

Kamp O et al: Nebivolol: Haemodynamic effects and clinical significance of combined β-blockade and nitric oxide release. Drugs 2010;70:41.

Kaplan SA et al: Combination therapy using oral β-blockers and intracavernosal injection in men with erectile dysfunction. Urology 1998;52:739.

Kyprianou N: Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: Clinical significance. J Urol 2003;169:1520.

Lanfear et al: β2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β-blocker therapy after an acute coronary syndrome. JAMA 2005;294:1526.

Lepor H et al: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostate hyperplasia. N Engl J Med 1996;335:533.

booksmedicos.org

Maggio PM, Taheri PA: Perioperative issues: Myocardial ischemia and protection-beta-blockade. Surg Clin North Am 2005;85:1091.
McVary KT: Alfuzosin for symptomatic benign prostatic hyperplasia: Long-term experience. J Urol 2006;175:35.
Nickel JC, Sander S, Moon TD: A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract 2008;62:1547.
Nickerson M: The pharmacology of adrenergic blockade. Pharmacol Rev 1949;1:27.
Perez DM: Structure-function of alpha1-adrenergic receptors. Biochem Pharmacol 2007;73:1051.
Pojoga L et al: Beta-2 adrenergic receptor diplotype defines a subset of salt-sensitive hypertension. Hypertension 2006;48:892.
Roehrborn CG, Schwinn DA: Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;171:1029.
Schwinn DA, Roehrborn CG: Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. Int J Urol 2008;15:193.
Tank J et al: Yohimbine attenuates baroreflex-mediated bradycardia in humans. Hypertension 2007:50:899.
Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I: Tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002081.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente tinha um feocromocitoma. O tumor secreta catecolaminas, especialmente norepinefrina e epinefrina, resultando em aumento da pressão arterial (via receptores α_1) e da frequência cardíaca (via receptores β_1). O feocromocitoma estava na glândula suprarrenal esquerda e foi identificado por imagem de MIBG, que marca tecidos que tenham transportadores de norepinefrina em sua superfície celular (ver texto). Além disso, a paciente apresentava elevação plasmática e urinária de norepinefrina, epinefrina e seus metabólitos, normetanefrina e metanefrina. As catecolaminas fizeram subir a pressão arterial e a frequência cardíaca, produzindo um episódio típico durante seu exame, talvez precipitado nesse caso por compressão externa quando o médico palpou o abdome. Sua sudorese profusa foi típica e parcialmente causada por receptores α_1, embora a grande magnitude dos suores abundantes no feocromocitoma nunca tenha sido completamente explicada. O tratamento consistiria em controle pré-operatório da pressão arterial e normalização da volemia caso reduzida, seguidos por ressecção cirúrgica do tumor. O controle de extremos de pressão arterial poderia ser necessário durante a cirurgia, provavelmente com nitroprusseto.

booksmedicos.org

SEÇÃO III

Fármacos cardiovasculares e renais

CAPÍTULO 11

Agentes anti-hipertensivos

Neal L. Benowitz, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 35 anos apresenta pressão arterial de 150/95 mmHg. Em geral, parece uma pessoa saudável, é sedentário, toma alguns drinques por dia e não fuma. Tem história familiar de hipertensão, com morte do pai por infarto do miocárdio aos 55 anos. No exame físico, só é notável a presença de obesidade moderada. O nível de colesterol total é de 220 mg/dL e o de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), de 40 mg/dL, o nível de glicose em jejum é de 105 mg/dL. A radiografia de tórax é normal e o eletrocardiograma revela aumento do ventrículo esquerdo. Como você trataria esse paciente?

A hipertensão é a doença cardiovascular mais comum. Em um levantamento conduzido em 2009, foi constatada a presença de hipertensão em 28% dos adultos norte-americanos e em 60% dos adultos com 65 anos ou mais. A prevalência varia com a idade, raça, educação e muitos outros fatores. De acordo com alguns estudos, 60 a 80% dos homens e das mulheres irão desenvolver hipertensão em torno dos 80 anos. A hipertensão arterial, quando persistente, provoca lesão nos vasos sanguíneos, nos rins, no coração e no cérebro, levando ao aumento na incidência de insuficiência renal, coronariopatia, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico (AVE) e demência. Foi constatado que a redução farmacológica efetiva da pressão arterial impede a lesão dos vasos sanguíneos e diminui substancialmente as taxas de morbidade e de mortalidade. Lamentavelmente, vários estudos indicam que apenas 33 a 50% dos norte-americanos com hipertensão têm um controle adequado da pressão arterial. Há muitos fármacos eficazes disponíveis. O conhecimento de seus mecanismos anti-hipertensivos e de seus locais de ação possibilita a previsão acurada de sua eficácia e toxicidade. O uso racional desses agentes, isoladamente ou em associação, pode reduzir a pressão arterial, com risco mínimo de toxicidade grave na maioria dos pacientes.

HIPERTENSÃO E REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão baseia-se em medidas repetidas e reproduzíveis de elevação da pressão arterial (Tabela 11-1). O diagnóstico serve, basicamente, para prever as consequências do distúrbio para o paciente; raramente inclui um relato sobre a causa da hipertensão.

Estudos epidemiológicos indicam que os riscos de lesão renal, cardíaca e cerebral estão diretamente relacionados com o grau de elevação da pressão arterial. Até mesmo a hipertensão leve (pressão arterial de 140/90 mmHg) aumenta o risco de

booksmedicos.org

TABELA 11-1 Classificação da hipertensão com base na pressão arterial

Pressão sistólica/diastólica (mmHg)	Categoria
< 120/80	Normal
120-135/80-89	Pré-hipertensão
≥ 140/90	Hipertensão
140-159/90-99	Estágio 1
≥ 160/100	Estágio 2

De Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003;289:2560.

possível lesão de órgãos terminal. A partir de 115/75 mmHg, o risco de doença cardiovascular duplica a cada aumento de 20/10 mmHg da pressão arterial. Tanto a hipertensão sistólica como a diastólica estão associadas à lesão de órgãos terminal; a denominada hipertensão sistólica isolada não é benigna. Os riscos – e, portanto, a urgência da instituição da terapia – aumentam proporcionalmente com a magnitude da elevação da pressão arterial. O risco de lesão de órgãos terminal em qualquer nível de pressão arterial ou idade é maior nos afro-americanos e relativamente menor nas mulheres antes da menopausa do que nos homens. Outros fatores de risco positivos incluem tabagismo; síndrome metabólica, inclusive obesidade, dislipidemia e diabetes; manifestações de lesão de órgãos terminal por ocasião do diagnóstico; e história familiar de doença cardiovascular.

Convém assinalar que o diagnóstico de hipertensão depende da medida da pressão arterial, e não dos sintomas relatados pelo paciente. Com efeito, a hipertensão é habitualmente assintomática, até que a lesão manifesta de órgãos terminal seja iminente ou já tenha ocorrido.

Etiologia da hipertensão

É possível estabelecer uma causa específica para a hipertensão em apenas 10 a 15% dos pacientes. Considera-se o diagnóstico de *hipertensão essencial* ou *primária* em pacientes nos quais não é possível identificar nenhuma causa específica de hipertensão. Os pacientes com etiologia específica são considerados portadores de *hipertensão secundária*. É importante considerar as causas específicas em cada caso, visto que algumas delas são passíveis de tratamento cirúrgico definitivo: constrição da artéria renal, coarctação da aorta, feocromocitoma, doença de Cushing e aldosteronismo primário.

Na maioria dos casos, a elevação da pressão arterial está associada a um aumento global da resistência ao fluxo sanguíneo por meio das arteríolas, ao passo que o débito cardíaco está habitualmente normal. A investigação meticulosa da função do sistema nervoso autônomo, dos reflexos barorreceptores, do sistema renina-angiontensina-aldosterona e do rim não conseguiu identificar qualquer anormalidade isolada como causa do aumento de resistência vascular periférica na hipertensão essencial. Por conseguinte, parece que a elevação da pressão arterial é habitualmente causada por uma combinação de várias anormalidades (multifatorial). Evidências epidemiológicas indicam que fatores genéticos, estresse psicológico e fatores ambientais e nutricionais (aumento da ingestão de sal e diminuição do consumo de potássio ou de cálcio) contribuem para o desenvolvimento da hipertensão. Não ocorre elevação da pressão arterial com o envelhecimento em populações com baixo consumo diário de sódio. Os pacientes com hipertensão lábil parecem ter mais tendência do que controles normais a apresentar elevações da pressão arterial após uma carga de sal.

A hereditariedade da hipertensão essencial é estimada em cerca de 30%. Mutações em vários genes foram associadas a diversas causas raras de hipertensão. As variações funcionais dos genes do angiotensinogênio, da enzima conversora de angiotensina (ECA), dos receptores β_2-adrenérgicos e da α-aducina (uma proteína citoesquelética) parecem contribuir para alguns casos de hipertensão essencial.

Regulação normal da pressão arterial

De acordo com a equação hidráulica, a pressão arterial (PA) é diretamente proporcional ao produto do fluxo sanguíneo (débito cardíaco, DC) pela resistência à passagem do sangue através das arteríolas pré-capilares (resistência vascular periférica, RVP):

$$PA = DC \times RVP$$

Do ponto de vista fisiológico, tanto em indivíduos normais como nos hipertensos, a pressão arterial é mantida pela regulação contínua do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, exercida em três locais anatômicos (Figura 11-1): as arteríolas, as vênulas pós-capilares (vasos de capacitância) e o coração. Um quarto local anatômico de controle, o rim, contribui para a manutenção da pressão arterial ou regulação do volume do líquido intravascular. Os barorreflexos mediados por nervos autônomos atuam em combinação com mecanismos humorais, inclusive com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, coordenando a função nesses quatro locais de controle e mantendo a pressão arterial normal. Por fim, a liberação local de substâncias vasoativas do endotélio vascular também pode estar envolvida na regulação da resistência vascular. Por exemplo, a endotelina-1 (ver Capítulo 17) causa constrição dos vasos sanguíneos, ao passo que o óxido nítrico (ver Capítulo 19) os dilata.

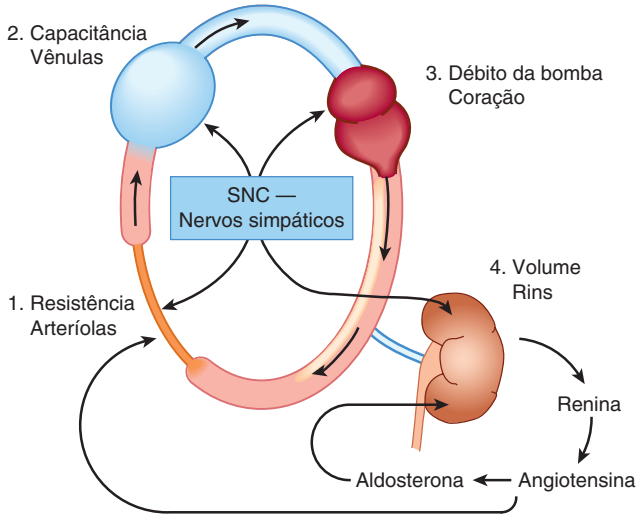


FIGURA 11-1 Locais anatômicos de controle da pressão arterial.

booksmedicos.org

A pressão arterial em um paciente hipertenso é controlada pelos mesmos mecanismos que atuam nos indivíduos normotensos. A regulação da pressão arterial nos hipertensos difere daquela de indivíduos sadios, visto que os barorreceptores e os sistemas de controle renais de volume-pressão sanguíneos parecem estar "ajustados" em um nível mais elevado de pressão arterial. Todos os agentes anti-hipertensivos atuam por interferência nesses mecanismos normais, revisados a seguir.

A. Barorreflexo postural

Os barorreflexos são responsáveis por ajustes rápidos e contínuos da pressão arterial, como na transição da postura em decúbito para a ereta (Figura 11-2). Os neurônios simpáticos centrais que surgem da área vasomotora do bulbo são tonicamente ativos. Os barorreceptores carotídeos são estimulados pelo estiramento das paredes vasculares produzido pela pressão interna (pressão arterial). A ativação dos barorreceptores inibe a descarga simpática central. Por outro lado, a redução do estiramento determina a redução da atividade dos barorreceptores. Assim, no caso de transição para a postura ereta, os barorreceptores percebem a redução da pressão arterial, que resulta do acúmulo de sangue nas veias abaixo do nível do coração, como uma redução do estiramento das paredes, liberando a inibição da descarga simpática. O aumento reflexo na descarga simpática atua por meio das terminações nervosas, aumentando a resistência vascular periférica (constrição das arteríolas) e o débito cardíaco (estimulação direta do coração e constrição dos vasos de capacitância, o que aumenta o retorno venoso ao coração), restaurando, assim, a pressão arterial normal. O mesmo barorreflexo atua em resposta a qualquer evento capaz de baixar a pressão arterial, incluindo redução primária da resistência vascular periférica (p. ex., causada por agente vasodilatador) ou do volume intravascular (p. ex., devido à hemorragia ou à perda de sal e de água pelos rins).

B. Resposta renal à redução da pressão arterial

No controle do volume sanguíneo, o rim é o principal responsável pelo controle em longo prazo da pressão arterial. Assim, a redução da pressão de perfusão renal determina a redistribuição intrarrenal do fluxo sanguíneo e provoca aumento da reabsorção de sal e de água. Além disso, tanto a diminuição da pressão nas arteríolas renais como a redução da atividade neural simpática (por meio dos receptores β-adrenérgicos) estimulam a produção de renina, que aumenta a produção de angiotensina II (ver Figura 11-1 e Capítulo 17). A angiotensina II causa (1) constrição direta dos vasos de resistência e (2) estimulação da síntese de aldosterona no córtex suprarrenal, o que aumenta a absorção renal de sódio e o volume sanguíneo intravascular. A vasopressina liberada pela neuro-hipófise também desempenha uma função na manutenção da pressão arterial, em virtude de sua capacidade de regular a reabsorção de água pelos rins (ver Capítulos 15 e 17).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Todos os agentes anti-hipertensivos atuam em um ou mais dos quatro locais anatômicos de controle mostrados na Figura 11-1, produzindo efeitos ao interferirem nos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Uma classificação útil desses fármacos consiste em dividi-los de acordo com o principal local regulador ou mecanismo sobre o qual atuam (Figura 11-3). Em virtude de seus mecanismos comuns de ação, os fármacos dentro de cada categoria tendem a produzir um espectro semelhante de toxicidades. As categorias incluem as seguintes:

1. **Diuréticos**, que reduzem a pressão arterial por meio da depleção do sódio corporal, diminuição do volume sanguíneo e, talvez, outros mecanismos.

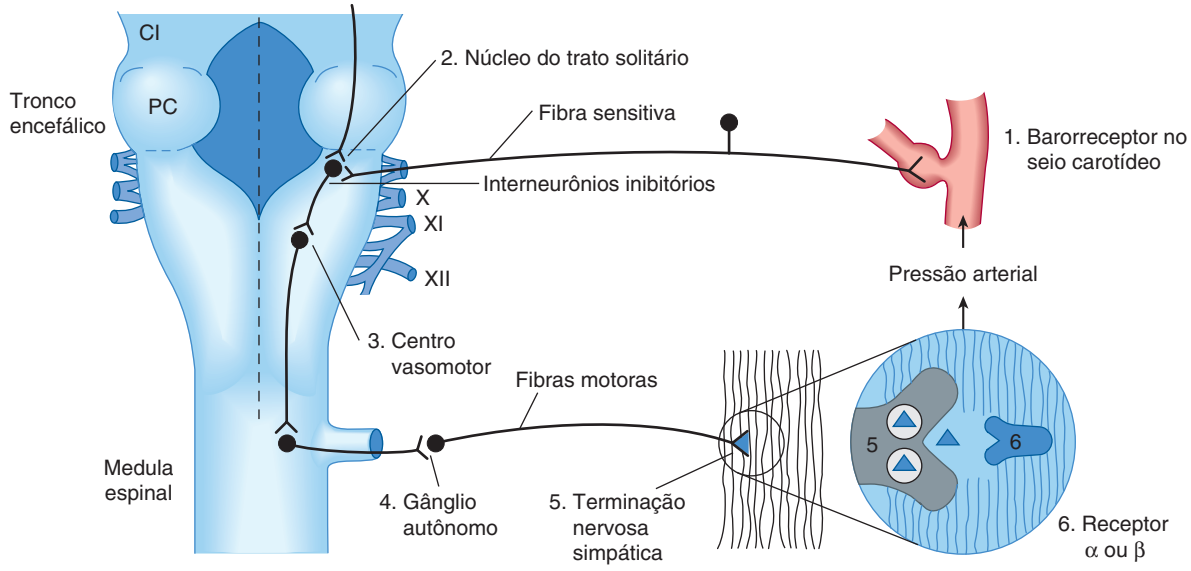


FIGURA 11-2 Arco reflexo barorreceptor. CI, colículo inferior; PC, pedúnculo cerebelar.

booksmedicos.org

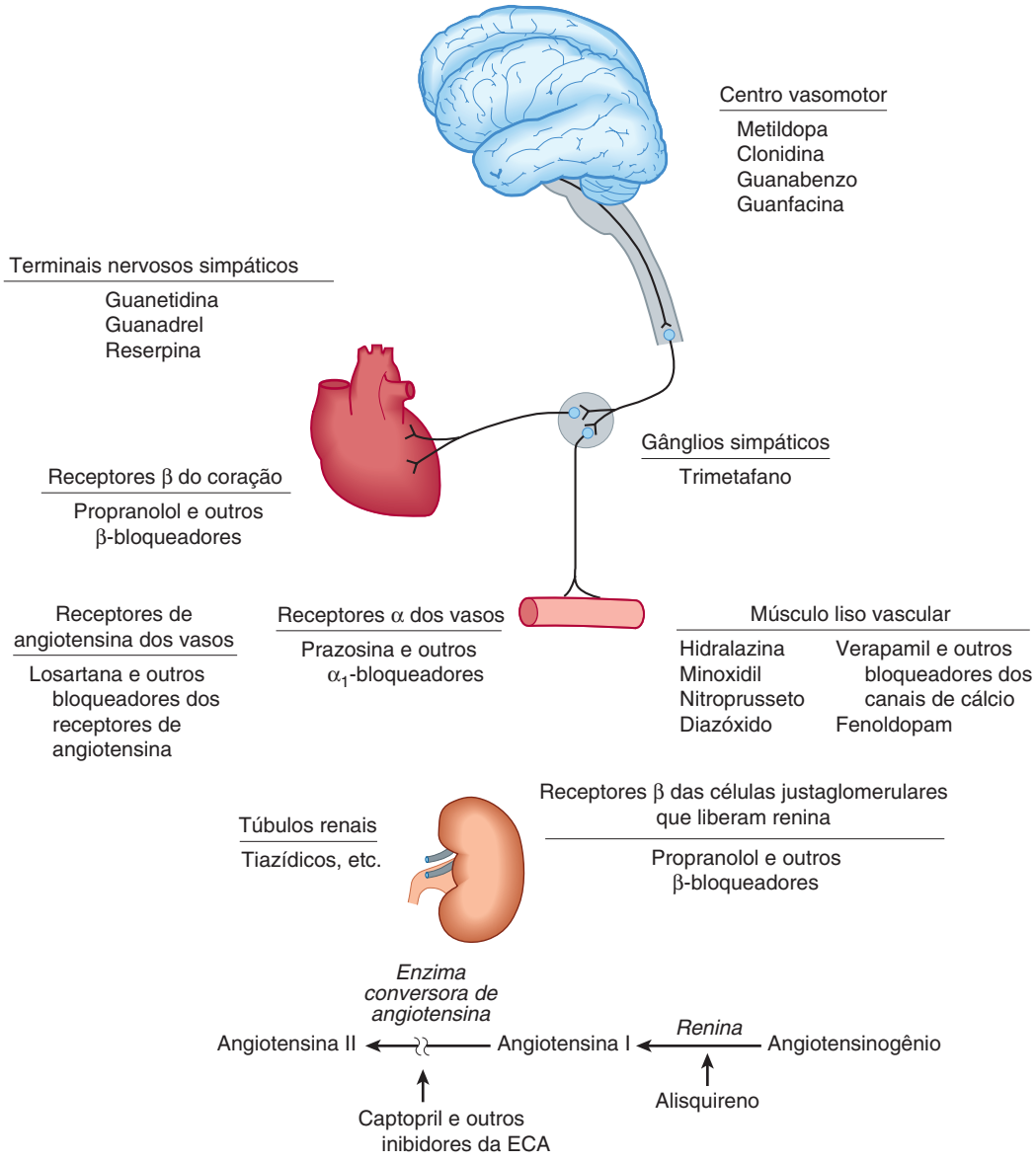


FIGURA 11-3 Locais de ação das principais classes de fármacos anti-hipertensivos.

2. **Agentes simpaticoplégicos**, que baixam a pressão arterial por meio da redução da resistência vascular periférica, inibição da função cardíaca e aumento do acúmulo venoso nos vasos de capacitância. (Os últimos dois efeitos reduzem o débito cardíaco.) Esses agentes são ainda subdivididos de acordo com seus supostos locais de ação no arco reflexo simpático (ver adiante).
3. **Vasodilatadores diretos**, que reduzem a pressão ao relaxarem o músculo liso vascular, dilatando, assim, os vasos de resistência e, em graus variáveis, aumentando também a capacitância.
4. **Agentes que bloqueiam a produção ou a ação da angiotensina** e, portanto, reduzem a resistência vascular periférica e (potencialmente) o volume sanguíneo.

A atuação desses grupos de fármacos por diferentes mecanismos possibilita a associação de agentes de dois ou mais grupos com aumento da eficácia e, em alguns casos, diminuição da toxicidade. (Ver Quadro "Hipertensão resistente e polifarmácia").

FÁRMACOS QUE ALTERAM O EQUILÍBRIO DE SÓDIO E ÁGUA

Sabe-se, há muitos anos, que a restrição dietética de sódio diminui a pressão arterial em pacientes hipertensos. Com o advento dos diuréticos, a restrição de sódio passou a ser considerada menos importante. Entretanto, existe atualmente um consenso de que o controle dietético da pressão arterial constitui uma medida terapêutica relativamente atóxica que pode ser até mesmo preventiva. A restrição dietética de sódio, mesmo quando modesta, produz uma redução da pressão arterial (mesmo que em graus variáveis) em muitos indivíduos hipertensos.

booksmedicos.org

Hipertensão resistente e polifarmácia

A monoterapia da hipertensão (tratamento com um único fármaco) é desejável, visto que a adesão do paciente ao tratamento tende a ser melhor, e o custo mais baixo; além disso, em alguns casos, os efeitos colaterais são menores. Entretanto, os pacientes com hipertensão necessitam, em sua maioria, de dois ou mais fármacos que atuem, de preferência, por mecanismos diferentes (polifarmácia). De acordo com algumas estimativas, até 40% dos pacientes podem responder inadequadamente a dois fármacos e, nesse caso, são considerados portadores de "hipertensão resistente". Alguns desses pacientes apresentam hipertensão secundária passível de tratamento, que passou despercebida, porém isso não representa a maioria dos casos, e são necessários três ou mais fármacos.

Uma justificativa racional para a polifarmácia na hipertensão baseia-se no fato de que a maioria dos fármacos desencadeia mecanismos reguladores compensatórios para a manutenção da pressão arterial (ver Figuras 6-7 e 11-1), o que pode limitar acentuadamente seus efeitos. Por exemplo, os vasodilatadores, como a hidralazina, provocam uma redução significativa da resistência vascular periférica, porém induzem uma acentuada taquicardia compensatória e retenção de sal e de água (Figura 11-4), que é capaz de reverter quase por completo seu efeito. A adição de um β-bloqueador impede a taquicardia; a adição de um diurético (p. ex., hidroclorotiazida) impede a retenção de sal e de água. Com efeito, todos os três fármacos aumentam a sensibilidade do sistema cardiovascular às ações de cada um dos outros fármacos.

Uma segunda razão é o fato de que alguns fármacos apresentam eficácia máxima apenas modesta, porém a redução da morbidade em longo prazo exige o seu uso. Muitos estudos sobre os inibidores da ECA relatam uma redução máxima da pressão arterial de menos de 10 mmHg. Nos pacientes com hipertensão mais grave (pressão > 160/100 mmHg), essa ação é inadequada para impedir todas as sequelas da hipertensão; entretanto, os inibidores da ECA possuem importantes benefícios em longo prazo na prevenção ou redução da doença renal em indivíduos diabéticos e na redução da insuficiência cardíaca. Por fim, os efeitos tóxicos de alguns fármacos efetivos impedem o seu uso na dose efetiva máxima.

Na prática, quando a hipertensão não responde de forma adequada ao esquema de um único fármaco, adiciona-se um segundo, de classe diferente, com mecanismo de ação distinto e padrão diferente de toxicidade. Se a resposta ainda for inadequada, e a adesão ao tratamento for comprovadamente satisfatória, pode-se acrescentar um terceiro fármaco. Se três fármacos (incluindo, habitualmente, um diurético) forem inadequados, devem-se considerar outras causas de hipertensão resistente, como ingestão dietética excessiva de sódio, uso de anti-inflamatório não esteroide ou agentes estimulantes, ou presença de hipertensão secundária. Em alguns casos, pode haver necessidade de um fármaco adicional.

Mecanismo de ação e efeitos hemodinâmicos dos diuréticos

Os diuréticos reduzem a pressão arterial sobretudo ao produzirem depleção das reservas corporais de sódio. Inicialmente, reduzem a pressão arterial ao diminuírem o volume sanguíneo e o débito cardíaco; pode ocorrer aumento da resistência vascular periférica. Depois de 6 a 8 semanas, o débito cardíaco normaliza-se, ao passo que a resistência vascular periférica declina. Acredita-se que o sódio possa contribuir para a resistência vascular por meio de aumento da rigidez dos vasos e reatividade neural, o que possivelmente se relaciona com uma alteração da troca de sódio/cálcio, com consequente aumento do cálcio intracelular. Esses efeitos são revertidos pelos diuréticos ou pela restrição dietética de sódio.

Os diuréticos são efetivos na redução da pressão arterial em 10 a 15 mmHg na maioria dos pacientes, e, com frequência, os diuréticos utilizados isoladamente proporcionam um tratamento adequado para a hipertensão essencial leve ou moderada. Na hipertensão mais grave, os diuréticos são usados em associação com agentes simpaticoplégicos e vasodilatadores para controle da tendência à retenção de sódio causada por esses fármacos. A responsividade vascular – isto é, a capacidade de constrição ou de dilatação – é diminuída pelos fármacos simpaticoplégicos e vasodilatadores, de modo que a rede vascular se comporta como um tubo rígido. Em consequência, a pressão arterial torna-se notavelmente sensível ao volume sanguíneo. Por conseguinte, na hipertensão grave, quando são utilizados múltiplos fármacos, a pressão arterial pode ser bem controlada quando o volume sanguíneo estiver dentro de 95% do normal, porém se torna demasiado elevada se o volume sanguíneo alcança 105% do normal.

Uso de diuréticos

Os locais de ação no rim e a farmacocinética de vários agentes diuréticos são discutidos no Capítulo 15. Os diuréticos tiazídicos mostram-se apropriados para a maioria dos pacientes com hipertensão leve ou moderada e com normalidade das funções cardíaca e renal. Embora todos os diuréticos tiazídicos reduzam a pressão arterial, o uso preferencial da clortalidona em lugar de outros é sustentado por evidências de uma redução dos eventos cardiovasculares em ensaios clínicos de grande porte. A clortalidona pode ser mais efetiva do que a hidroclorotiazida em virtude de sua meia-vida mais longa. São necessários diuréticos mais potentes (p. ex., os que atuam sobre a alça de Henle), como a furosemida, na hipertensão grave, quando são utilizados múltiplos fármacos com propriedades de retenção de sódio; na insuficiência renal, quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 a 40 mL/min, e na insuficiência cardíaca ou cirrose, em que a retenção de sódio é acentuada.

Os diuréticos poupadores de potássio são úteis tanto para evitar a depleção excessiva de potássio como para aumentar os efeitos natriuréticos de outros diuréticos. Os antagonistas do receptor de aldosterona, em particular, também exercem um efeito favorável sobre a função cardíaca em indivíduos com insuficiência cardíaca.

Algumas características farmacocinéticas da hidroclorotiazida, bem como as doses iniciais e de manutenção habituais,

booksmedicos.org

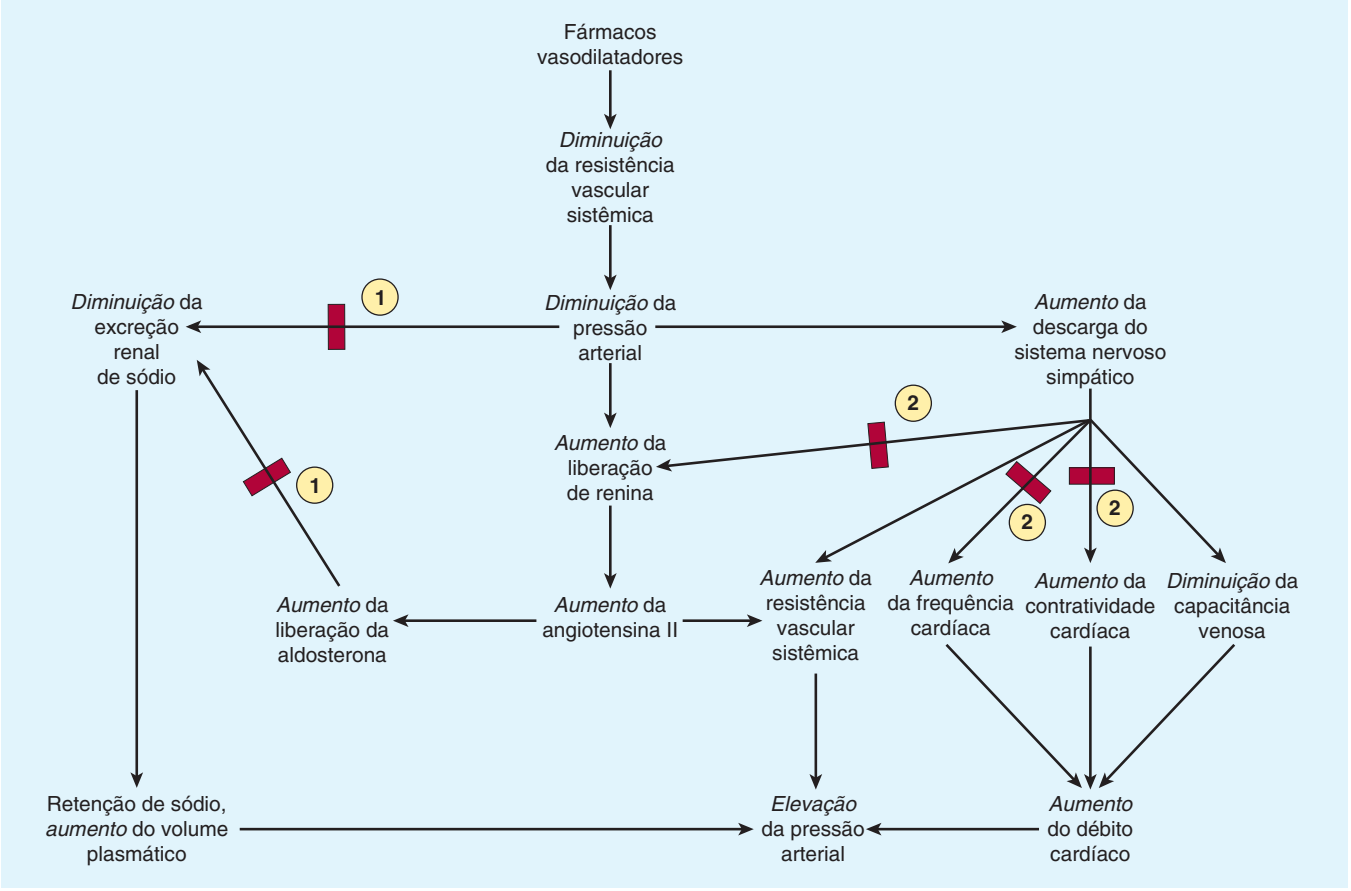


FIGURA 11-4 Respostas compensatórias aos vasodilatadores; base da terapia combinada com β-bloqueadores e diuréticos. ① Efeito bloqueado por diuréticos. ② Efeito bloqueado por β-bloqueadores.

estão listadas na Tabela 11-2. Embora os diuréticos tiazídicos sejam mais natriuréticos em doses mais altas (até 100 a 200 mg de hidroclorotiazida), quando usados como fármacos isolados, a administração de doses baixas (25 a 50 mg) exerce um efeito anti-hipertensivo tão acentuado quanto doses altas. Em contraste com os tiazídicos, a resposta da pressão arterial aos diuréticos de alça continua aumentando com doses muitas vezes acima da dose terapêutica habitual.

Toxicidade dos diuréticos

No tratamento da hipertensão, o efeito colateral mais comum dos diuréticos (exceto os diuréticos poupadores de potássio) consiste em depleção de potássio. Embora graus leves de hipopotassemia sejam bem tolerados por muitos pacientes, a hipopotassemia pode ser perigosa em indivíduos em uso de digitálicos, naqueles que apresentam arritmias crônicas ou naqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio ou que têm disfunção ventricular esquerda. A perda de potássio está acoplada com a reabsorção de sódio, de modo que a restrição do aporte nutricional de sódio minimiza a perda de potássio. Os diuréticos também podem causar depleção de magnésio, comprometer a tolerância à glicose e aumentar as concentrações séricas de lipídeos. Os diuréticos aumentam as concentrações de ácido úrico e podem precipitar a gota. O uso de doses baixas minimiza esses efeitos metabólicos adversos, sem comprometer a ação anti-hipertensiva. Os diuréticos poupadores de potássio podem produzir hiperpotassemia, particularmente em pacientes com insuficiência renal e naqueles em uso de inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina; a espironolactona (um esteroide) está associada à ginecomastia.

FÁRMACOS QUE ALTERAM A FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Em muitos pacientes, a hipertensão é iniciada e mantida, pelo menos em parte, por ativação neural simpática. Em pacientes com hipertensão moderada a grave, os esquemas farmacológicos mais efetivos incluem um fármaco que inibe a função do sistema nervoso simpático. Os fármacos que pertencem a esse grupo são classificados de acordo com o local em que comprometem o arco reflexo simpático (Figura 11-2). Essa classificação neuroanatômica explica as diferenças proeminentes nos efeitos cardiovasculares dos fármacos e possibilita ao médico prever as interações desses fármacos entre si e com outros.

As subclasses de fármacos simpaticoplégicos exibem diferentes padrões de toxicidade potencial. Os fármacos que

booksmedicos.org

TABELA 11-2 Características farmacocinéticas e doses de fármacos anti-hipertensivos orais selecionados

Fármaco	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade (porcentagem)	Dose inicial sugerida	Faixa posológica de manutenção habitual	Redução da dose necessária na insuficiência renal moderada[1]
Anlodipino	35	65	2,5 mg/dia	5-10 mg/dia	Não
Atenolol	6	60	50 mg/dia	50-100 mg/dia	Sim
Benazepril	0,6[2]	35	5-10 mg/dia	20-40 mg/dia	Sim
Captopril	2,2	65	50-75 mg/dia	75-150 mg/dia	Sim
Clortalidona	40-60	65	25 mg/dia	25-50 mg/dia	Não
Clonidina	8-12	95	0,2 mg/dia	0,2-1,2 mg/dia	Sim
Diltiazem	3,5	40	120-140 mg/dia	240-360 mg/dia	Não
Guanetidina	120	3-50	10 mg/dia	25-50 mg/dia	Possível
Hidralazina	1,5-3	25	40 mg/dia	40-200 mg/dia	Não
Hidroclorotiazída	12	70	25 mg/dia	25-50 mg/dia	Não
Lisinopril	12	25	10 mg/dia	10-80 mg/dia	Sim
Losartana	1-2[3]	36	50 mg/dia	25-100 mg/dia	Não
Metildopa	2	25	1 g/dia	1-2 g/dia	Não
Metoprolol	3-7	40	50-100 mg/dia	200-400 mg/dia	Não
Minoxidil	4	90	5-10 mg/dia	40 mg/dia	Não
Nebivolol	12	Nd[4]	5 mg/dia	10-40 mg/dia	Não
Nifedipino	2	50	30 mg/dia	30-60 mg/dia	Não
Prazosina	3-4	70	3 mg/dia	10-30 mg/dia	Não
Propranolol	3-5	25	80 mg/dia	80-480 mg/dia	Não
Reserpina	24-48	50	0,25 mg/dia	0,25 mg/dia	Não
Verapamil	4-6	22	180 mg/dia	240-480 mg/dia	Não

[1] Depuração da creatinina ≥ 30 mL/min. Muitos desses fármacos exigem um ajuste da dose se a depuração da creatinina cair para menos de 30 mL/min.

[2] O metabólito ativo do benazepril tem uma meia-vida de 10 horas.

[3] O metabólito ativo da losartana tem uma meia-vida de 3 a 4 horas.

[4] Nd, não determinada.

reduzem a pressão arterial por meio de suas ações sobre o sistema nervoso central (SNC) tendem a causar sedação e depressão mental e podem produzir distúrbios do sono, inclusive pesadelos. Os fármacos que inibem a transmissão por meio dos gânglios autônomos (bloqueadores ganglionares) produzem toxicidade, devido à inibição da regulação parassimpática, além de um bloqueio simpático profundo, e não são mais utilizados. Os fármacos cuja principal atuação é diminuir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas produzem efeitos que se assemelham aos da simpatectomia cirúrgica, inclusive inibição da ejaculação e hipotensão, que aumenta com a postura ereta e após o exercício. Os fármacos que bloqueiam os receptores adrenérgicos pós-sinápticos produzem um espectro mais seletivo de efeitos, conforme a classe de receptores aos quais se ligam.

Por fim, convém assinalar que *todos* os agentes que reduzem a pressão arterial ao modificar a função simpática podem produzir efeitos compensatórios por meio de mecanismos que não dependem dos nervos adrenérgicos. Por conseguinte, o efeito anti-hipertensivo de qualquer um desses agentes usado isoladamente pode ser limitado pela retenção renal de sódio e expansão do volume sanguíneo. Por esse motivo, os agentes anti-hipertensivos simpaticoplégicos são mais efetivos quando usados concomitantemente com um diurético.

FÁRMACOS SIMPATICOPLÉGICOS DE AÇÃO CENTRAL

Os fármacos simpaticoplégicos de ação central já foram amplamente usados no tratamento da hipertensão. Com exceção da clonidina, esses fármacos são raramente utilizados hoje em dia

Mecanismo e locais de ação

Esses agentes reduzem a descarga simpática dos centros vasomotores no tronco encefálico, porém permitem que esses centros conservem ou até mesmo aumentem a sua sensibilidade ao controle barorreceptor. Por conseguinte, as ações anti-hipertensivas e tóxicas desses fármacos geralmente dependem menos da postura do que dos efeitos de fármacos que atuam diretamente sobre neurônios simpáticos periféricos.

A **metildopa** (L-α-metil-3,4-di-hidroxifenilalanina) é um análogo do L-dopa, convertido em α-metildopamina e α-metilnorepinefrina; essa via é diretamente paralela à síntese de norepinefrina a partir do dopa, ilustrada na Figura 6-5. A α-metilnorepinefrina é armazenada em vesículas de nervos adrenérgicos, onde substitui estequiometricamente a norepinefrina, sendo liberada por estimulação nervosa para interagir com receptores adrenérgicos pós-sinápticos. Entretanto, essa substituição da norepinefrina por um falso transmissor nos neurônios

booksmedicos.org

periféricos *não* é responsável pelo efeito anti-hipertensivo da metildopa, visto que a α-metilnorepinefrina liberada é um agonista efetivo dos receptores α-adrenérgicos que medeiam a constrição simpática periférica das arteríolas e das vênulas. Com efeito, a ação anti-hipertensiva da metildopa parece ser devido à estimulação dos receptores α-adrenérgicos *centrais* pela α-metilnorepinefrina ou α-metildopamina.

A ação anti-hipertensiva da **clonidina**, um derivado 2-imidazolínico, foi descoberta enquanto se testava o fármaco para uso como descongestionante nasal. Após injeção intravenosa, a clonidina produz uma breve elevação da pressão arterial, seguida de hipotensão mais prolongada. A resposta pressora deve-se à estimulação direta dos receptores α-adrenérgicos nas arteríolas. O fármaco é classificado como agonista parcial nos receptores α visto que também inibe os efeitos pressores de outros α-agonistas.

Evidências consideráveis indicam que o efeito hipotensor da clonidina é exercido sobre os receptores α-adrenérgicos no bulbo. Nos animais, o efeito hipotensor da clonidina é impedido pela administração central de α-antagonistas. A clonidina reduz o tônus simpático e aumenta o tônus parassimpático, resultando em diminuição da pressão arterial e bradicardia. A redução da pressão é acompanhada de um declínio nos níveis circulantes de catecolaminas. Essas observações sugerem que a clonidina sensibiliza os centros vasomotores do tronco encefálico à inibição por barorreflexos.

Assim, os estudos da clonidina e da metildopa sugerem que a regulação normal da pressão arterial envolve neurônios adrenérgicos centrais que modulam os reflexos barorreceptores. Tanto a clonidina como a α-metilnorepinefrina ligam-se mais firmemente aos receptores α_2-adrenérgicos do que aos α_1. Conforme assinalado no Capítulo 6, os receptores α_2 estão localizados em neurônios adrenérgicos pré-sinápticos, bem como em alguns locais pós-sinápticos. É possível que a clonidina e a α-metilnorepinefrina atuem no cérebro, reduzindo a liberação de norepinefrina nos sítios receptores relevantes. Como alternativa, esses fármacos podem atuar sobre os receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos, inibindo a atividade de neurônios apropriados. Por fim, a clonidina liga-se também a um sítio não receptor adrenérgico, o **receptor de imidazolina**, que também pode mediar efeitos anti-hipertensivos.

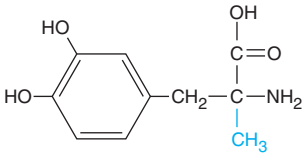
A metildopa e a clonidina produzem efeitos hemodinâmicos ligeiramente diferentes: a clonidina diminui mais a frequência cardíaca e o débito cardíaco do que a metildopa. Essa diferença sugere que os dois fármacos não possuem locais de ação idênticos. Atuam principalmente sobre diferentes populações de neurônios nos centros vasomotores do tronco encefálico.

O **guanabenzo** e a **guanfacina** são agentes anti-hipertensivos de ação central, que compartilham os efeitos da clonidina na estimulação dos receptores α-adrenérgicos centrais. Não parecem oferecer qualquer vantagem em relação à clonidina e raramente são usados.

METILDOPA

A metildopa foi amplamente usada no passado; todavia, na atualidade, é prescrita sobretudo para a hipertensão durante a gravidez. A metildopa baixa a pressão arterial, principalmente pela redução da resistência vascular periférica, com diminuição variável da frequência cardíaca e do débito cardíaco.

A maioria dos reflexos cardiovasculares permanece intacta após a administração de metildopa, e a redução da pressão arterial não depende acentuadamente da postura. Algumas vezes, ocorre hipotensão postural (ortostática), particularmente nos pacientes com depleção de volume. Uma vantagem potencial da metildopa é o fato de que ela causa redução da resistência vascular renal.



α-metildopa
(grupo α-metila em cor)

Farmacocinética e dosagem

As características farmacocinéticas da metildopa estão relacionadas na Tabela 11-2. A metildopa entra no cérebro por meio de um transportador de aminoácidos aromáticos. A dose oral habitual de metildopa produz seu efeito anti-hipertensivo máximo em 4 a 6 horas, podendo o efeito persistir por um período de até 24 horas. Como o efeito depende do acúmulo e do armazenamento de um metabólito (a α-metilnorepinefrina) nas vesículas das terminações nervosas, a ação persiste após o desaparecimento do fármaco original da circulação.

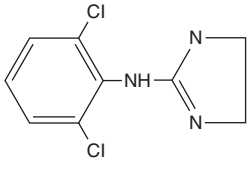
Toxicidade

O efeito indesejável mais comum da metildopa consiste em sedação, particularmente no início do tratamento. Com a terapia de longo prazo, os pacientes podem queixar-se de cansaço mental persistente e diminuição da concentração mental. Podem ocorrer pesadelos, depressão mental, vertigem e sinais extrapiramidais, embora sejam relativamente raros. Tanto em homens quanto em mulheres tratados com metildopa, pode ocorrer lactação associada a um aumento da secreção de prolactina. Esse efeito tóxico é provavelmente mediado pela inibição dos mecanismos dopaminérgicos no hipotálamo.

Outros efeitos colaterais importantes da metildopa consistem na obtenção de um teste de Coombs positivo (observado em 10 a 20% dos pacientes tratados durante mais de 12 meses), que algumas vezes dificulta a realização de uma prova cruzada para transfusão e que raramente está associado a anemia hemolítica, bem como a hepatite e febre medicamentosa. A interrupção do fármaco geralmente resulta em regressão imediata dessas anormalidades.

CLONIDINA

A redução da pressão arterial pela clonidina decorre de uma diminuição do débito cardíaco, devido à frequência cardíaca diminuída e ao relaxamento dos vasos de capacitância, bem como de uma redução da resistência vascular periférica.



Clonidina

booksmedicos.org

A redução da pressão arterial pela clonidina é acompanhada de diminuição da resistência vascular renal e manutenção do fluxo sanguíneo renal. À semelhança da metildopa, a clonidina reduz a pressão arterial em decúbito dorsal e apenas raramente provoca hipotensão postural. Os efeitos pressores da clonidina não são observados após a ingestão de doses terapêuticas do fármaco, porém uma superdosagem maciça pode ser complicada por hipertensão grave.

Farmacocinética e dosagem

As características farmacocinéticas típicas da clonidina estão relacionadas na Tabela 11-2. A clonidina é lipossolúvel e penetra rapidamente no cérebro a partir da circulação. Devido a sua meia-vida relativamente curta e ao fato de que o seu efeito anti-hipertensivo está diretamente relacionado com a concentração sanguínea, a clonidina oral deve ser administrada duas vezes ao dia (ou na forma de adesivo, ver adiante) para manter um controle uniforme da pressão arterial. Entretanto, ao contrário da metildopa, a curva de dose-resposta da clonidina é tal que as doses crescentes são mais efetivas (porém também mais tóxicas).

Dispõe-se também de uma preparação transdérmica de clonidina que reduz a pressão arterial durante 7 dias após uma única aplicação. Essa preparação parece produzir menos sedação do que os comprimidos de clonidina; entretanto, está frequentemente associada a reações cutâneas locais.

Toxicidade

É comum a ocorrência de ressecamento da boca e sedação. Ambos os efeitos são mediados centralmente, dependem da dose e coincidem cronologicamente com o efeito anti-hipertensivo do fármaco.

A clonidina não deve ser administrada a pacientes que correm risco de depressão mental, e o seu uso deve ser interrompido se isso ocorrer durante a terapia. O tratamento concomitante com antidepressivos tricíclicos pode bloquear o efeito anti-hipertensivo da clonidina. Acredita-se que a interação se deve às ações dos agentes tricíclicos no bloqueio dos receptores α-adrenérgicos.

A interrupção da clonidina após uso prolongado, particularmente em doses altas (mais de 1 mg/dia), pode resultar em crise hipertensiva potencialmente fatal, mediada pelo aumento da atividade nervosa simpática. Os pacientes apresentam nervosismo, taquicardia, cefaleia e sudorese após a omissão de uma ou duas doses do fármaco. Devido ao risco de grave crise hipertensiva quando a clonidina é subitamente suspensa, essa possibilidade deve ser comunicada a todos os pacientes que utilizam esse fármaco. Se houver necessidade de interromper o uso, a suspensão deve ocorrer de modo gradual, enquanto são introduzidos outros agentes anti-hipertensivos em seu lugar. O tratamento da crise hipertensiva consiste em reinstituição da terapia com clonidina ou administração de agentes bloqueadores dos receptores α ou β-adrenérgicos.

AGENTES BLOQUEADORES GANGLIONARES

Historicamente, os fármacos que bloqueiam a ativação dos neurônios autônomos pós-ganglionares pela acetilcolina estavam entre os primeiros fármacos utilizados no tratamento da hipertensão. A maioria desses agentes não está mais disponível, devido aos efeitos tóxicos intoleráveis relacionados com a sua ação primária (ver adiante).

Os bloqueadores ganglionares bloqueiam competitivamente os bloqueadores colinérgicos nicotínicos dos neurônios pós-ganglionares nos gânglios tanto simpáticos como parassimpáticos. Além disso, esses fármacos podem bloquear de forma direta o canal de acetilcolina nicotínico, da mesma maneira que os bloqueadores nicotínicos neuromusculares.

Os efeitos colaterais dos bloqueadores ganglionares consistem em extensões diretas de seus efeitos farmacológicos. Esses efeitos incluem tanto simpaticoplegia (hipotensão ortostática excessiva e disfunção sexual) como parassimpaticoplegia (constipação intestinal, retenção urinária, precipitação de glaucoma, visão turva, ressecamento da boca, etc.). Esses efeitos tóxicos graves constituem o principal motivo para o abandono dos bloqueadores ganglionares na terapia da hipertensão.

AGENTES BLOQUEADORES DOS NEURÔNIOS

Esses fármacos reduzem a pressão arterial ao impedirem a liberação fisiológica normal da norepinefrina dos neurônios simpáticos pós-ganglionares.

Guanetidina

A guanetidina, em doses suficientemente altas, pode produzir simpaticoplegia profunda. Em virtude de sua elevada eficácia máxima, a guanetidina tornou-se a base da terapia ambulatorial da hipertensão grave durante muitos anos. Pela mesma razão, a guanetidina pode produzir todos os efeitos tóxicos esperados da "simpatectomia farmacológica", inclusive hipotensão postural pronunciada, diarreia e distúrbio da ejaculação. Em razão desses efeitos colaterais, a guanetidina é, hoje, raramente usada.

A guanetidina é demasiado polar para penetrar no SNC. Em consequência, carece dos efeitos centrais observados com muitos dos outros agentes anti-hipertensivos descritos neste capítulo.

O **guanadrel** é um fármaco semelhante à guanetidina, que está disponível nos Estados Unidos. A **betanidina** e a **debrisoquina** são fármacos anti-hipertensivos similares não disponíveis para uso clínico nos Estados Unidos.

A. Mecanismo e locais de ação

A guanetidina inibe a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas (ver Figura 6-4). Esse efeito é provavelmente responsável pela maior parte da simpaticoplegia que ocorre nos pacientes. A guanetidina é transportada através da membrana dos nervos simpáticos pelo mesmo mecanismo que transporta a própria norepinefrina (NET, captação 1), sendo a captação essencial para a ação do fármaco. Após penetrar no nervo, a guanetidina concentra-se em vesículas transmissoras, onde substitui a norepinefrina. Devido à sua capacidade de substituir a norepinefrina, o fármaco provoca depleção gradual das reservas de norepinefrina na terminação nervosa.

Como a captação neuronal é necessária para a atividade hipotensora da guanetidina, os fármacos e as substâncias que bloqueiam o processo de captação das catecolaminas ou que deslocam aminas do terminal nervoso (ver Capítulo 6) bloqueiam seus efeitos. Essas substâncias incluem cocaína, anfetamina, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e fenoxibenzamina.

B. Farmacocinética e dosagem

Devido à meia-vida longa da guanetidina (5 dias), o início da simpaticoplegia é gradual (efeito máximo em 1 a 2 semanas), e a

booksmedicos.org

simpaticoplegia persiste por um período comparável de tempo após a interrupção da terapia. Normalmente, a dose não deve ser aumentada a intervalos menores que 2 semanas.

C. Toxicidade

O uso terapêutico da guanetidina está com frequência associado à hipotensão postural sintomática e hipotensão após o exercício, particularmente quando o fármaco é administrado em doses altas. Nos homens, a simpaticoplegia induzida pela guanetidina pode estar associada à ejaculação tardia ou retrógrada (na bexiga). É comum a guanetidina causar diarreia, em consequência do aumento da motilidade gastrintestinal devido ao predomínio parassimpático no controle da atividade do músculo liso intestinal.

As interações com outros fármacos podem complicar a terapia com guanetidina. Os agentes simpatomiméticos, nas doses disponíveis em produtos de venda livre contra o resfriado, podem produzir hipertensão nos pacientes que utilizam guanetidina. De forma semelhante, a guanetidina pode produzir crise hipertensiva pela liberação de catecolaminas em pacientes portadores de feocromocitoma. Quando são administrados antidepressivos tricíclicos em paciente que utiliza guanetidina, o efeito anti-hipertensivo do fármaco é atenuado, podendo ocorrer hipertensão grave.

Reserpina

A reserpina, um alcaloide extraído das raízes de uma planta indiana, a *Rauwolfia serpentina*, foi um dos primeiros fármacos efetivos utilizados em larga escala no tratamento da hipertensão. Hoje, é raramente prescrita devido a seus efeitos colaterais.

A. Mecanismo e locais de ação

A reserpina bloqueia a capacidade de captação e armazenamento das aminas biogênicas pelas vesículas transmissoras aminérgicas, provavelmente ao interferir no transportador associado à membrana vesicular (VMAT, *vesicular membrane-associated transporter*; ver Figura 6-4). Esse efeito é observado em todo o corpo, resultando em depleção de norepinefrina, dopamina e serotonina em neurônios tanto centrais como periféricos. Ocorre também depleção das catecolaminas dos grânulos cromafins da medula suprarrenal, embora em menor grau do que nas vesículas dos neurônios. Os efeitos da reserpina sobre as vesículas adrenérgicas parecem irreversíveis; quantidades muito pequenas do fármaco permanecem ligadas às membranas vesiculares durante muitos dias.

A depleção das aminas periféricas provavelmente é responsável por grande parte do efeito anti-hipertensivo benéfico da reserpina, embora não se afaste a possibilidade de um componente central. A reserpina penetra facilmente no cérebro, e a depleção das reservas cerebrais de aminas provoca sedação, depressão metal e sintomas de parkinsonismo.

Em doses mais baixas, usadas para o tratamento da hipertensão leve, a reserpina diminui a pressão arterial pela redução do débito cardíaco e da resistência vascular periférica.

B. Farmacocinética e dosagem

Ver a Tabela 11-2.

C. Toxicidade

Nas doses baixas habitualmente administradas, a reserpina produz pouca hipertensão postural. A maior parte dos efeitos indesejáveis da reserpina decorre de suas ações sobre o cérebro e sobre o trato gastrintestinal.

Em altas doses, costuma provocar sedação, cansaço, pesadelos e depressão mental grave; em certas ocasiões esses efeitos ocorrem até mesmo em pacientes em uso de doses baixas (0,25 mg/dia). Com bem menos frequência, a reserpina nas doses baixas habituais produz efeitos extrapiramidais que se assemelham à doença de Parkinson, provavelmente em consequência da depleção de dopamina no corpo estriado. Embora esses efeitos centrais sejam incomuns, convém ressaltar que podem ocorrer a qualquer momento, mesmo depois de vários meses de tratamento sem incidentes. Pacientes com história de depressão mental não devem receber reserpina, e o fármaco deve ser interrompido caso apareça depressão.

Com bastante frequência, a reserpina provoca diarreia leve e cólicas gastrintestinais e aumenta a secreção de ácido gástrico. O fármaco não deve ser administrado a paciente com história de úlcera péptica.

ANTAGONISTAS DOS ADRENOCEPTORES

A farmacologia detalhada dos bloqueadores dos receptores α e β-adrenérgicos é apresentada no Capítulo 10.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

Entre os inúmeros β-bloqueadores testados, a maioria demonstrou efetividade na redução da pressão arterial. As propriedades farmacológicas de vários desses agentes diferem em certos aspectos que podem conferir benefícios terapêuticos em determinadas situações clínicas.

Propranolol

O propranolol foi o primeiro β-bloqueador que demonstrou ser efetivo no tratamento da hipertensão e da cardiopatia isquêmica. Na atualidade, o propranolol foi substituído em grande parte por bloqueadores β cardiosseletivos, como o metoprolol e o atenolol. Todos os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos são úteis para reduzir a pressão arterial na hipertensão leve a moderada. Na hipertensão grave, os β-bloqueadores mostram-se particularmente úteis na prevenção da taquicardia reflexa, que com frequência ocorre em consequência do tratamento com vasodilatadores diretos. Foi constatado que os β-bloqueadores reduzem a taxa de mortalidade após infarto do miocárdio, e alguns deles também reduzem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca; esses fármacos são particularmente vantajosos para o tratamento da hipertensão em pacientes com essas condições (ver Capítulo 13).

A. Mecanismo e locais de ação

A eficácia do propranolol no tratamento da hipertensão e a maioria de seus efeitos tóxicos resultam de bloqueio β não seletivo. O propranolol diminui a pressão arterial, principalmente em decorrência de redução do débito cardíaco. Outros β-bloqueadores podem diminuir o débito cardíaco ou reduzir em vários graus a resistência vascular periférica conforme a cardiosseletividade e as atividades agonistas parciais.

O propranolol inibe a estimulação da produção de renina pelas catecolaminas (mediada pelos receptores β_1). É provável que o efeito do propranolol se deva, em parte, à depressão do

booksmedicos.org

sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar de ser mais efetivo para pacientes com alta atividade da renina plasmática, o propranolol também reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos com atividade da renina normal ou até mesmo baixa. É possível que os β-bloqueadores também atuem sobre os receptores β-adrenérgicos pré-sinápticos periféricos, reduzindo a atividade nervosa simpática vasoconstritora.

Na hipertensão leve a moderada, o propranolol produz redução significativa da pressão arterial, sem hipotensão postural proeminente.

B. Farmacocinética e dosagem

Ver a Tabela 11-2. A bradicardia em repouso e a redução da frequência cardíaca durante o exercício constituem indicadores do efeito β-bloqueador do propranolol. As alterações desses parâmetros podem ser utilizadas como diretrizes para regulação das doses. O propranolol pode ser administrado duas vezes ao dia, e dispõe de preparações de liberação prolongada para administração uma vez ao dia.

C. Toxicidade

Os principais efeitos tóxicos no propranolol resultam do bloqueio dos receptores β cardíacos vasculares ou brônquicos e são descritos de modo mais detalhado no Capítulo 10. Dessas extensões previsíveis da ação β_1-bloqueadora, as mais importantes são observadas em pacientes com bradicardia ou doença de condução cardíaca, ao passo que aquelas de ação β_2-bloqueadora ocorrem em pacientes com asma, insuficiência vascular periférica e diabetes.

Quando se suspendem os β-bloqueadores após uso regular prolongado, alguns pacientes apresentam uma síndrome de abstinência, que se manifesta por nervosismo, taquicardia, maior intensidade da angina e elevação da pressão arterial. Foi relatada a ocorrência de infarto do miocárdio em alguns pacientes. Embora a incidência dessas complicações seja provavelmente baixa, não se deve interromper abruptamente o uso dos β-bloqueadores. A síndrome de abstinência pode envolver uma suprarregulação ou supersensibilidade dos receptores β-adrenérgicos.

Metoprolol e atenolol

O metoprolol e o atenolol, que são cardiosseletivos, são os β-bloqueadores mais amplamente usados no tratamento da hipertensão. A potência do metoprolol aproxima-se da do propranolol na inibição da estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos, como aqueles existentes no coração; entretanto, tem uma potência 50 a 100 vezes menor do que o propranolol no bloqueio dos receptores β_2. A cardiosseletividade relativa é vantajosa no tratamento de pacientes hipertensos que também apresentam asma, diabetes ou doença vascular periférica. Embora a cardiosseletividade não seja completa, o metoprolol provoca menos constrição brônquica do que o propranolol em doses que produzem inibição igual das respostas dos receptores β_1-adrenérgicos. O metoprolol é bastante metabolizado pela CYP2D6, com alto metabolismo de primeira passagem. O fármaco tem meia-vida relativamente curta, de 4 a 6 horas, porém a preparação de liberação prolongada pode ser administrada em dose única ao dia (Tabela 11-2). O metoprolol de liberação retardada é efetivo na redução da mortalidade por insuficiência cardíaca e mostra-se relativamente útil em pacientes hipertensos que apresentam essa insuficiência.

O atenolol não sofre metabolismo extenso e é excretado principalmente pela urina, com meia-vida de 6 horas; em geral, é administrado em uma única dose ao dia. Foi relatado que o atenolol é menos efetivo do que o metoprolol na prevenção das complicações da hipertensão arterial. Uma possível razão para essa diferença é o fato de que a administração de uma única dose ao dia não mantém níveis sanguíneos adequados do fármaco. A dose habitual é de 50 a 100 mg/dia. Pacientes com redução da função renal devem receber doses mais baixas.

Nadolol, carteolol, betaxolol e bisoprolol

O nadolol e o carteolol, antagonistas não seletivos dos receptores β, não são apreciavelmente metabolizados e são excretados, em grau considerável, pela urina. O betaxolol e o bisoprolol são bloqueadores β_1-seletivos, metabolizados primariamente no fígado, mas que apresentam meias-vidas prolongadas. Devido à meia-vida relativamente longa, esses fármacos podem ser administrados uma vez ao dia. Em geral, o nadolol é iniciado em uma dose de 40 mg/dia; o carteolol, em uma dose de 2,5 mg/dia; o betaxolol, em uma dose de 10 mg/dia; e o bisoprolol, em uma dose de 5 mg/dia. Aumentos das doses para obtenção de um efeito terapêutico satisfatório não devem ser feitos a intervalos de menos de 4 ou 5 dias. Os pacientes com redução da função renal devem receber doses correspondentemente reduzidas de nadolol e carteolol.

Pindolol, acebutolol e pembutolol

O pindolol, o acebutolol e o pembutolol são agonistas parciais, isto é, β-bloqueadores com alguma atividade simpatomimética intrínseca. Esses fármacos reduzem a pressão arterial ao diminuírem a resistência vascular e parecem deprimir menos o débito cardíaco ou a frequência cardíaca do que outros β-bloqueadores, talvez devido a efeitos agonistas significativamente maiores do que os efeitos antagonistas nos receptores β_2. Isso pode ser particularmente benéfico para pacientes com bradiarritmias ou doença vascular periférica. As doses diárias de pindolol começam com 10 mg; as de acebutolol, com 400 mg, e as de pembutolol, com 20 mg.

Labetalol, carvedilol e nebivolol

Esses fármacos exercem efeitos tanto β-bloqueadores como vasodilatadores. O labetalol é formulado em uma mistura racêmica de quatro isômeros (possui dois centros de assimetria). Dois desses isômeros – isômeros (*S,S*) e (*R,S*) – são relativamente inativos; um terceiro, (*S,R*), é um potente α-bloqueador, e o último, (*R,R*), é um potente β-bloqueador. A relação do antagonismo β:α do labetalol é de 3:1 após a administração de uma dose oral. A redução da pressão arterial deve-se à diminuição da resistência vascular sistêmica (por meio de bloqueio α), sem alteração significativa da frequência cardíaca ou do débito cardíaco. Em virtude de sua atividade α e β-bloqueadora combinada, o labetalol tem utilidade no tratamento da hipertensão do feocromocitoma e nas emergências hipertensivas. As doses orais diárias de labetalol variam de 200 a 2.400 mg/dia. O labetalol é administrado em injeções intravenosas diretas repetidas de 20 a 80 mg para tratamento das emergências hipertensivas.

O carvedilol, à semelhança do labetalol, é administrado como mistura racêmica. O isômero *S*(–) é um bloqueador não seletivo dos receptores β-adrenérgicos, porém ambos os isômeros *S*(–) e *R*(+) têm uma potência α-bloqueadora aproximadamente igual. Os isômeros são metabolizados de modo estereosseletivo no

booksmedicos.org

fígado, demonstrando que as suas meias-vidas de eliminação podem diferir. A meia-vida média é de 7 a 10 horas. A dose inicial habitual de carvedilol para a hipertensão comum é de 6,25 mg duas vezes ao dia. O carvedilol diminui a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e, portanto, mostra-se particularmente útil para pacientes hipertensos com essas insuficiência.

O nebivolol é um bloqueador β_1 seletivo com propriedades vasodilatadoras que *não* são mediadas por bloqueio α. O D-nebivolol exerce efeitos β_1-bloqueadores altamente seletivos, ao passo que o isômero L causa vasodilatação; o fármaco é comercializado na forma de mistura racêmica. O efeito vasodilatador pode decorrer do aumento da liberação endotelial de óxido nítrico por meio da indução da óxido nítrico sintase endotelial. Por conseguinte, os efeitos hemodinâmicos do nebivolol diferem daqueles dos β-bloqueadores puros, visto que ocorre redução aguda da resistência vascular periférica (pelo nebivolol) em contraposição com um aumento agudo (pelos fármacos mais antigos). O nebivolol é extensamente metabolizado e tem metabólitos ativos. A meia-vida é de 10 a 12 horas, porém o fármaco pode ser administrado uma vez ao dia. Em geral, inicia-se com uma dose de 5 mg/dia, com escalonamento das doses até 40 mg/dia, se necessário. A eficácia do nebivolol assemelha-se àquela de outros agentes anti-hipertensivos, e vários estudos relataram menos efeitos colaterais.

Esmolol

O esmolol é um bloqueador β_1 seletivo, que é rapidamente metabolizado por esterases eritrocitárias por meio de sua hidrólise. Apresenta meia-vida curta (9 a 10 minutos) e é administrado na forma de infusão intravenosa constante. Em geral, o esmolol é administrado em uma dose de ataque (0,5 a 1 mg/kg), seguida de infusão constante. Geralmente, a infusão é iniciada com 50 a 150 mcg/kg/min, sendo a dose aumentada a cada 5 minutos, até 300 mcg/kg/min, de acordo com a necessidade, para alcance do efeito terapêutico desejado. O esmolol é usado no controle da hipertensão intra- e pós-operatória e, algumas vezes, para emergências hipertensivas, particularmente quando a hipertensão está associada à taquicardia, ou quando há uma preocupação acerca de sua toxicidade, como agravamento da insuficiência cardíaca grave; neste último caso, é vantajoso usar um fármaco com curta duração de ação que possa ser interrompido rapidamente.

PRAZOSINA E OUTROS α_1-BLOQUEADORES

Mecanismo e locais de ação

A **prazosina**, a **terazosina** e a **doxazosina** produzem a maior parte de seus efeitos anti-hipertensivos por meio do bloqueio seletivo dos receptores α_1 nas arteríolas e nas vênulas. Esses agentes provocam menos taquicardia reflexa quando reduzem a pressão arterial do que os antagonistas α não seletivos, como a fentolamina. A seletividade pelos receptores α_1 faz a norepinefrina exercer uma retroalimentação negativa (mediada por receptores α_2 pré-sinápticos) sem oposição à sua própria liberação (ver Capítulo 6). Em contrapartida, a fentolamina bloqueia os receptores α tanto pré-sinápticos como pós-sinápticos, de modo que a ativação reflexa dos neurônios simpáticos pelos efeitos da fentolamina produz maior liberação do transmissor nos receptores β e cardioaceleração correspondentemente maior.

Os α-bloqueadores reduzem a pressão arterial por meio da dilatação dos vasos de resistência e de capacitância. Como esperado, a pressão arterial é reduzida mais na posição ortostática do que em decúbito dorsal. Ocorre retenção de sal e de água quando esses fármacos são administrados sem diuréticos. Esses fármacos são mais efetivos quando utilizados em associação a outros agentes, como β-bloqueador ou diurético, do que quando administrados de forma isolada. Em virtude de seus efeitos benéficos em homens com hiperplasia prostática e sintomas de obstrução vesical, esses fármacos são usados principalmente em homens com hipertensão e hiperplasia prostática benigna concomitantes.

Farmacocinética e dosagem

As características farmacocinéticas da prazosina estão relacionadas na Tabela 11-2. A terazosina também é bastante metabolizada, porém sofre muito pouco metabolismo de primeira passagem e apresenta uma meia-vida de 12 horas. A doxazosina tem uma biodisponibilidade intermediária e meia-vida de 22 horas.

Com frequência, a terazosina pode ser administrada uma vez ao dia, em doses de 5 a 20 mg/dia. A doxazosina é habitualmente administrada uma vez ao dia, começando com 1 mg/dia e progredindo até 4 mg/dia ou mais, se necessário. Apesar de o tratamento em longo prazo com esses α-bloqueadores causar relativamente pouca hipotensão postural, alguns pacientes exibem uma queda abrupta da pressão arterial na posição ereta, pouco depois da absorção da primeira dose. Por esse motivo, a primeira dose deve ser pequena e administrada ao deitar. Embora não esteja bem esclarecido, o mecanismo desse fenômeno é observado mais comumente em pacientes com depleção de sal e de volume.

À exceção do fenômeno de primeira dose, os efeitos tóxicos relatados dos α_1-bloqueadores são pouco frequentes e leves. Incluem tontura, palpitações, cefaleia e fadiga. Alguns pacientes apresentam um teste positivo para o fator antinuclear sérico durante a terapia com prazosina; todavia, esse achado tem sido associado a sintomas reumáticos. Os α_1-bloqueadores não afetam adversamente os perfis dos lipídeos plasmáticos e até mesmo podem ter efeitos benéficos sobre eles; todavia, essa ação não demonstrou qualquer benefício nos resultados clínicos.

OUTROS AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES α-ADRENÉRGICOS

Os agentes não seletivos, **fentolamina** e **fenoxibenzamina**, são úteis no diagnóstico e no tratamento do feocromocitoma, bem como em outras situações clínicas associadas a uma liberação exagerada de catecolaminas (p. ex., a fentolamina pode ser combinada com um β-bloqueador no tratamento da síndrome de abstinência da clonidina, descrita anteriormente). Sua farmacologia é descrita no Capítulo 10.

VASODILATADORES

Mecanismo e locais de ação

Essa classe de fármacos compreende os vasodilatadores orais, hidralazina e minoxidil, que são utilizados na terapia ambulatorial de longo prazo da hipertensão; os vasodilatadores parenterais, nitroprusseto, diazóxido e fenoldopam, usados no tratamento de emergências hipertensivas; os bloqueadores dos canais de cálcio, que são utilizados em ambas as circunstâncias; e os nitratos, administrados principalmente na angina (Tabela 11-3).

O Capítulo 12 fornece uma descrição adicional dos vasodilatadores. Todos os vasodilatadores úteis na hipertensão relaxam a musculatura lisa das arteríolas, diminuindo, assim, a resistência vascular sistêmica. O nitroprusseto de sódio e os

booksmedicos.org

TABELA 11-3 Mecanismos de ação dos vasodilatadores

Mecanismo	Exemplos
Liberação de óxido nítrico a partir de fármaco ou do endotélio	Nitroprusseto, hidralazina, nitratos,[1] histamina, acetilcolina
Redução do influxo de cálcio	Verapamil, diltiazem, nifedipino[1]
Hiperpolarização da membrana do músculo liso por meio da abertura de canais de potássio	Minoxidil, diazóxido
Ativação dos receptores de dopamina	Fenoldopam

[1] Ver Capítulo 12.

nitratos também relaxam as veias. A diminuição da resistência arterial e da pressão arterial média desencadeia respostas compensatórias, mediadas por barorreceptores e pelo sistema nervoso simpático (Figura 11-4), bem como pela renina, angiotensina e aldosterona. Como os reflexos simpáticos estão intactos, a terapia com vasodilatadores não provoca hipotensão ortostática nem disfunção sexual.

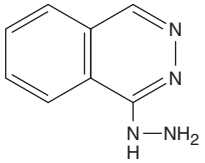
Os vasodilatadores atuam melhor em combinação com outros fármacos anti-hipertensivos que se opõem às respostas cardiovasculares compensatórias. (Ver Quadro "Hipertensão resistente e polifarmácia").

HIDRALAZINA

A hidralazina, um derivado da hidrazina, dilata as arteríolas, mas não as veias. Está disponível há muitos anos, embora, a princípio, se tenha acreditado que não era particularmente efetiva, devido ao rápido desenvolvimento de taquifilaxia a seus efeitos anti-hipertensivos. Hoje, os benefícios da terapia combinada já são reconhecidos, e a hidralazina pode ser usada de modo mais efetivo, sobretudo no tratamento de hipertensão grave. A combinação de hidralazina com nitratos mostra-se efetiva contra a insuficiência cardíaca e deve ser considerada nos casos de pacientes hipertensos que apresentam essa insuficiência, particularmente negros.

Farmacocinética e dosagem

A hidralazina é bem absorvida e rapidamente metabolizada pelo fígado durante a sua primeira passagem, de modo que a biodisponibilidade é baixa (25%, em média) e variável entre indivíduos. É metabolizada, em parte, por acetilação, em taxa que parece apresentar distribuição bimodal na população (ver Capítulo 4). Em consequência, os acetiladores rápidos apresentam maior metabolismo de primeira passagem, níveis sanguíneos mais baixos e menos benefício anti-hipertensivo com determinada dose de hidralazina do que os acetiladores lentos. A meia-vida da hidralazina varia de 1,5 a 3 horas, porém os efeitos vasculares persistem por mais tempo do que as concentrações sanguíneas, possivelmente devido à intensa ligação ao tecido vascular.



Hidralazina

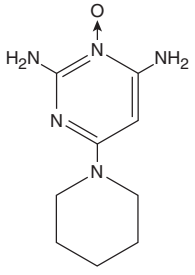
A dose habitual varia de 40 a 200 mg/dia. A dose mais alta foi escolhida como aquela em que existe uma pequena possibilidade de desenvolvimento de síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, descrita na próxima seção. Entretanto, doses mais altas resultam em maior vasodilatação e podem ser prescritas, se necessário. A administração do fármaco duas ou três vezes ao dia proporciona um controle uniforme da pressão arterial.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da hidralazina consistem em cefaleia, náuseas, anorexia, palpitações, sudorese e rubor. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, taquicardia reflexa e estimulação simpática, pode haver angina ou arritmias isquêmicas. Com doses de 400 mg/dia ou mais, observa-se uma incidência de 10 a 20% – principalmente em indivíduos que acetilam lentamente o fármaco – de uma síndrome caracterizada por artralgia, mialgia, erupções cutâneas e febre, que se assemelha ao lúpus eritematoso. A síndrome não está associada a lesão renal e é revertida com a suspensão da hidralazina. A neuropatia periférica e a febre medicamentosa constituem outros efeitos colaterais graves, porém incomuns.

MINOXIDIL

O minoxidil é um vasodilatador muito eficaz e ativo por via oral. O efeito resulta da abertura dos canais de potássio nas membranas musculares lisas pelo sulfato de minoxidil, o metabólito ativo. O aumento da permeabilidade ao potássio estabiliza a membrana em seu potencial de repouso e torna menos provável a contração. À semelhança da hidralazina, o minoxidil dilata as arteríolas, mas não as veias. Em virtude de seu maior efeito anti-hipertensivo potencial, o minoxidil deve substituir a hidralazina nos casos em que ela, quando administrada em doses máximas, não é efetiva, ou nos pacientes com insuficiência renal e hipertensão grave que não respondem de modo satisfatório à hidralazina.



Minoxidil

Farmacocinética e dosagem

Os parâmetros farmacocinéticos do minoxidil estão relacionados na Tabela 11-2. Ainda mais do que a hidralazina, o uso do minoxidil está associado à estimulação simpática reflexa e à retenção de sódio e de líquido. O minoxidil deve ser utilizado em combinação com um β-bloqueador e com um diurético de alça.

Toxicidade

Observa-se a ocorrência de taquicardia, palpitações, angina e edema quando são administradas doses inadequadas de β-bloqueadores e diuréticos. A cefaleia, a sudorese e a hipertricose (esta última particularmente incômoda nas mulheres) são relativamente comuns. O minoxidil ilustra como a toxicidade

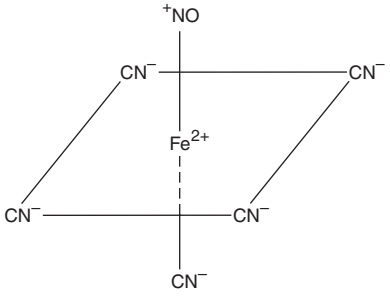
booksmedicos.org

em uma pessoa pode transformar-se em terapia para outra pessoa. O minoxidil tópico é usado como estimulante do crescimento capilar para a correção da calvície.

NITROPRUSSETO DE SÓDIO

O nitroprusseto de sódio é um poderoso vasodilatador administrado por via parenteral, utilizado no tratamento de emergências hipertensivas, bem como na insuficiência cardíaca grave. O nitroprusseto dilata os vasos tanto arteriais como venosos, com consequente redução da resistência vascular periférica e do retorno venoso. A ação ocorre em consequência da ativação da guanililciclase, por meio da liberação de óxido nítrico, ou por estimulação direta da enzima. Em consequência, ocorre aumento do GMPc intracelular, relaxando o músculo liso vascular (ver Figura 12-2).

Na ausência de insuficiência cardíaca, a pressão arterial diminui, devido à redução da resistência vascular, ao passo que o débito cardíaco não é alterado ou diminui ligeiramente. Em pacientes com insuficiência cardíaca e baixo débito cardíaco, o aumento do débito com frequência resulta da redução pós-carga.



Nitroprusseto

Farmacocinética e dosagem

O nitroprusseto é um complexo de ferro, grupos cianeto e componente nitroso. É rapidamente metabolizado por meio de sua captação nos eritrócitos, com liberação de óxido nítrico e cianeto. Por sua vez, o cianeto é metabolizado pela enzima mitocondrial, a rodanase, na presença de doador de enxofre, em tiocianato menos tóxico. O tiocianato distribui-se no líquido extracelular e é lentamente eliminado pelo rim.

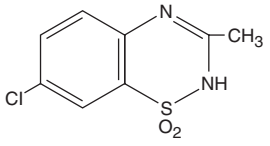
O nitroprusseto reduz rapidamente a pressão arterial, porém seus efeitos desaparecem em 1 a 10 minutos após a suspensão do fármaco. É administrado por infusão intravenosa. O nitroprusseto de sódio em solução aquosa é sensível à luz; por conseguinte, precisa ser preparado logo antes de cada administração e coberto por papel de alumínio opaco. As soluções de infusão devem ser mudadas depois de várias horas. Geralmente, a dose começa em 0,5 mcg/kg/min, podendo ser aumentada até 10 mcg/kg/min, se necessário, para o controle da pressão arterial. Velocidades maiores de infusão, se forem mantidas por mais de uma hora, podem resultar em efeitos tóxicos. Em virtude de sua eficácia e do rápido início de seu efeito, o nitroprusseto deve ser administrado por bomba de infusão, em monitoração contínua da pressão arterial por meio de registro intra-arterial.

Toxicidade

Além da redução excessiva da pressão arterial, a toxicidade mais grave do nitroprusseto está relacionada com o acúmulo de cianeto; foi constatada a ocorrência de acidose metabólica, arritmias, hipotensão excessiva e morte. Em alguns casos, a ocorrência de efeitos tóxicos após doses relativamente baixas de nitroprusseto sugeriu um defeito no metabolismo do cianeto. A administração de tiossulfato de sódio como doador de enxofre facilita o metabolismo de cianeto. A hidroxocobalamina combina-se com o cianeto, formando cianocobalamina atóxica. Ambos têm sido indicados para profilaxia ou para tratamento da intoxicação por cianeto durante a infusão de nitroprusseto. Pode haver acúmulo de tiocianato durante a administração prolongada, habitualmente por vários dias ou mais, sobretudo em pacientes com insuficiência renal que não excretam o tiocianato em uma taxa normal. A toxicidade do tiocianato manifesta-se na forma de fraqueza, desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões, sendo o diagnóstico confirmado pelo achado de concentrações séricas superiores a 10 mg/dL. Raramente, ocorre hipotireoidismo tardio, devido à inibição da captação de iodeto pela tireoide causada pelo tiocianato. Foi também relatada a ocorrência de metemoglobinemia durante a infusão de nitroprusseto.

DIAZÓXIDO

O diazóxido é um dilatador arteriolar efetivo e de ação relativamente longa, administrado por via parenteral, usado, em certas ocasiões, no tratamento de emergências hipertensivas. A diminuição de seu uso sugere que pode ser suspenso. A injeção de diazóxido resulta em rápida queda da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial média. Estudos sobre o seu mecanismo sugerem que o diazóxido impede a contração do músculo liso vascular ao abrir os canais de potássio e ao estabilizar o potencial de membrana em repouso.



Diazóxido

Farmacocinética e dosagem

O diazóxido assemelha-se quimicamente aos diuréticos tiazídicos, porém não tem nenhuma atividade diurética. Liga-se extensamente à albumina sérica e ao tecido vascular. O diazóxido é parcialmente metabolizado; suas vias metabólicas não estão bem caracterizadas. O restante é excretado de modo inalterado. Apresenta meia-vida de cerca de 24 horas, porém a relação entre a concentração sanguínea e a ação hipotensora não está bem estabelecida. O efeito de redução da pressão arterial após sua injeção rápida está estabelecido em 5 minutos e persiste por 4 a 12 horas.

Quando o diazóxido foi inicialmente comercializado, recomendou-se uma dose de 300 mg por injeção rápida. Entretanto, parece possível evitar a ocorrência de hipotensão excessiva iniciando-se com doses menores (50 a 150 mg). Se necessário, doses de 150 mg podem ser repetidas a cada 5 a 15 minutos, até se obter uma redução satisfatória da pressão arterial. Quase todos os pacientes respondem a uma quantidade máxima de três ou quatro doses. Como alternativa, o diazóxido pode ser administrado por infusão intravenosa em taxas de 15 a 30 mg/min. Devido à ligação diminuída às proteínas, ocorre hipotensão após doses mais baixas em indivíduos com insuficiência renal crônica, e devem-se administrar doses menores a esses pacientes. Os efeitos hipotensores do diazóxido também são maiores quando os pacientes são previamente tratados com β-bloqueadores para evitar a taquicardia reflexa e o aumento associado do débito cardíaco.

booksmedicos.org

Toxicidade

O efeito tóxico mais significativo do diazóxido tem sido a hipotensão excessiva, em consequência da recomendação do uso de uma dose fixa de 300 mg em todo os pacientes. Essa hipotensão tem produzido AVE e infarto do miocárdio. A resposta simpática reflexa pode provocar angina, evidências eletrocardiográficas de isquemia e insuficiência cardíaca em pacientes com cardiopatia isquêmica, de modo que o diazóxido deve ser evitado nessa situação.

O diazóxido inibe a liberação de insulina do pâncreas (provavelmente pela abertura dos canais de potássio na membrana das células β) e é utilizado no tratamento da hipoglicemia secundária ao insulinoma. Em certas ocasiões, o uso do fármaco é complicado por hiperglicemia, particularmente em indivíduos com insuficiência renal.

Ao contrário dos diuréticos tiazídicos estruturalmente relacionados, o diazóxido provoca *retenção* renal de sal e de água. Entretanto, isso raramente representa um problema, visto que o fármaco é apenas utilizado por curtos períodos de tempo.

FENOLDOPAM

O fenoldopam é um dilatador arteriolar periférico, usado em emergências hipertensivas e na hipertensão pós-operatória. Atua principalmente como agonista dos receptores D_1 dopamínicos, resultando em dilatação das artérias periféricas e em natriurese. O produto comercial consiste em uma mistura racêmica, cuja atividade farmacológica é mediada pelo isômero *(R)*.

O fenoldopam é rapidamente metabolizado, principalmente por conjugação. Apresenta meia-vida de 10 minutos. O fármaco é administrado por infusão intravenosa contínua. O fenoldopam é iniciado em baixa dose (0,1 mcg/kg/min), então titulada para cima a cada 15 a 20 minutos, até alcançar uma dose máxima de 1,6 mcg/kg/min ou até a obtenção da redução desejada da pressão arterial.

À semelhança de outros vasodilatadores diretos, os principais efeitos tóxicos consistem em taquicardia reflexa, cefaleia e rubor. O fenoldopam também aumenta a pressão intraocular e deve ser evitado em pacientes com glaucoma.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Além de seus efeitos antianginosos (ver Capítulo 12) e antiarrítmicos (ver Capítulo 14), os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a resistência periférica e a pressão arterial. O mecanismo de ação na hipertensão (e, em parte, na angina) consiste na inibição do influxo de cálcio nas células musculares lisas arteriais.

O **verapamil**, o **diltiazem** e a família da **di-hidropiridina** (**anlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino** e **nisoldipino**) são todos igualmente efetivos na redução da pressão arterial, e muitas formulações já estão aprovadas para uso nos Estados Unidos. O **clevidipino** é um membro mais recente desse grupo, formulado exclusivamente para uso intravenoso.

As diferenças hemodinâmicas entre os bloqueadores dos canais de cálcio podem influenciar a escolha de determinado fármaco. O nifedipino e outros agentes di-hidropiridínicos são mais seletivos como vasodilatadores e exercem menos efeito depressor cardíaco do que o verapamil e o diltiazem. A ativação simpática reflexa com taquicardia discreta mantém ou aumenta o débito cardíaco na maioria dos pacientes em uso de di-hidropiridinas. O verapamil é o que apresenta maior efeito depressor sobre o coração, podendo diminuir tanto a frequência cardíaca como o débito cardíaco. O diltiazem tem ações intermediárias. A farmacologia e a toxicidade desses fármacos são discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 12. As doses de bloqueadores dos canais de cálcio utilizadas no tratamento da hipertensão assemelham-se àquelas recomendadas para tratamento da angina. Alguns estudos epidemiológicos relataram um aumento no risco de infarto do miocárdio ou da mortalidade de pacientes em uso de nifedipino de ação curta para tratamento da hipertensão. Por conseguinte, recomenda-se que as di-hidropiridinas orais de ação curta não sejam usadas no tratamento de hipertensão. Os bloqueadores dos canais de cálcio de liberação retardada, ou aqueles com meias-vidas longas, proporcionam um controle mais uniforme da pressão arterial e são mais apropriados para o tratamento da hipertensão crônica. O nicardipino e o clevidipino por via intravenosa estão disponíveis para o tratamento da hipertensão quando a terapia oral não é possível; o verapamil e o diltiazem por via parenteral também são utilizados para a mesma indicação. Geralmente, o nicardipino é administrado em infusão, à taxa de 2 a 15 mg/hora. O clevidipino é administrado como infusão em uma dose inicial de 1 a 2 mg/hora, progredindo para 4 a 6 mg/hora. Apresenta rápido início de ação e tem sido utilizado para a hipertensão aguda que ocorre durante a cirurgia. O nifedipino oral de ação curta tem sido usado no tratamento de emergência da hipertensão grave.

INIBIDORES DA ANGIOTENSINA

A renina, a angiotensina e a aldosterona desempenham uma importante função, pelo menos em alguns indivíduos com hipertensão essencial. Cerca de 20% dos pacientes com hipertensão essencial apresentam uma atividade da renina plasmática inapropriadamente baixa, ao passo que 20% exibem uma atividade inapropriadamente alta. A pressão arterial de pacientes hipertensos com renina elevada responde de modo satisfatório a fármacos que interferem no sistema, sustentando a função do excesso de renina e angiotensina nessa população.

Mecanismo e locais de ação

A liberação de renina pelo córtex renal é estimulada pela redução da pressão arterial renal, estimulação renal simpática e diminuição do aporte de sódio ou aumento da concentração de sódio no túbulo renal distal (ver Capítulo 17). A renina atua sobre o angiotensinogênio, clivando o dacapeptídeo precursor inativo, a angiotensina I. Em seguida, a angiotensina I é convertida, primariamente pela ECA endotelial, ao octapeptídeo vasoconstritor arterial angiotensina II (Figura 11-5), que, por sua vez, é convertido à angiotensina III na glândula suprarrenal. A angiotensina II possui atividade vasoconstritora e de retenção de sódio. Tanto a angiotensina II como a angiotensina III estimulam a liberação de aldosterona. A angiotensina pode contribuir para a manutenção de uma resistência vascular elevada nos estados hipertensivos associados à grande atividade da renina plasmática, como estenose da artéria renal, alguns tipos de doença renal intrínseca e hipertensão maligna, bem como na hipertensão essencial, após tratamento com restrição de sódio, diuréticos ou vasodilatadores. Todavia, até mesmo nos estados hipertensivos com baixos níveis de renina, esses fármacos podem reduzir a pressão arterial (ver adiante).

booksmedicos.org

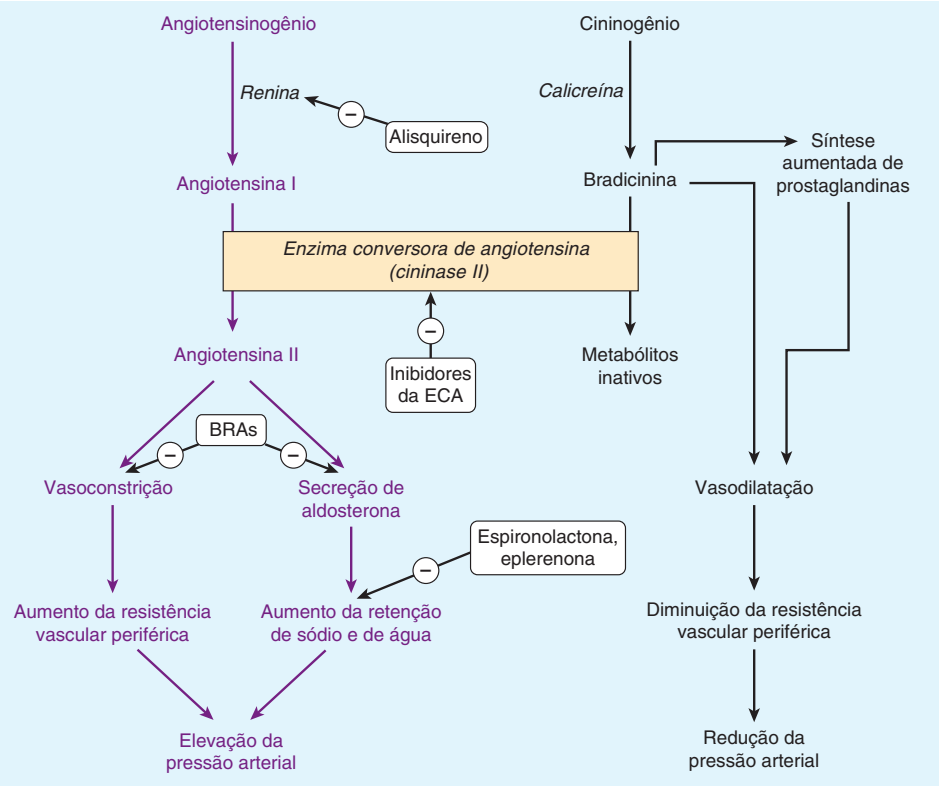


FIGURA 11-5 Locais de ação dos fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona. ECA, enzima conversora de angiotensina; BRAs, bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

Existe um sistema paralelo para a produção de angiotensina em vários outros tecidos (p. ex., coração), que pode ser responsável por alterações tróficas, como hipertrofia cardíaca. A enzima conversora envolvida na síntese tecidual de angiotensina II também é inibida pelos inibidores da ECA.

Três classes de fármacos atuam de modo específico sobre o sistema de renina-angiotensina: os inibidores da ECA; os inibidores competitivos da angiotensina em seus receptores, incluindo losartana e outros antagonistas não peptídicos; e o alisquireno, um antagonista da renina ativo por via oral (ver Capítulo 17). Um quarto grupo de fármacos, os inibidores do receptor da aldosterona (p. ex., espironolactona, eplerenona), é discutido com os diuréticos. Além disso, os β-bloqueadores, conforme assinalado anteriormente, podem reduzir a secreção de renina.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)

O **captopril** e outros fármacos dessa classe inibem a enzima conversora, a peptidildipeptidase, que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II e (com a designação de cininase plasmática) inativa a bradicinina, um potente vasodilatador, que atua, pelo menos em parte, estimulando a liberação de óxido nítrico e de prostaciclina. A atividade vasopressora do captopril resulta de uma ação inibitória sobre o sistema renina-angiotensina e de uma ação estimulante sobre o sistema calicreína-cinina (Figura 11-5). Esse último mecanismo foi demonstrado ao se verificar que um antagonista do receptor de bradicinina, o **icatibanto** (ver Capítulo 17), atenua o efeito de redução da pressão arterial do captopril.

O **enalapril** é um profármaco oral, convertido por hidrólise em inibidor da enzima conversora, o enalaprilate, cujos efeitos assemelham-se aos do captopril. O próprio enalaprilate só está disponível para uso intravenoso, principalmente para emergências hipertensivas. O lisinopril é um derivado lisínico do enaprilate. O **benazepril**, o **fosinopril**, o **moexipril**, o **perindopril**, o **quinapril**, o **ramipril** e o **trandolapril** são outros membros da classe de ação longa. Todos são profármacos, como o enalapril, convertidos em agentes ativos por hidrólise, sobretudo no fígado.

Os inibidores da angiotensina II reduzem a pressão arterial principalmente ao diminuir a resistência vascular periférica. Não ocorre alteração significativa do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Ao contrário dos vasodilatadores diretos, esses agentes não resultam em ativação simpática reflexa e podem ser utilizados com segurança em indivíduos portadores de cardiopatia isquêmica. A ausência de taquicardia reflexa pode decorrer do reajuste para baixo dos barorreceptores ou do aumento da atividade parassimpática.

Embora os inibidores da enzima conversora sejam mais efetivos em condições associadas à atividade elevada da renina plasmática, não existe uma boa correlação nos indivíduos entre a atividade da renina plasmática e a resposta anti-hipertensiva. Por conseguinte, a determinação da renina é desnecessária.

Os inibidores da ECA desempenham uma função particularmente útil no tratamento de pacientes com doença renal crônica, visto que diminuem a proteinúria e estabilizam a função renal (mesmo na ausência de redução da pressão arterial). Esse efeito é bastante valioso no caso de portadores de diabetes e, hoje, os fármacos são recomendados a esses pacientes, mesmo

booksmedicos.org

na ausência de hipertensão. Os benefícios provavelmente resultam da melhora da hemodinâmica intrarrenal, com diminuição da resistência das arteríolas eferentes glomerulares e consequente redução da pressão capilar intraglomerular. Os inibidores da ECA também demonstraram extrema utilidade no tratamento da insuficiência cardíaca e após infarto do miocárdio, e há evidências recentes de que os inibidores da ECA reduzem a incidência de diabetes em pacientes com alto risco cardiovascular (ver Capítulo 13).

Farmacocinética e dosagem

Os parâmetros farmacocinéticos e as recomendações posológicas do captopril são apresentados na Tabela 11-2. As concentrações máximas de enalaprilate, o metabólito ativo do enalapril, são observadas em 3 a 4 horas após a administração do enalapril. A meia-vida do enalaprilate é de cerca de 11 horas. As doses típicas de enalapril são de 10 a 20 mg, uma ou duas vezes ao dia. O lisinopril tem uma meia-vida de 12 horas. Doses de 10 a 80 mg, uma vez ao dia, são efetivas na maioria dos pacientes. Todos os inibidores da ECA, à exceção do fosinopril e moexipril, são eliminados primariamente pelos rins; é necessário reduzir as doses desses fármacos em pacientes com insuficiência renal.

Toxicidade

Pode ocorrer hipotensão grave após a administração inicial de doses de qualquer inibidor da ECA a pacientes com hipovolemia, em decorrência de diuréticos, restrição de sal ou perda de líquido gastrintestinal. Outros efeitos colaterais comuns a todos os inibidores da ECA incluem insuficiência renal aguda (particularmente em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou da artéria renal de um rim solitário), hiperpotassemia, tosse seca, algumas vezes acompanhada de sibilos, e angioedema. A hiperpotassemia tende a ocorrer em pacientes com insuficiência renal ou diabetes. A bradicinina e a substância P parecem ser responsáveis pela tosse e pelo angioedema observados com a inibição da ECA.

Os inibidores da ECA estão contraindicados durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez, devido ao risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal, algumas vezes associadas a malformações ou morte do feto. Evidências recentes também implicam a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre ao aumento do risco teratogênico. O captopril, particularmente quando administrado em altas doses a pacientes com insuficiência renal, pode causar neutropenia ou proteinúria. Os efeitos tóxicos de menor gravidade geralmente observados consistem em alteração do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa, que podem ocorrer em até 10% dos pacientes.

As interações medicamentosas importantes incluem aquelas com suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, que podem resultar em hiperpotassemia. Os anti-inflamatórios não esteroides podem comprometer os efeitos hipotensores dos inibidores da ECA ao bloquear a vasodilatação mediada pela bradicinina, que, pelo menos em parte, é mediada pelas prostaglandinas.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

A **losartana** e a **valsartana** foram os primeiros bloqueadores comercializados do receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1). Há também a **candesartana**, **eprosartana**, **irbesartana**, **telmisartana** e **olmesartana**. Esses fármacos não exercem nenhum efeito sobre o metabolismo da bradicinina e, portanto, são bloqueadores mais seletivos dos efeitos da angiotensina do que os inibidores da ECA. Além disso, têm o potencial de exercer uma inibição mais completa da ação da angiotensina, em comparação com os inibidores da ECA, visto que existem outras enzimas, além da ECA, capazes de gerar angiotensina II. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina proporcionam benefícios semelhantes àqueles dos inibidores da ECA em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Os parâmetros farmacocinéticos da losartana estão relacionados na Tabela 11-2. Os efeitos colaterais assemelham-se àqueles descritos sobre os inibidores da ECA, incluindo o risco de uso durante a gravidez. Podem ocorrer tosse e angioedema, embora sejam incomuns. Os bloqueadores dos receptores de angiotensina são mais comumente usados em pacientes que tiveram reações adversas aos inibidores da ECA. As combinações de inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina ou alisquireno, que já foram consideradas úteis para uma inibição mais completa do sistema renina-angiotensina, não são recomendadas, devido a sua toxicidade demonstrada em ensaios clínicos recentes.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A hipertensão representa um problema singular na terapêutica. Em geral, trata-se de uma doença vitalícia, que provoca poucos sintomas até alcançar um estágio avançado. Para o tratamento efetivo, é necessário o consumo diário de medicamentos, por vezes de alto custo e com efeitos colaterais. Assim, o médico deve estabelecer com certeza se a hipertensão é persistente e exige tratamento, e também precisa excluir as causas secundárias de hipertensão que poderiam ser tratadas por meio de procedimentos cirúrgicos definitivos. A persistência da hipertensão, particularmente em indivíduos com leve elevação da pressão arterial, deve ser estabelecida pelo achado de pressão arterial elevada em pelo menos três consultas diferentes. A monitoração ambulatorial da pressão arterial pode constituir o melhor preditor de risco e, portanto, da necessidade de tratamento na hipertensão leve, e a sua recomendação na avaliação inicial de todos os pacientes está nas diretrizes de alguns países. A hipertensão sistólica isolada e a hipertensão em indivíduos idosos também se beneficiam da terapia.

Uma vez estabelecida a presença de hipertensão, deve-se considerar a questão da necessidade ou não de tratamento, bem como da escolha dos fármacos a serem usados. O nível de pressão arterial, a idade do paciente, a gravidade da lesão orgânica (quando presente), em consequência da pressão arterial elevada e a presença de fatores de risco cardiovasculares devem ser todos considerados. A avaliação da função renal e a presença de proteinúria são úteis na seleção dos agentes anti-hipertensivos. Os limiares e as metas de tratamento são descritos na Tabela 11-1. Nesse estágio, o paciente precisa ser orientado quanto à natureza da hipertensão e à importância do tratamento, de modo que tome uma decisão a respeito da terapia.

Tomada a decisão de tratar o problema, deve-se elaborar um esquema terapêutico. A seleção dos fármacos é determinada pelo nível de pressão arterial, pela presença e gravidade de lesão de órgãos terminal e de outras doenças. A pressão arterial elevada e grave com complicações que comportam risco de vida

booksmedicos.org

exige um tratamento mais rápido, com fármacos mais eficazes. Entretanto, a maioria dos pacientes com hipertensão essencial apresenta pressão arterial elevada durante meses ou anos, e é mais apropriado iniciar a terapia de modo gradual.

É essencial instruir o paciente sobre a história natural de hipertensão e sobre a importância da adesão ao tratamento, bem como sobre os efeitos colaterais potenciais dos fármacos. A obesidade deve ser tratada, e os fármacos que elevam a pressão arterial (descongestionantes simpatomiméticos, anti-inflamatórios não esteroides, contraceptivos orais e alguns fitoterápicos) devem ser eliminados se possível. As consultas de acompanhamento devem ser frequentes o suficiente para convencer o paciente de que o médico considera a doença grave. A cada consulta de acompanhamento, deve-se reforçar a importância do tratamento e estimular o paciente a fazer perguntas a respeito das doses ou dos efeitos colaterais dos medicamentos. Outros fatores que melhoram a adesão ao tratamento consistem em simplificação dos esquemas posológicos e monitoramento da pressão arterial pelo paciente em casa.

TERAPIA AMBULATORIAL DA HIPERTENSÃO

A etapa inicial no tratamento da hipertensão pode não ser farmacológica. Conforme discutido, a restrição de sódio talvez não seja um tratamento efetivo para muitos pacientes com hipertensão leve. A dieta norte-americana média contém cerca de 200 mEq de sódio por dia. No tratamento da hipertensão, o consumo diário de 70 a 100 mEq de sódio é razoável, quantidade que pode ser mantida se os alimentos não forem salgados durante ou após o seu preparo e se a ingestão de alimentos processados que contêm grandes quantidades de sódio for evitada. O consumo de uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos derivados do leite com baixo teor de gordura, com conteúdo reduzido de gordura saturada e total, e o consumo moderado de álcool (sem ultrapassar duas doses por dia) também reduzem a pressão arterial.

Constatou-se que a redução de peso, mesmo sem restrição de sódio, normaliza a pressão arterial em até 75% dos pacientes acima do peso normal com hipertensão leve a moderada. Em alguns estudos, verificou-se que a prática regular de exercício físico reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos.

Para o tratamento farmacológico da hipertensão leve, a pressão arterial pode ser normalizada em muitos pacientes com um único fármaco. A maioria dos pacientes com hipertensão necessita de dois ou mais medicamentos hipertensivos (ver o Quadro "Hipertensão resistente e polifarmácia"). Foi constatado que os diuréticos tiazídicos, os β-bloqueadores, os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores de angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem as complicações da hipertensão e podem ser usados como terapia farmacológica inicial. Tem havido preocupação quanto à possibilidade de que os diuréticos, ao afetarem adversamente o perfil dos lipídeos séricos ou ao comprometerem a tolerância à glicose, contribuam para o risco de coronariopatia, anulando, assim, o benefício da redução da pressão arterial. Entretanto, um recente estudo clínico de grande porte, comparando diferentes classes de agentes anti-hipertensivos na terapia inicial, constatou que a clortalidona (um diurético tiazídico) foi tão efetiva quanto outros agentes na redução da morte por doença arterial coronariana e infarto do miocárdio não fatal, sendo superior ao anlodipino na prevenção da insuficiência cardíaca e também ao lisinopril na prevenção do AVE. Os β-bloqueadores são menos efetivos na redução dos eventos cardiovasculares e atualmente não são recomendados como tratamento de primeira linha para a hipertensão não complicada.

A presença de doença concomitante deve influenciar a escolha dos fármacos anti-hipertensivos, pois é possível tratar duas doenças com o uso de um único fármaco. Por exemplo, os fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina são particularmente úteis para pacientes portadores de diabetes ou que apresentam doença renal crônica com proteinúria. Os β-bloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio mostram-se úteis em pacientes que também apresentam angina; os diuréticos, os inibidores da ECA, os bloqueadores do receptor de angiotensina, os β-bloqueadores ou a hidralazina combinada com nitratos, em pacientes que também apresentam insuficiência cardíaca; os α_1-bloqueadores, em homens com hiperplasia prostática benigna. A etnia também pode afetar a escolha dos fármacos: os negros respondem melhor, em média, aos diuréticos e aos bloqueadores dos canais de cálcio do que aos β-bloqueadores e inibidores da ECA. Os chineses são mais sensíveis aos efeitos dos β-bloqueadores e podem exigir doses mais baixas.

Quando um único fármaco não consegue controlar adequadamente a pressão arterial, fármacos com diferentes locais de ação são associados para reduzir efetivamente a pressão arterial e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos tóxicos ("cuidados por etapas"). Se houver necessidade de três fármacos, a associação de um diurético, um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor de angiotensina e um bloqueador dos canais de cálcio é frequentemente efetiva. Se houver necessidade de um quarto fármaco, deve-se considerar um agente simpaticoplégico, como um β-bloqueador ou clonidina. Nos Estados Unidos, dispõe-se de associações de fármacos em doses fixas contendo um β-bloqueador, um inibidor da ECA ou um bloqueador dos receptores de angiotensina, mais um tiazídico, e um bloqueador dos canais de cálcio mais um inibidor da ECA. As associações em doses fixas têm o inconveniente de não possibilitar a titulação das doses de cada fármaco, porém apresentam a vantagem de um menor número de comprimidos a tomar, melhorando potencialmente a adesão do paciente ao tratamento.

A avaliação da pressão arterial durante as consultas deve incluir a medida da pressão em decúbito, na posição sentada e na posição ortostática. Deve-se procurar normalizar a pressão arterial na postura ou no nível de atividades habituais para o paciente. O estudo Hypertension Optimal Treatment sugere que o alvo final ideal da pressão arterial deve ser de 138/83 mmHg. A redução da pressão arterial abaixo desse nível não produz nenhum benefício adicional. A hipertensão sistólica (> 150 mmHg na presença de pressão arterial diastólica normal) constitui um forte fator de risco cardiovascular em indivíduos com mais de 60 anos e deve ser tratada. Avanços recentes no tratamento ambulatorial incluem telemonitoramento domiciliar da pressão arterial com manejo do caso por um farmacêutico, o que demonstrou melhorar o controle da pressão arterial.

Além da não adesão à medicação, as causas de ausência de resposta à terapia farmacológica incluem aporte excessivo de sódio e terapia diurética inadequada com volume sanguíneo excessivo e fármacos e substâncias, como antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não esteroides, simpatomiméticos de venda livre, uso abusivo de estimulantes (anfetamina ou cocaína) ou doses excessivas de cafeína e de contraceptivos orais, que podem interferir nas ações de alguns fármacos anti-hipertensivos ou elevar diretamente a pressão arterial.

booksmedicos.org

MANEJO DAS EMERGÊNCIAS HIPERTENSIVAS

Apesar do grande número de pacientes com hipertensão crônica, as emergências hipertensivas são relativamente raras. Entretanto, a elevação pronunciada ou súbita da pressão arterial pode constituir uma séria ameaça à vida, e indica-se o controle imediato da pressão arterial. Com mais frequência ocorrem emergências hipertensivas em pacientes cuja hipertensão é grave e inadequadamente controlada, bem como naqueles que interrompem subitamente o uso da medicação anti-hipertensiva.

Apresentação clínica e fisiopatologia

As emergências hipertensivas incluem hipertensão associada à lesão vascular (denominada hipertensão maligna) e hipertensão associada a complicações hemodinâmicas, como insuficiência cardíaca, AVE ou aneurisma aórtico dissecante. O processo patológico subjacente na hipertensão maligna consiste em arteriopatia progressiva, com inflamação e necrose das arteríolas. Ocorrem lesões vasculares no rim, que libera renina. Por sua vez, a renina estimula a produção de angiotensina e aldosterona, o que aumenta ainda mais a pressão arterial.

A encefalopatia hipertensiva constitui uma manifestação clássica da hipertensão maligna. Suas manifestações clínicas consistem em cefaleia intensa, confusão mental e apreensão. É comum a ocorrência de visão turva, náuseas, vômitos e déficits neurológicos focais. Se não for tratada, a síndrome pode evoluir no decorrer de um período de 12 a 48 horas, com convulsões, torpor, coma e até mesmo morte.

Tratamento

O tratamento geral das emergências hipertensivas exige a monitoração do paciente em uma unidade de terapia intensiva, com registro contínuo da pressão arterial. O balanço hídrico precisa ser cuidadosamente monitorado, e o peso corporal, medido diariamente como um indicador do volume de líquido corporal total durante a terapia.

São utilizadas medicações anti-hipertensivas parenterais para baixar rapidamente a pressão arterial (em algumas horas); tão logo se obtenha um controle razoável da pressão arterial, deve-se passar para a terapia anti-hipertensiva oral, visto que isso possibilita um tratamento em longo prazo mais uniforme da hipertensão. Nas primeiras horas ou dias, o objetivo do tratamento não consiste em normalização completa da pressão arterial, visto que a hipertensão crônica está associada a alterações autorreguladoras no fluxo sanguíneo cerebral. Por conseguinte, a rápida normalização da pressão arterial pode levar à hipoperfusão e lesão cerebrais. Com efeito, a pressão arterial deve ser reduzida em cerca de 25%, mantendo-se a pressão diastólica não inferior a 100 ou 110 mmHg. Subsequentemente, a pressão arterial pode ser reduzida para níveis normais, utilizando-se medicações orais durante várias semanas. Os fármacos por via parenteral usados no tratamento das emergências hipertensivas incluem o nitroprusseto de sódio, a nitroglicerina, o labetalol, os bloqueadores dos canais de cálcio, o fenoldopam e a hidralazina. Com frequência, utiliza-se o esmolol para tratamento da hipertensão intra e pós-operatória. São administrados diuréticos, como a furosemida, para impedir a expansão do volume que ocorre durante a administração de vasodilatadores potentes.

RESUMO Fármacos usados na hipertensão

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
DIURÉTICOS				
• Tiazídicos: hidroclorotiazida clortalidona	Bloqueiam o transportador de Na/Cl no túbulo contorcido distal renal	Reduzem o volume sanguíneo e exercem efeitos vasculares pouco elucidados	Hipertensão, insuficiência cardíaca leve	
• Diuréticos de alça: furosemida	Bloqueiam o transportador de Na/K/2Cl na alça de Henle renal	Semelhantes aos tiazídicos • maior eficácia	Hipertensão grave, insuficiência cardíaca	Ver Capítulo 15
• Espironolactona, eplerenona	Bloqueiam o receptor de aldosterona no túbulo coletor renal	Aumentam a excreção de Na e diminuem a de K • redução na mortalidade da insuficiência cardíaca por mecanismo pouco compreendido	Aldosteronismo, insuficiência cardíaca, hipertensão	
SIMPATICOPLÉGICOS DE AÇÃO CENTRAL				
• Clonidina, metildopa	Ativam os receptores α_2-adrenérgicos	Reduzem a descarga simpática central • reduzem a liberação de norepinefrina das terminações nervosas noradrenérgicas	Hipertensão • a clonidina também é usada na abstinência de drogas de abuso	Orais • a clonidina também é apresentada em adesivo • *Toxicidade*: sedação • metildopa, anemia hemolítica
BLOQUEADORES DOS TERMINAIS NERVOSOS SIMPÁTICOS				
• Reserpina	Bloqueia o transportador vesicular de aminas nos nervos noradrenérgicos e provoca depleção das reservas de transmissores	Reduz todos os efeitos simpáticos, particularmente cardiovasculares e reduz a pressão arterial	Hipertensão, porém raramente usada	Orais • duração longa (dias) • *Toxicidade*: depressão psiquiátrica, distúrbios gastrintestinais
• Guanetidina	Interfere na liberação de aminas e substitui a norepinefrina nas vesículas	Iguais aos da reserpina	Iguais aos da reserpina	Hipotensão ortostática grave • disfunção sexual

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
α-BLOQUEADORES				
• Prazosina • Terazosina • Doxazosina	Bloqueiam seletivamente os receptores α_1-adrenérgicos	Impedem a vasoconstrição simpática • reduzem o tônus do músculo liso simpático	Hipertensão • hiperplasia prostática benigna	Oral • *Toxicidade*: hipotensão ortostática
β-BLOQUEADORES				
• Metoprolol, outros • Carvedilol • Nebivolol	Bloqueiam os receptores β_1; o carvedilol também bloqueia os receptores α; o nebivolol também libera óxido nítrico	Impedem a estimulação cardíaca simpática • reduzem a secreção de renina	Hipertensão • insuficiência cardíaca • coronariopatia	Ver Capítulo 10
• *Propranolol: protótipo de β-bloqueador não seletivo* • *Metoprolol e atenolol: bloqueadores β_1-seletivos amplamente usados*				
VASODILATADORES				
• Verapamil • Diltiazem • Nifedipino, anlodipino, outras di-hidropiridinas • Hidralazina • Minoxidil	Bloqueio não seletivo dos canais de cálcio do tipo L	Reduzem a frequência cardíaca e o débito cardíaco • diminuem a resistência vascular	Hipertensão, angina, arritmias	Ver Capítulo 12
	Bloqueiam os canais de cálcio vasculares > canais de cálcio cardíacos	Reduzem a resistência vascular	Hipertensão, angina	Ver Capítulo 12
	Provocam a liberação de óxido nítrico O metabólito abre os canais de K no músculo liso vascular	Vasodilatação • reduzem a resistência vascular • arteríolas mais sensíveis do que veias • taquicardia reflexa	Hipertensão • o minoxidil também é usado no tratamento da queda de cabelos	Oral • *Toxicidade*: angina, taquicardia • Hidralazina: síndrome semelhante ao lúpus • Minoxidil: hipertricose
AGENTES PARENTERAIS				
• Nitroprusseto • Fenoldopam • Diazóxido • Labetalol	Liberam óxido nítrico Ativam os receptores D_1 Abrem os canais de K α, β-bloqueador	Vasodilatação pronunciada	Emergências hipertensivas	Parenterais • curta duração • *Toxicidade:* hipotensão excessiva, choque
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)				
• Captopril, muitos outros	Inibem a enzima conversora de angiotensina	Reduzem os níveis de angiotensina II • diminuem a vasoconstrição e a secreção de aldosterona • aumentam a bradicinina	Hipertensão • insuficiência cardíaca, diabetes	Oral • *Toxicidade*: tosse, angiodema • hiperpotassemia • comprometimento renal • teratogênicos
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)				
• Losartana, muitos outros	Bloqueiam os receptores de angiotensina AT_1	Iguais aos dos inibidores da ECA, porém sem aumento da bradicinina	Hipertensão • insuficiência cardíaca	Oral • *Toxicidade*: igual à dos inibidores da ECA, porém com menos tosse
INIBIDOR DA RENINA				
• Alisquireno	Inibe a atividade enzimática da renina	Reduz a angiotensina I e II e a aldosterona	Hipertensão	Oral • *Toxicidade*: hiperpotassemia, comprometimento renal • teratógeno potencial

REFERÊNCIAS

Appel LJ et al: Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;363:918.

Arguedas JA et al: Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD004349.

Arguedas JA et al: Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008277.

Aronow WS et al: ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011;123:2434.

Bangalore S et al: Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:1062.

Calhoun DA et al: Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment: A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510.

Diao D et al: Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD006742.

Gu Q et al: Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation 2012;126:2105.

booksmedicos.org

Hajjar I et al: Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: The Cardiovascular Health Study. Circulation 2011;123:858.
Heran BS et al: Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD003823.
Jamerson K et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417.
James PA et al: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311:507.
Krause T et al: Management of hypertension: Summary of NICE guidance. BMJ 2011;343:d7873.
Krum H et al: Device-based antihypertensive therapy: Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. Circulation 2011;123:209.
Lv J et al: Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD004136.
Mancia G et al: 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1925.
Margolis KL et al: Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. JAMA 2013;310:46.
Marik PE et al: Hypertensive crises: Challenges and management. Chest 2007; 131:1949.
Mauer M et al: Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40.
Moser M et al: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006;355:385. Ram CV: Angiotensin receptor blockers: Current status and future prospects. Am J Med 2008;121:656.
Sacks FM et al: Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med 2010;362: 2102.
Sharma P et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD007751.
Thompson AM et al: Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: A metaanalysis. JAMA 2011;305:913.
Wang TJ et al: Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. Circulation 2005;112:1651.
Whelton PK et al: Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: Further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 2012;126:2880.
Wiysonge CS et al: Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002003.
Wiysonge CS et al: Beta-Blockers as initial therapy for hypertension. JAMA 2013;310:1851.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS
Acebutolol
Atenolol
Betaxolol
Bisoprolol
Carvedilol
Esmolol
Labetalol
Metoprolol
Nadolol
Nebivolol
Pembutolol
Pindolol
Propranolol
Timolol
FÁRMACOS SIMPATICOPLÉGICOS DE AÇÃO CENTRAL
Clonidina
Guanabenzo
Guanfacina
Metildopa
BLOQUEADORES DOS TERMINAIS NERVOSOS SIMPÁTICOS PÓS-GANGLIONARES
Guanadrel
Guanetidina
Reserpina

NOME GENÉRICO
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1-SELETIVOS
Doxazosina
Prazosina
Terazosina
AGENTES BLOQUEADORES GANGLIONARES
Mecamilamina*
VASODILATADORES USADOS NA HIPERTENSÃO
Diazóxido**
Fenoldopam
Hidralazina
Minoxidil
Tópico***
Nitroprusseto
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO
Anlodipino
Clevidipino
Diltiazem
Felodipino
Isradipino
Nicardipino
Nifedipino
Nisoldipino
Verapamil

NOME GENÉRICO
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
Benazepril
Captopril
Enalapril****
Fosinopril
Lisinopril
Moexipril
Perindopril
Quinapril
Ramipril
Trandolapril
BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA
Azilsartana
Candesartana
Eprosartana
Irbesartana
Losartana
Olmesartana
Telmisartana
Valsartana
INIBIDOR DA RENINA
Alisquireno

*Fármaco-órfão para síndrome de La Tourette.
**Por via oral no insulinoma.
***Para tratamento da calvície.
****Enalaprilate – para uso parenteral.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente tem hipertensão de estágio 1 de acordo com a classificação do JNC (ver Tabela 11-1). A primeira questão é determinar o grau de urgência do tratamento da hipertensão. Os fatores de risco cardiovasculares desse paciente incluem história familiar de coronariopatia precoce e níveis elevados de colesterol. Evidências de impacto de órgãos terminal incluem o aumento do ventrículo esquerdo no eletrocardiograma. A forte história familiar sugere que esse paciente tem hipertensão essencial. Entretanto, o paciente deve ser submetido aos testes de triagem habituais, incluindo função renal, função da tireoide e níveis séricos de eletrólitos. Deve-se considerar também a necessidade de ecocardiograma para determinar se o paciente apresenta hipertrofia ventricular esquerda secundária a cardiopatia valvar ou outra doença cardíaca estrutural em oposição à hipertensão.

O manejo inicial desse paciente pode ser comportamental, incluindo modificações dietéticas e exercício aeróbico. Entretanto, a maioria dos pacientes como esse necessita de medicação. Os diuréticos tiazídicos em baixas doses são baratos, têm relativamente poucos efeitos colaterais e mostram-se efetivos em muitos pacientes com hipertensão leve. Outros fármacos de primeira linha incluem inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio. Os β-bloqueadores poderiam ser considerados se o paciente tivesse coronariopatia ou hipertensão lábil. Deve-se prescrever um único agente, devendo-se reavaliar o paciente em um mês. Se houver necessidade de um segundo fármaco, um dos dois medicamentos deve ser um diurético tiazídico. Controlada a pressão arterial, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para reforçar a necessidade de adesão tanto às mudanças no estilo de vida como às medicações.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

12

Vasodilatadores e tratamento da angina de peito

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

ESTUDO DE CASO

Um paciente de 52 anos apresenta história de desconforto torácico de início recente durante prática vigorosa de corrida ou de natação. A dor é retroesternal com irradiação para a mandíbula, mas desaparece após 10 a 15 minutos de repouso. O paciente tem história de hiperlipidemia (colesterol total de 245 mg/dL e lipoproteína de baixa densidade [LDL] de 160 mg/dL um ano antes) e admite que não vinha seguindo a dieta recomendada. Seu pai sobreviveu a um "ataque cardíaco" aos 55 anos e seu tio morreu vítima de alguma doença cardíaca aos 60. Ao exame, a pressão arterial está em 145/90 mmHg e a frequência cardíaca em 80 bpm. Não há outros sinais físicos significativos e o eletrocardiograma é normal exceto por uma leve hipertrofia ventricular esquerda. Presumindo que o diagnóstico de angina de esforço estável está correto, qual seria o tratamento medicamentoso a ser iniciado?

A cardiopatia isquêmica é uma das doenças cardiovasculares mais comuns nos países desenvolvidos, e a angina de peito é o quadro mais comum que envolve isquemia tecidual para o qual há indicação do uso de vasodilatador. A denominação *angina de peito* denota dor torácica causada por acúmulo de metabolitos resultante de isquemia do miocárdio. Os nitratos orgânicos, por exemplo, a **nitroglicerina**, constituem a base da terapia para o alívio imediato da angina. Outro grupo de vasodilatadores, o dos **bloqueadores do canal de cálcio,** também é importante, principalmente para profilaxia, e os **β-bloqueadores,** que *não são* vasodilatores, também são úteis para profilaxia. Vários grupos de medicamentos mais modernos estão sendo pesquisados, inclusive os que alteram o metabolismo miocárdico e os inibidores seletivos da frequência cardíaca.

Sem dúvida, a causa mais comum de angina é a obstrução ateromatosa dos grandes vasos coronarianos (doença arterial coronariana, DAC). O fluxo sanguíneo inadequado na presença da DAC resulta em **angina de esforço**, também conhecida como **angina clássica**. No entanto, o espasmo transitório de porções localizadas desses vasos, o que comumente está associado aos ateromas subjacentes, também pode provocar isquemia miocárdica significativa e dor (**angina vasospástica** ou **variante**). A angina variante também é denominada angina de **Prinzmetal**.

A etiologia primária da angina de peito é um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio do coração e o oxigênio a ele fornecido por meio dos vasos coronarianos. Na angina de esforço, o desequilíbrio ocorre quando a demanda miocárdica de oxigênio aumenta, em especial durante o exercício, e o fluxo sanguíneo coronariano não aumenta proporcionalmente. Em geral, a isquemia resultante causa dor. Na realidade, a reserva de fluxo coronariano com frequência está prejudicada nesses pacientes, em razão da disfunção endotelial que está associada à vasodilatação comprometida. Em consequência, a isquemia pode acontecer com níveis mais baixos de demanda miocárdica por oxigênio. Em alguns indivíduos, a isquemia nem sempre é acompanhada por dor, resultando em isquemia "silenciosa" ou "ambulatorial". Na angina variante, o fornecimento de oxigênio diminui em razão de vasospasmo coronariano reversível.

Diz-se que há **angina instável**, uma **síndrome coronariana aguda**, quando os episódios ocorrem em repouso e quando há aumento em gravidade, frequência e duração da dor torácica em pacientes com angina previamente estável. A angina instável é causada por episódios de resistência aumentada da artéria coronária epicárdica ou por pequenos coágulos plaquetários que ocorrem nas proximidades de uma placa aterosclerótica. Na maioria dos casos, a formação de trombos lábeis parcialmente oclusivos no sítio de uma placa fissurada ou ulcerada é o mecanismo de redução no fluxo. A inflamação é um fator de risco, porque pacientes que fazem uso de inibidores do fator de necrose tumoral parecem ter risco menor de infarto do miocárdio. A evolução e o prognóstico da angina instável são variáveis, mas neste subgrupo da síndrome coronariana aguda há alto risco de infarto do miocárdio e de morte, e o quadro deve ser considerado uma emergência médica.

*O autor agradece ao Dr. Kanu Chatterjee, MD, FRCP, que foi coautor deste capítulo em edições anteriores.

booksmedicos.org

Em teoria, o desequilíbrio entre aporte de oxigênio e demanda miocárdica de oxigênio pode ser corrigido **diminuindo a demanda por oxigênio** ou **aumentando o aporte** (por meio de aumento do fluxo coronariano). Na angina de esforço, a demanda de oxigênio pode ser reduzida com diminuição do trabalho cardíaco ou, de acordo com alguns estudos, com desvio do metabolismo miocárdico para substratos que exijam menos oxigênio por unidade de trifosfato de adenosina (ATP) produzida. Na angina variante, por outro lado, o espasmo dos vasos coronarianos pode ser revertido com o uso de nitrato ou dos vasodilatadores que bloqueiam os canais de cálcio. Os medicamentos hipolipemiantes, em especial as "estatinas", tornaram-se extremamente importantes no tratamento de longo prazo da doença aterosclerótica (ver Capítulo 35). Nos casos de angina instável, devem ser tomadas medidas vigorosas para que se obtenham ambos – aumento do aporte de oxigênio (via medicamentos ou intervenções físicas) e redução da demanda de oxigênio.

FISIOPATOLOGIA DA ANGINA

Determinantes da demanda miocárdica de oxigênio

Os principais determinantes da demanda miocárdica de oxigênio estão listados na Tabela 12-1. Os efeitos da pressão arterial e da pressão venosa são mediados por seus efeitos sobre o estresse da parede do miocárdio. Como consequência de sua atividade contínua, as necessidades de oxigênio do coração são relativamente altas, e ele extrai cerca de 75% do oxigênio disponível mesmo na ausência de estresse. A demanda miocárdica de oxigênio aumenta quando há aumento na frequência cardíaca, contratilidade, pressão arterial ou volume ventricular. Essas alterações hemodinâmicas frequentemente acontecem durante esforço físico e com a descarga simpática, o que quase sempre desencadeia a angina em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva.

Os medicamentos que reduzem o tamanho, a frequência ou a força do coração diminuem a demanda cardíaca de oxigênio. Assim, vasodilatadores, β-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio são previsivelmente benéficos aos pacientes com angina. Um pequeno componente tardio da corrente de sódio ajuda a manter o platô longo e prolonga a corrente de cálcio dos potenciais de ação miocárdicos. Os medicamentos que bloqueiam esta corrente de sódio tardia podem reduzir, de forma indireta, o influxo de cálcio e, por conseguinte, reduzir a força de contração cardíaca. O coração prefere os ácidos graxos como substrato para produção de energia. No entanto, a oxidação de ácidos graxos requer mais oxigênio por unidade de ATP produzida do que a oxidação de carboidratos. Portanto, os medicamentos que desviam o metabolismo miocárdico no sentido da maior utilização da glicose (inibidores da oxidação de ácidos graxos) têm potencial, ao menos teórico, de reduzir a demanda de oxigênio sem alterar a hemodinâmica.

TABELA 12-1 Determinantes do consumo miocárdico de oxigênio

Estresse da parede
Pressão intraventricular
Raio do ventrículo (volume)
Espessura da parede
Frequência cardíaca
Contratilidade

Determinantes do fluxo sanguíneo coronariano e do aporte miocárdico de oxigênio

No coração normal, o aumento da demanda de oxigênio é suprido aumentando-se o fluxo sanguíneo coronariano. Como seu valor é desprezível durante a sístole, o fluxo coronariano mantém relação direta com a pressão diastólica na aorta e a duração da diástole. Portanto, a duração da diástole é um fator limitante para a perfusão do miocárdio durante taquicardia. O fluxo sanguíneo coronariano é inversamente proporcional à resistência vascular coronariana. A resistência é determinada principalmente por fatores intrínsecos, incluindo produtos metabólicos e atividade autonômica, e pode ser modificada – em vasos coronarianos normais – por diversos agentes farmacológicos. Demonstrou-se que a lesão do endotélio dos vasos coronarianos altera sua capacidade de dilatação e aumenta a resistência vascular coronariana.

Determinantes do tônus vascular

Os tônus venoso e arteriolar periféricos (tensão da musculatura lisa) participam, ambos, da determinação do estresse da parede miocárdica (Tabela 12-1). O tônus arteriolar controla diretamente a resistência vascular periférica e, dessa maneira, a pressão arterial. Na sístole, a pressão intraventricular deve superar a pressão aórtica para ejetar o sangue; assim, a pressão arterial determina a tensão de parede *sistólica* de maneira importante. O tônus venoso determina a capacidade da circulação venosa e controla o volume de sangue sequestrado no sistema venoso *versus* o volume que retorna ao coração. O tônus venoso, portanto, determina a tensão de parede *diastólica*.

A regulação da contração e do relaxamento da musculatura lisa é demonstrada de modo esquemático na Figura 12-1. Os mecanismos de ação dos principais tipos de vasodilatadores estão listados na Tabela 11-3. Conforme demonstrado nas Figuras 12-1 e 12-2, os fármacos podem relaxar o músculo liso vascular de diversas maneiras:

1. **Aumento do GMPc:** O GMPc facilita a desfosforilação das cadeias leves da miosina, impedindo a interação da miosina com a actina. O **óxido nítrico** (**NO**) é um ativador efetivo da guanililciclase solúvel e age principalmente por este mecanismo. Entre os doadores moleculares importantes de óxido nítrico estão o **nitroprusseto** (ver Capítulos 11 e 19) e os **nitratos** orgânicos utilizados na angina. Na doença aterosclerótica pode haver redução da síntese endógena de NO, o que torna o músculo liso vascular mais dependente de fontes exógenas de NO.
2. **Redução do Ca^{2+} intracelular:** Os **bloqueadores do canal de cálcio** produzem vasodilatação porque reduzem o Ca^{2+} intracelular, um grande fator modulador da ativação da cinase da cadeia leve de miosina (Figura 12-1) no músculo liso. Os **betabloqueadores** e os **bloqueadores do canal de cálcio** também reduzem o influxo de Ca^{2+} nas fibras musculares cardíacas, reduzindo, assim, frequência cardíaca, contratilidade e demanda de oxigênio na maioria das situações.

booksmedicos.org

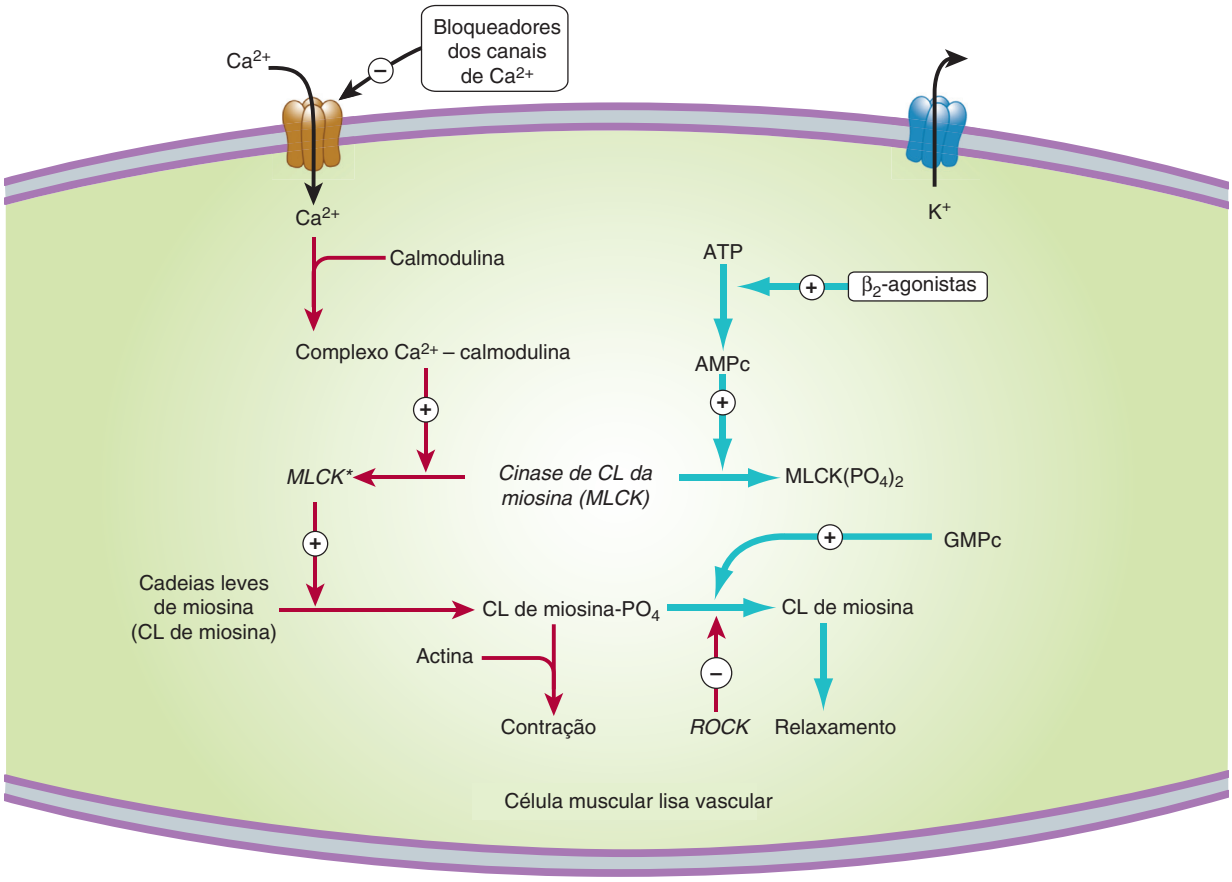


FIGURA 12-1 Diagrama simplificado da contração do músculo liso e sítio de ação dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio. A contração é ativada (setas vermelhas) pelo influxo de cálcio (que pode ser bloqueado por bloqueadores dos canais de cálcio) através dos canais de cálcio transmembrana. O cálcio combina-se com a calmodulina para formar um complexo que converte a enzima cinase das cadeias leves de miosina em sua forma ativa (*MLCK**). Esta última fosforila as cadeias leves da miosina, iniciando, assim, a interação da miosina com a actina. Outras proteínas, calponina e caldesmona (não mostradas), inibem a atividade da ATPase da miosina durante o relaxamento do músculo liso. A interação com o complexo Ca^{2+}-calmodulina reduz sua interação com a miosina durante o ciclo de contração. Os β_2-agonistas (e outras substâncias que aumentam o monofosfato de adenosina cíclico [AMPc]) podem provocar o relaxamento no músculo liso (setas azuis) ao acelerarem a inativação da MLCK e ao facilitarem a expulsão do cálcio a partir da célula (não mostrado). O GMPc facilita o relaxamento por meio do mecanismo mostrado na Figura 12-2. ROCK, Rho cinase.

3. **Estabilização ou impedimento da despolarização da membrana da célula muscular lisa vascular:** O potencial de membrana das células excitáveis fica estabilizado próximo do potencial de repouso aumentando-se a permeabilidade ao potássio. O GMPc pode aumentar a permeabilidade dos canais de Ca^{2+}-ativados por K^+. Os abridores do canal de potássio, como o sulfato de minoxidil (ver Capítulo 11), aumentam a permeabilidade dos canais de K^+, provavelmente dos canais de K^+ dependentes de ATP. Determinados agentes, utilizados em outros países e em processo de investigação nos Estados Unidos (p. ex., **nicorandil**) podem atuar, em parte, por este mecanismo.
4. **Aumento do AMPc nas células da musculatura lisa vascular:** Conforme demonstrado na Figura 12-1, com o aumento no AMPc acelera-se a inativação da cinase da cadeia leve da miosina, enzima responsável por deflagrar a interação da actina com a miosina nessas células. Parece ser este o mecanismo da vasodilatação produzida por β_2-agonistas, medicamentos que não são empregados na angina (porque provocam estimulação cardíaca excessiva), e pelo fenoldopam, um D_1-agonista utilizado em emergências hipertensivas.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ANGINA

Ação do fármaco na angina

Os três grupos de fármacos tradicionalmente utilizados na angina (nitratos orgânicos, bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores) *diminuem a demanda miocárdica de oxigênio* ao reduzirem seus determinantes (frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade). Os nitratos geralmente causam redução benéfica do volume ventricular. Em alguns pacientes, os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio podem causar redistribuição do fluxo coronariano e *aumentar o aporte de oxigênio* para o tecido isquêmico. Na angina variante, os dois grupos de fármacos também aumentam o aporte de oxigênio ao miocárdio, já que revertem o espasmo da artéria coronária. Dois medicamentos mais recentes, ranolazina e ivabradina, serão discutidos adiante.

booksmedicos.org

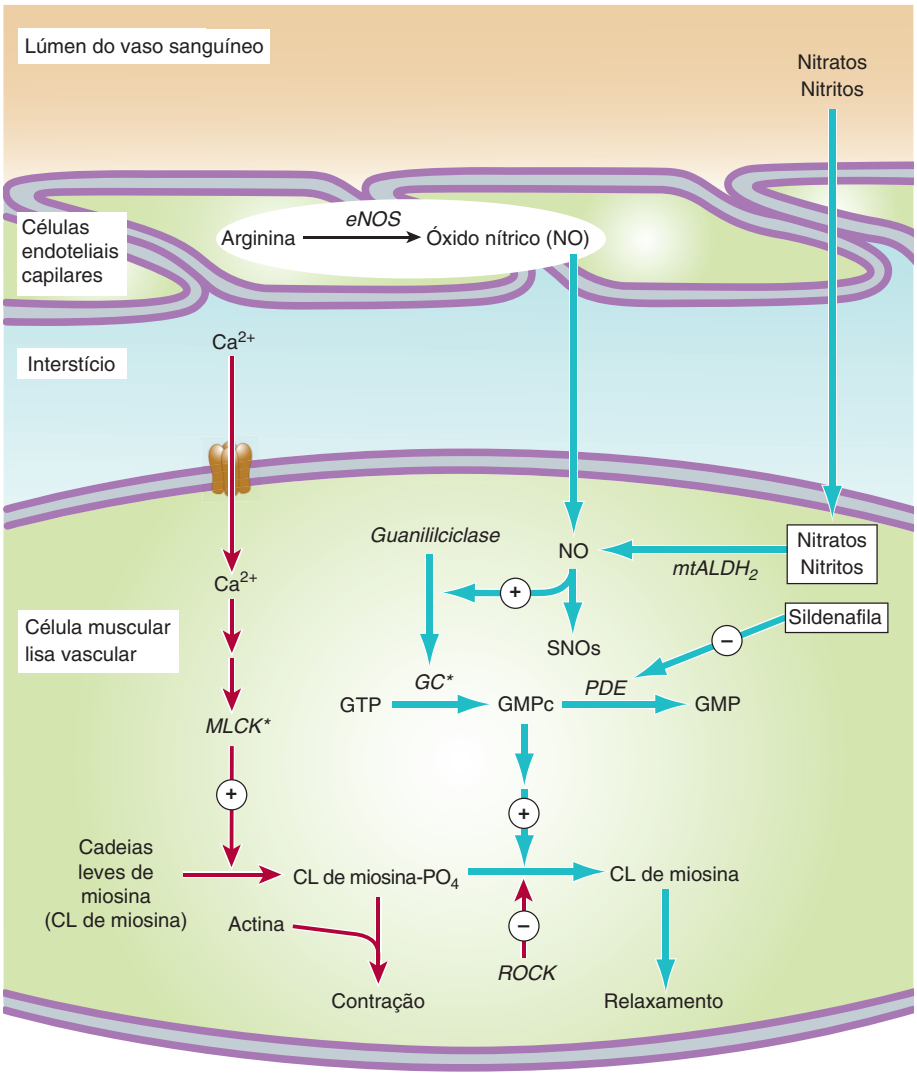


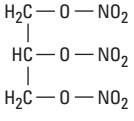
FIGURA 12-2 Mecanismo de ação de nitratos, nitritos e outras substâncias que aumentam a concentração de óxido nítrico (NO) nas células da musculatura lisa vascular. As etapas que conduzem ao relaxamento são mostradas com setas azuis. MLCK*, cinase da cadeia leve de miosina ativada (ver Figura 12-1). Os nitrosotiois (SNOs) parecem ter efeito não dependente do GMPc sobre os canais de potássio e sobre a Ca^{2+}-ATPase. GC*, guanililciclase ativada; PDE, fosfodiesterase; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; $mtALDH_2$, aldeído desidrogenase mitocondrial-2; ROCK, Rho cinase.

NITRATOS E NITRITOS

Química

Esses agentes são ésteres simples dos ácidos nítrico e nitroso de polialcoóis. A **nitroglicerina** pode ser considerada o protótipo do grupo. Embora a nitroglicerina seja usada na fabricação da dinamite, as formulações sistêmicas empregadas na medicina não são explosivas. A forma de comprimido sublingual convencional da nitroglicerina pode perder a potência quando armazenada, em consequência da volatilização e adsorção às superfícies plásticas. Portanto, ela deve ser mantida em recipientes de vidro hermeticamente fechados. A nitroglicerina não é sensível à luz.

Todos os agentes ativos do ponto de vista terapêutico no grupo dos nitratos parecem possuir mecanismos de ação idênticos e toxicidades similares. Por conseguinte, os fatores farmacocinéticos determinam a escolha do agente e a modalidade de terapia quando se empregam os nitratos.



Nitroglicerina (trinitrato de glicerila)

Farmacocinética

O fígado contém uma redutase de nitrato orgânico de alta capacidade, que remove os grupamentos nitrato por etapas a partir da molécula original e, por fim, inativa o fármaco. Portanto, a biodisponibilidade dos nitratos orgânicos tradicionais (p. ex., **nitroglicerina** e **dinitrato de isossorbida**) administrados por via oral é baixa (geralmente menor que 10 a 20%). Por esse motivo, a via sublingual, ao evitar o efeito de primeira passagem, é a preferencial para se obter nível sanguíneo terapêutico com rapidez. A nitroglicerina e o dinitrato de isossorbida são igualmente

booksmedicos.org

absorvidos de forma eficiente por essa via e atingem níveis sanguíneos terapêuticos em alguns minutos. No entanto, a dose total administrada por essa via deve ser limitada para evitar efeito excessivo; assim, a duração total do efeito é breve (15 a 30 minutos). Quando se faz necessária uma ação mais prolongada, podem ser administradas preparações orais que contenham uma quantidade de fármaco suficiente para resultar em níveis sanguíneos sistêmicos sustentados do fármaco original mais seus metabólitos ativos. O **pentaeritritol** (PETN) é outro nitrato orgânico vendido como nitrato de "ação prolongada" (> 6 horas) para administração oral. As outras vias de administração disponíveis para a nitroglicerina incluem absorção transdérmica e bucal a partir de preparações de liberação lenta (descritas adiante).

O **nitrito de amila** e os nitritos correlatos são líquidos altamente voláteis. O nitrito de amila está disponível em ampolas de vidro frágeis, embaladas em uma cobertura de tecido protetor. A ampola pode ser quebrada com os dedos, resultando em liberação rápida de vapores inaláveis por meio do revestimento de tecido. A via inalatória propicia absorção muito rápida e, como a via sublingual, evita o efeito de primeira passagem hepático. Por causa do odor desagradável e da curta duração de ação, o nitrito de amila é, atualmente, obsoleto no tratamento da angina.

Uma vez absorvidos, os compostos de nitrato inalterados possuem meias-vidas de apenas 2 a 8 minutos. Os metabólitos parcialmente desnitratados possuem meias-vidas muito mais longas (até 3 h). Entre os metabólitos da nitroglicerina (duas dinitroglicerinas e duas formas mononitro), o derivado 1,2-dinitro possui eficácia vasodilatadora significativa e provavelmente propicia a maior parte do efeito terapêutico da nitroglicerina administrada por via oral. O metabólito 5-mononitrato do dinitrato de isossorbida é um metabólito ativo do fármaco anterior e está disponível para uso oral como **mononitrato de isossorbida**. Sua biodisponibilidade é de 100%.

A excreção, principalmente na forma de derivados glicuronídeos dos metabólitos denitratados, se faz, em grande parte, pelos rins.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação no músculo liso

Depois de mais de um século de estudo, o mecanismo de ação da nitroglicerina ainda não é totalmente compreendido. Há consenso de que o fármaco deve ser bioativado com liberação de **óxido nítrico**. Diferente do nitroprusseto e de alguns outros doadores diretos de óxido nítrico, a ativação da nitroglicerina requer ação enzimática. A nitroglicerina pode ser desnitratada pela glutationa *S*-transferase no músculo liso e em outras células. Uma enzima mitocondrial, isoforma 2 (ALDH2) e, possivelmente, isoforma 3 (ALDH3) da aldeído desidrogenase, parece ser um fator chave na ativação e liberação de óxido nítrico a partir da nitroglicerina e do tetranitrato de pentaeritritol. Outras enzimas podem estar envolvidas na denitração do dinitrato e mononitrato de isossorbida. O íon nitrito livre é liberado e então convertido em óxido nítrico (ver Capítulo 19). O óxido nítrico (provavelmente em complexo com a cisteína) combina-se com o grupamento heme da guanililciclase solúvel, ativando aquela enzima e provocando aumento do GMPc. Conforme demonstrado na Figura 12-2, a formação de GMPc representa o primeiro passo na direção do relaxamento do músculo liso. Também podem estar envolvidas a produção de prostaglandina E ou prostaciclina (PGI_2) e a hiperpolarização da membrana. Não há evidência de que os receptores autônomos estejam envolvidos na resposta primária ao nitrato. Entretanto, é comum haver reações autonômicas *reflexas,* evocadas quando doses hipotensivas são administradas. Conforme descrito no texto a seguir, a tolerância constitui uma importante consideração na utilização dos nitratos. Embora a tolerância possa ser causada em parte por diminuição nos grupamentos sulfidrila teciduais, como, por exemplo, na cisteína, ela é apenas parcialmente evitada ou revertida com um agente regenerador da sulfidrila. A produção aumentada de radicais de oxigênio livres durante a terapia com nitrato pode ser outro importante mecanismo de tolerância. Evidências recentes sugerem que a disponibilidade reduzida do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, um potente vasodilatador) também está relacionada com a tolerância ao nitrato.

O nicorandil e vários outros agentes antianginosos não disponíveis nos Estados Unidos parecem combinar a atividade de liberação de óxido nítrico com a ação de abertura do canal de potássio, propiciando assim um mecanismo adicional para produzir vasodilatação.

B. Efeitos sobre sistemas orgânicos

A nitroglicerina relaxa todos os tipos de músculo liso, independentemente da etiologia do tônus muscular preexistente (Figura 12-3). Praticamente não há efeito direto sobre os músculos cardíaco ou esquelético.

1. ***Músculo liso vascular*** – Todos os segmentos do sistema vascular, desde as grandes artérias até as grandes veias, relaxam em resposta à nitroglicerina. A maior parte das evidências sugere um gradiente de resposta, com as veias respondendo nas concentrações menores e as artérias em concentrações ligeiramente maiores. As artérias coronárias epicárdicas são sensíveis, porém os ateromas concêntricos podem impedir dilatação significativa. Por outro lado, as lesões excêntricas permitem aumento do fluxo quando os nitratos relaxam o músculo liso no lado distante da lesão. As arteríolas e os esfíncteres pré-capilares são dilatados de forma mínima, em parte por causa das respostas reflexas e em parte porque vasos diferentes variam em sua capacidade de liberar óxido nítrico a partir do fármaco.

   Um resultado direto primário de uma dose efetiva de nitroglicerina é o relaxamento acentuado das veias com aumento da capacitância venosa e redução da pré-carga ventricular. As pressões vasculares pulmonares e o tamanho cardíaco são significativamente reduzidos. Na ausência de insuficiência cardíaca, o débito cardíaco é reduzido. Como a capacitância venosa é aumentada, é possível haver hipotensão ortostática acentuada, podendo resultar em síncope. A dilatação das grandes artérias coronárias epicárdicas pode melhorar o aporte de oxigênio na presença de ateromas excêntricos ou de vasos colaterais. Pulsações da artéria temporal e cefaleia pulsátil associadas às pulsações da artéria meníngea são efeitos comuns da nitroglicerina e do nitrito de amila. Na insuficiência cardíaca, a pré-carga com frequência encontra-se excessivamente alta; os nitratos e outros vasodilatadores, ao reduzirem a pré-carga, podem ter efeito benéfico sobre o débito cardíaco nesta condição (ver Capítulo 13).

   Os efeitos indiretos da nitroglicerina consistem em respostas compensatórias evocadas pelos barorreceptores e dos mecanismos hormonais que respondem à redução da pressão arterial (ver Figura 6-7); com frequência, isso resulta em taquicardia e aumento da contratilidade cardíaca. A retenção

booksmedicos.org

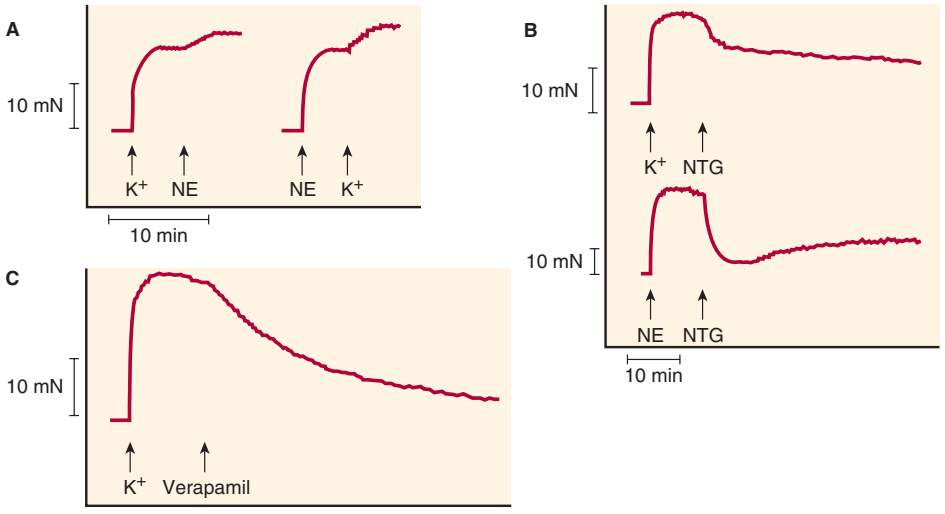


FIGURA 12-3 Efeitos dos vasodilatadores sobre as contrações dos segmentos venosos humanos estudados *in vitro*. **A.** Ilustra as contrações induzidas por dois agentes vasoconstritores, norepinefrina (NE) e potássio (K^+). **B.** Ilustra o relaxamento induzido por nitroglicerina (NTG), 4 µmol/L. O relaxamento é imediato. **C**. Ilustra o relaxamento induzido por verapamil, 2,2 µmol/L. O relaxamento é mais lento, mas mais sustentado. mN, milinewtons, uma medida de força. (Reproduzida, com autorização, de Mikkelsen E, Andersson KE, Bengtsson B: Effects of verapamil and nitroglycerin on contractile responses to potassium and noradrenaline in isolated human peripheral veins. Acta Pharmacol Toxicol 1978;42:14.)

de sal e água também pode ser significativa, em especial com os nitratos de ação intermediária e longa. Essas respostas compensatórias contribuem para o desenvolvimento da tolerância.

Em indivíduos normais sem doença coronariana, a nitroglicerina pode induzir aumento significativo, porém transitório, no fluxo sanguíneo coronariano total. Em contrapartida, não há evidência de que o fluxo coronariano total seja aumentado nos pacientes com angina decorrente de doença coronariana obstrutiva aterosclerótica. No entanto, alguns estudos sugerem que a *redistribuição* do fluxo coronariano de regiões normais para as isquêmicas pode participar do efeito terapêutico da nitroglicerina. A nitroglicerina também produz efeito inotrópico negativo fraco sobre o coração, por meio do óxido nítrico.

2. ***Outros órgãos com músculos lisos*** – O relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, do trato gastrintestinal (inclusive o sistema biliar) e do trato geniturinário foi demonstrado em nível experimental. Em razão de sua curta duração, essas ações dos nitratos raramente têm valor clínico. Durante as últimas décadas, o uso do nitrito de amila e do nitrito de isobutila (não nitratos) por inalação como drogas recreacionais (estimulantes sexuais) tornou-se popular em alguns segmentos da população. Os nitritos liberam rapidamente o óxido nítrico no tecido erétil, bem como no músculo liso, e ativam a guanililciclase. O aumento resultante no GMPc causa desfosforilação das cadeias leves de miosina e relaxamento (Figura 12-2), o que aumenta a ereção. A abordagem farmacológica para a disfunção erétil é discutida no Quadro "Medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil".
3. ***Ação sobre as plaquetas*** – O óxido nítrico liberado a partir da nitroglicerina estimula a guanililciclase nas plaquetas como acontece no músculo liso. O aumento decorrente no GMPc é responsável por redução na agregação plaquetária. Infelizmente, em ensaios prospectivos recentes não se observou benefício na sobrevida quando a nitroglicerina foi utilizada no infarto agudo do miocárdio. Em contrapartida, a nitroglicerina intravenosa pode ser valiosa na angina instável, em parte por meio de sua ação sobre as plaquetas.
4. ***Outros efeitos*** – O íon nitrito (não o nitrato) reage com a hemoglobina (que contem ferro ferroso) para produzir metemoglobina (que contém ferro férrico). Como a metemoglobina possui afinidade muito baixa pelo oxigênio, grandes doses de nitritos podem resultar em pseudocianose, hipoxia tecidual e morte. Felizmente, o nível plasmático de nitrito resultante mesmo de grandes doses de nitratos orgânicos e inorgânicos é muito baixo para provocar metemoglobinemia significativa em adultos. Nos bebês em fase de aleitamento, a flora intestinal é capaz de converter quantidades significativas de nitrato inorgânico, por exemplo, a partir da água corrente, em íon nitrito. Além disso, o nitrito de sódio é empregado como agente de cura (defumação) para carnes, como em carnes enlatadas. Assim, a exposição inadvertida a grandes quantidades de íon nitrito pode ocorrer e produzir intoxicação grave.

   Foi descoberta uma aplicação terapêutica para esse efeito do nitrito de outra forma tóxico. A intoxicação por cianeto resulta da formação de complexo com o ferro do citocromo pelo íon CN^-. O ferro da metemoglobina apresenta afinidade muito alta pelo CN^- e, assim, a administração de nitrito de sódio ($NaNO_2$), logo após a exposição ao cianeto, regenera o citocromo ativo. A cianometemoglobina produzida pode ser complementarmente desintoxicada pela administração intravenosa do tiossulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$); isso resulta na formação do íon tiocianato (SCN^-), um íon menos tóxico que é prontamente excretado. A metemoglobinemia, quando excessiva, pode ser tratada com administração de azul-de-metileno (cloreto de metiltionímo) por via intravenosa. Este atualmente está sendo substituído pelo uso de hidroxocobalamina, uma forma de vitamina B_{12} que também apresenta afinidade muito alta pelo cianeto e o converte em outra forma de vitamina B_{12}.

Toxicidade e tolerância

A. Efeitos colaterais agudos

As principais toxicidades agudas dos nitratos orgânicos são extensões diretas da vasodilatação terapêutica: hipotensão

booksmedicos.org

Medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil

A disfunção erétil tem sido objeto de pesquisa há muito tempo (por cientistas amadores e profissionais). Entre as substâncias utilizadas no passado e geralmente desacreditadas estão a "Mosca Espanhola"* (um irritante vesical e uretral), a ioimbina (um α_2-antagonista; ver Capítulo 10), a noz moscada e misturas contendo chumbo, arsênico ou estricnina. Entre as substâncias atualmente preferidas por praticantes da fitoterapia, mas com valor duvidoso, estão o ginseng e a kava.

Estudos científicos do processo demonstraram que a ereção requer *relaxamento* da musculatura lisa não vascular dos corpos cavernosos. Esse relaxamento permite o influxo de sangue, com pressão quase igual à arterial, no interior dos seios dos corpos cavernosos, e é a pressão do sangue que causa a ereção. (Com respeito a outros aspectos da função sexual masculina, a ejaculação requer função motora simpática intacta, ao passo que o orgasmo envolve nervos sensoriais superficiais e profundos independentes.) A ereção fisiológica acontece em resposta à liberação de óxido nítrico a partir de nervos não adrenérgicos e não colinérgicos (ver Capítulo 6) associada a uma descarga parassimpática. Dessa maneira, a inervação motora parassimpática deve estar íntegra, e a síntese de óxido nítrico, ativa. (Parece que um processo similar ocorre nos tecidos eréteis femininos.) Alguns outros relaxantes da musculatura lisa (p. ex., análogos da PGE_1 ou antagonistas do receptor α-adrenérgico), quando presentes em concentração suficientemente alta, podem provocar de maneira independente relaxamento cavernoso suficiente para resultar em ereção. Conforme observado no texto, o óxido nítrico ativa a guanililciclase, que aumenta a concentração de GMPc, e este último segundo mensageiro estimula a desfosforilação das cadeias leves de miosina (Figura 12-2) e o relaxamento do músculo liso. Assim, qualquer medicamento que aumente o GMPc é valioso no tratamento da disfunção erétil desde que a inervação esteja normal. A **sildenafila** age aumentando o GMPc ao inibir sua clivagem pela isoforma 5 da fosfodiesterase (PDE-5). O fármaco foi muito bem-sucedido no comércio porque pode ser administrado por via oral. Contudo, a sildenafila tem pouco ou nenhum valor em homens com perda de potência decorrente de lesão de medula ou outra lesão da inervação e em homens carentes de libido. Além disso, a sildenafila potencializa a ação dos nitratos usados para a angina, e foram reportados hipotensão grave e alguns infartos do miocárdio em homens que recebiam os dois fármacos. Recomenda-se que haja um intervalo mínimo de 6 horas entre o uso de nitrato e a ingestão da sildenafila. A sildenafila também tem efeitos sobre a visão em cores, provocando dificuldade na discriminação entre azul e verde. Dois inibidores da PDE-5 similares, a **tadalafila** e a **vardenafila**, estão disponíveis. É importante estar ciente de que inúmeros medicamentos de venda livre que contêm análogos da sildenafila, como hidroxitio-homossildenafila e sulfoaildenafila, foram comercializados como agentes "potencializadores para os homens". Esses produtos não estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e incorrem no mesmo risco de interações perigosas com os nitratos que os agentes aprovados.

Os inibidores da PDE-5 também foram estudados para possível uso em outras patologias. Estudos clínicos mostram benefícios evidentes em alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar, mas não nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática avançada. Os fármacos possivelmente são benéficos para pacientes com hipertensão sistêmica, fibrose cística e hiperplasia prostática benigna. Tanto a sildenafila quanto a tadalafila estão aprovadas para tratamento da hipertensão pulmonar. Estudos pré-clínicos sugerem que a sildenafila pode ser útil na prevenção da apoptose e na remodelação cardíaca após isquemia e reperfusão.

O medicamento mais comumente empregado para disfunção erétil nos pacientes que não respondam à sildenafila é o **alprostadil**, um análogo da PGE_1 (ver Capítulo 18) que pode ser injetado diretamente nos corpos cavernosos ou aplicado na uretra na forma de minissupositório, com difusão para o interior do tecido cavernoso. A fentolamina pode ser utilizada por injeção nos corpos cavernosos. Esses medicamentos causam ereção na maioria dos homens que não respondem à sildenafila.

ortostática, taquicardia e cefaleia pulsátil. O glaucoma, outrora considerado uma contraindicação, não é agravado, e os nitratos podem ser empregados com segurança na presença de pressão intraocular aumentada. Contudo, os nitratos estão contraindicados quando há elevação da pressão intracraniana. Raramente ocorre de as placas de nitroglicerina transdérmica sofrerem combustão quando o eletrochoque do desfibrilador externo é aplicado no tórax de pacientes com fibrilação ventricular. Essas placas devem ser removidas antes do uso de desfibriladores externos para evitar queimaduras superficiais.

B. Tolerância

Com a exposição continuada aos nitratos, alguns músculos lisos podem desenvolver tolerância completa (taquifilaxia), e o ser humano ileso se torna progressivamente tolerante quando preparações de ação longa (orais, transdérmicas) ou infusões intravenosas contínuas são empregadas por mais de algumas horas sem interrupção. Os mecanismos pelos quais a tolerância se desenvolve não são totalmente compreendidos. Como já assinalamos, a redução na liberação de óxido nítrico decorrente da menor bioativação pode ser responsável, em parte, pela tolerância à nitroglicerina. A suplementação de cisteína pode reverter parcialmente a tolerância, o que sugere que a menor disponibilidade de doadores de sulfidrila tenha participação do processo. A compensação sistêmica também tem participação na tolerância em humanos ilesos. A princípio, ocorre descarga simpática significativa e, após um ou mais dias de terapia com nitratos de ação longa, a retenção de sal e água pode reverter parcialmente as alterações hemodinâmicas favoráveis, normalmente causadas pela nitroglicerina.

A tolerância não ocorre igualmente com todos os doadores de óxido nítrico. Por exemplo, o nitroprusseto mantém sua atividade por um período maior. Outros nitratos orgânicos parecem ser menos suscetíveis do que a nitroglicerina ao desenvolvimento de tolerância. Em sistemas sem células, a guanililciclase solúvel é inibida, possivelmente por nitrosilação da enzima, somente depois de exposição prolongada a concentrações muito altas de nitroglicerina. Em contrapartida, o tratamento

booksmedicos.org

com antioxidantes que protegem a ALDH2 e enzimas similares parece evitar ou reduzir a tolerância. Isso sugere que a tolerância é a função da menor bioativação dos nitratos orgânicos e, em menor grau, da perda de responsividade da guanilato ciclase solúvel ao óxido nítrico.

A exposição contínua a níveis altos de nitratos pode ocorrer na indústria química, em especial onde são fabricados explosivos. Quando a contaminação do ambiente de trabalho por compostos de nitrato orgânico voláteis é grave, os trabalhadores percebem que, ao iniciar seu trabalho semanal (na segunda-feira), sofrem de cefaleia e tontura transitória ("doença da segunda-feira"). Depois de um ou mais dias, estes sintomas desaparecem em razão do desenvolvimento de tolerância. Durante o fim de semana, quando a exposição às substâncias químicas é reduzida, a tolerância desaparece, de modo que os sintomas reincidem a cada segunda-feira. Foram reportados outros perigos da exposição industrial, inclusive dependência. Não há evidência de que haja dependência física em consequência do uso *terapêutico* de nitratos de ação curta para tratamento da angina, mesmo em grandes doses.

C. Carcinogenicidade dos derivados de nitrato e nitrito

Nitrosaminas são moléculas pequenas com a estrutura R_2–N–NO formadas a partir da combinação de nitratos e nitritos com aminas. Algumas nitrosaminas são carcinógenos poderosos em animais, aparentemente por meio da conversão em derivados reativos. Embora não haja comprovação direta de que esses agentes causem câncer em seres humanos, observou-se uma correlação epidemiologicamente forte entre a incidência de carcinomas esofágicos e gástricos e o conteúdo de nitrato nos alimentos de determinadas culturas. As nitrosaminas também são encontradas no fumo e na fumaça do cigarro. Não há evidência de que as pequenas doses de nitratos utilizadas no tratamento da angina resultem em níveis orgânicos significativos de nitrosaminas.

Mecanismos do efeito clínico

Os efeitos benéficos e deletérios da vasodilatação induzida por nitrato estão resumidos na Tabela 12-2.

TABELA 12-2 Efeitos benéficos e deletérios dos nitratos no tratamento da angina

Efeito	Mecanismo e resultado
Efeitos benéficos potenciais	
Redução do volume ventricular Redução da pressão arterial Redução do tempo de ejeção	Redução do trabalho e da demanda de oxigênio do miocárdio
Vasodilatação das artérias coronárias epicárdicas	Alívio do espasmo da artéria coronária
Aumento do fluxo colateral	Melhora na perfusão do miocárdio isquêmico
Redução da pressão diastólica ventricular esquerda	Melhora da perfusão subendocárdica
Efeitos deletérios potenciais	
Taquicardia reflexa	Aumento da demanda de oxigênio do miocárdio, redução do tempo de perfusão diastólico e da perfusão coronariana.
Aumento reflexo da contratilidade	Aumento da demanda de oxigênio do miocárdio

A. Efeitos do nitrato na angina de esforço

A redução do retorno venoso para o coração e a resultante diminuição do volume intracardíaco são efeitos hemodinâmicos benéficos importantes dos nitratos. A pressão arterial também diminui. A redução da pressão intraventricular e do volume ventricular esquerdo está associada às reduções na tensão da parede (relação de Laplace) e na demanda miocárdica de oxigênio. Raramente ocorre *aumento* paradoxal da demanda miocárdica de oxigênio como resultado de taquicardia reflexa excessiva e do aumento da contratilidade.

A administração intracoronariana, intravenosa ou sublingual de nitrato aumenta de forma consistente o calibre das grandes artérias coronárias epicárdicas, exceto onde haja bloqueio por ateroma concêntrico. A resistência arteriolar coronariana tende a diminuir, embora em menor extensão. Contudo, os nitratos administrados pelas vias sistêmicas usuais podem *reduzir* o fluxo sanguíneo coronariano global (e o consumo miocárdico de oxigênio) se o débito cardíaco for reduzido em consequência da redução no retorno venoso. A redução no consumo de oxigênio é o principal mecanismo para o alívio da angina de esforço.

B. Efeitos do nitrato na angina variante

Os nitratos beneficiam os pacientes com angina variante ao relaxar a musculatura lisa das artérias coronárias epicárdicas e ao aliviar o espasmo da artéria coronária.

C. Efeitos do nitrato na angina instável

Os nitratos também são úteis no tratamento da síndrome coronariana aguda da angina instável, mas o mecanismo exato para seus efeitos benéficos não está claro. Como o aumento do tônus vascular coronariano e o aumento da demanda miocárdica de oxigênio podem desencadear angina de repouso nestes pacientes, os nitratos podem exercer seus efeitos benéficos dilatando as artérias coronárias epicárdicas e reduzindo simultaneamente a demanda miocárdica de oxigênio. Conforme observado, a nitroglicerina também reduz a agregação plaquetária, e esse efeito talvez seja importante na angina instável.

Uso clínico dos nitratos

Algumas das formas de nitroglicerina e seus congêneres estão listadas na Tabela 12-3. Em razão de seu início de ação rápido (1 a 3 minutos), a nitroglicerina sublingual é o agente mais utilizado no tratamento imediato da angina. Como sua ação é breve (não excedendo 20 a 30 minutos), o medicamento não é adequado para terapia de manutenção. O início da ação da nitroglicerina intravenosa também é rápido (minutos), mas seus efeitos hemodinâmicos são prontamente revertidos quando a infusão é interrompida. O uso clínico da nitroglicerina intravenosa é, portanto, restrito ao tratamento da angina de repouso grave e recorrente. As preparações de nitroglicerina de absorção lenta incluem uma forma bucal, preparações orais e várias apresentações transdérmicas. Essas apresentações proporcionam concentrações sanguíneas por longos períodos, mas, como descrito anteriormente, isso leva ao desenvolvimento de tolerância.

Os efeitos hemodinâmicos do dinitrato de isossorbida sublingual ou mastigável e os nitratos orgânicos orais são similares àqueles da nitroglicerina administrada pelas mesmas vias. Embora com a administração transdérmica obtenham-se níveis sanguíneos de nitroglicerina por 24 horas ou mais, seus efeitos hemodinâmicos plenos geralmente não persistem por mais de

booksmedicos.org

TABELA 12-3 Fármacos à base de nitratos e nitritos utilizados no tratamento da angina

Fármaco	Dose	Duração da ação
Ação curta		
Nitroglicerina, sublingual	0,15-1,2 mg	10-30 min
Dinitrato de isossorbida, sublingual	2,5-5 mg	10-60 min
Nitrito de amila, inalante	0,18-0,3 mL	3-5 min
Ação longa		
Nitroglicerina, oral com ação retardada	6,5-13 mg por 6-8 h	6-8 h
Nitroglicerina, pomada a 2%, transdérmica	1-1,5 cm por 4 h	3-6 h
Nitroglicerina, liberação lenta, bucal	1-2 mg por 4 h	3-6 h
Nitroglicerina, adesivo de liberação lenta, transdérmica	10-25 mg por 24 h (um adesivo por dia)	8-10 h
Dinitrato de isossorbida, sublingual	2,5-10 mg por 2 h	1,5-2 h
Dinitrato de isossorbida, oral	10-60 mg por 4-6 h	4-6 h
Dinitrato de isossorbida, oral mastigável	5-10 mg por 2-4 h	2-3 h
Mononitrato de isossorbida, oral	20 mg por 12 h	6-10 h
Tetranitrato de pentaeritritol (PETN)	50 mg por 12 h	10-12 h

8 a 10 horas. A eficácia clínica das formas de nitroglicerina com liberação lenta na terapia de manutenção da angina é, desse modo, limitada pelo desenvolvimento de tolerância significativa. Portanto, deve-se observar um mínimo de 8 horas entre as doses de nitrato, a fim de reduzir ou evitar a tolerância.

OUTROS NITROVASODILATADORES

O **nicorandil** é um éster de nitrato de nicotinamida que possui propriedades vasodilatadoras das artérias coronárias normais, mas que tem efeitos mais complexos nos pacientes com angina. Estudos clínicos sugerem que o medicamento reduz a pré-carga e a pós-carga. Ele também confere alguma proteção do miocárdio por meio de pré-condicionamento pela ativação dos canais de K_{ATP} cardíacos. Em um ensaio de grande porte foi demonstrada redução significativa do risco relativo de eventos coronarianos fatais e não fatais nos pacientes que recebem o fármaco. O nicorandil está aprovado para uso no tratamento da angina na Europa e no Japão, mas ainda não foi aprovado nos Estados Unidos. A molsidomina é um profármaco convertido a um metabólito liberador de óxido nítrico. Diz-se que tem eficácia comparável à dos nitratos orgânicos e que não está sujeita à tolerância. Não está disponível nos Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Sabe-se, desde o final do século XIX, que o influxo de cálcio transmembrana é necessário para a contração dos músculos liso e cardíaco. A descoberta de um canal de cálcio no músculo cardíaco foi seguida pela descoberta de vários tipos distintos de canais de cálcio em diferentes tecidos (Tabela 12-4). A descoberta desses canais possibilitou a medição da corrente de cálcio, I_{Ca}, e o subsequente desenvolvimento de fármacos

TABELA 12-4 Propriedades de vários canais de cálcio ativados por voltagem

Tipo	Nome do canal	Onde é encontrado	Propriedades da corrente de cálcio	Bloqueado por
L	$Ca_V1.1$-$Ca_V1.4$	Músculos cardíaco, esquelético, liso, neurônios ($Ca_v1.4$ é encontrado na retina), células endócrinas, osso	Limiar alto, longa, grande	Verapamil, DHP, Cd^{2+}, ω-aga-IIIA
T	$Ca_V3.1$-$Ca_V3.3$	Coração, neurônios	Limiar baixo, curta, pequena	sFTX, flunarizina, Ni^{2+} ($Ca_V3.2$ apenas), mibefradil[1]
N	$Ca_V2.2$	Neurônios, espermatozoide[2]	Limiar alto, curta	Ziconotida,[3] gabapentina,[4] ω-CTXGVIA, ω-aga-IIIA, Cd^{2+}
P/Q	$Ca_V2.1$	Neurônios	Limiar alto, longa	ω-CTX,NVIIC, ω-aga-IVA
R	$Ca_V2.3$	Neurônios, espermatozoide[2]	Marca-passo	SNX-482, ω-aga-IIIA

[1] Fármaco antianginoso retirado do mercado.

[2] Os tipos de canal associados à atividade flagelar do espermatozoide podem ser da variedade Catsper 1-4.

[3] Analgésico sintético do peptídeo da lesma (ver Capítulo 31).

[4] Agente anticonvulsivante (ver Capítulo 24).

DHP, di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino); sFTX, toxina sintética do funil da teia da aranha; ω-CTX, conotoxinas extraídas de várias lesmas marinhas do gênero *Conus*; ω-aga-IIIA e ω-aga-IVA, toxinas do funil da teia da aranha, *Agenelopsis aperta*; SNX-482, uma toxina da tarântula africana, *Hysterocrates gigas*.

booksmedicos.org

TABELA 12-5 Farmacologia clínica de alguns fármacos bloqueadores dos canais de cálcio

Fármaco	Biodisponibilidade oral (%)	Meia-vida (horas)	Indicação	Dose
Di-hidropiridinas				
Anlodipino	65-90	30-50	Angina, hipertensão	5-10 mg por via oral (VO), uma vez ao dia
Felodipino	15-20	11-16	Hipertensão, fenômeno de Raynaud	5-10 mg VO, uma vez ao dia
Isradipino	15-25	8	Hipertensão	2,5-10 mg VO, duas vezes ao dia
Nicardipino	35	2-4	Angina, hipertensão	20-40 mg VO, a cada 8 h
Nifedipino	45-70	4	Angina, hipertensão, fenômeno de Raynaud	3-10 mcg/kg intravenosa (IV); 20-40 mg VO, a cada 8 h
Nisoldipino	< 10	6-12	Hipertensão	20-40 mg VO, uma vez ao dia
Nitrendipino	10-30	5-12	Em pesquisa	20 mg VO, uma ou duas vezes ao dia
Outros				
Diltiazem	40-65	3-4	Angina, hipertensão, fenômeno de Raynaud	75-150 mcg/kg IV; 30-80 mg VO, a cada 6 h
Verapamil	20-35	6	Angina, hipertensão, arritmias, enxaqueca	75-150 mcg/kg IV; 80-160 mg VO, a cada 8 h

bloqueadores clinicamente úteis. Embora os bloqueadores disponíveis para uso clínico nas patologias cardiovasculares sejam bloqueadores do canal de cálcio apenas do tipo L, os bloqueadores seletivos de outros tipos de canais de cálcio estão sob pesquisa intensa. Acredita-se que certos fármacos anticonvulsivantes ajam, pelo menos em parte, pelo bloqueio do canal de cálcio (principalmente do tipo T) nos neurônios (ver Capítulo 24).

Química e farmacocinética

O verapamil, o primeiro membro clinicamente útil desse grupo, resultou de tentativas para sintetizar análogos mais ativos da papaverina, um alcaloide vasodilatador encontrado no ópio da papoula. Desde então, dúzias de agentes de estrutura variada mostraram ter a mesma ação farmacológica fundamental (Tabela 12-5). Três bloqueadores dos canais de cálcio quimicamente diferentes são mostrados na Figura 12-4. O nifedipino é o protótipo dos bloqueadores dos canais de cálcio da família da di-hidropiridina; dúzias de moléculas dessa família foram investigadas e várias estão aprovadas nos Estados Unidos para tratamento de angina e outras indicações.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são agentes ativos por via oral e se caracterizam pelo elevado efeito de primeira passagem, pela alta ligação à proteína plasmática e pelo extenso metabolismo. O verapamil e o diltiazem também são utilizados por via intravenosa.

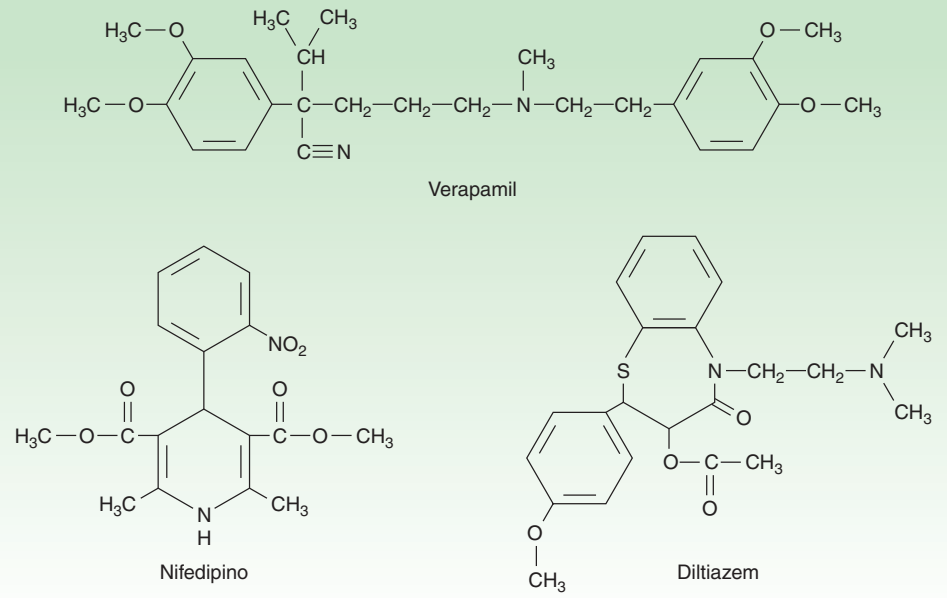


FIGURA 12-4 Estruturas químicas de vários fármacos bloqueadores dos canais de cálcio.

booksmedicos.org

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

O canal de cálcio do tipo L limitado pela voltagem é o dominante na musculatura lisa e na cardíaca, e sabe-se que contém vários receptores de fármacos. Ele é formado pelas subunidades α1 (a maior unidade, formadora de poro), α2, β, γ, e δ. Foram identificadas quatro variantes da subunidade α1. Demonstrou-se que o nifedipino e outras di-hidropiridinas ligam-se a um sítio na subunidade α1, ao passo que o verapamil e o diltiazem parecem se ligar a receptores intimamente correlacionados, mas não idênticos, em outra região da mesma subunidade. A ligação de um fármaco aos receptores de verapamil ou diltiazem afeta alostericamente a ligação da di-hidropiridina. Essas regiões receptoras são estereosseletivas, uma vez que se observam grandes diferenças na afinidade de ligação do estereoisômero e na potência farmacológica para enantiômeros do verapamil, diltiazem e congêneres do nifedipino opticamente ativos.

O bloqueio dos canais de cálcio por esses fármacos assemelha-se àquele dos canais de sódio por anestésicos locais (ver Capítulos 14 e 26). Os fármacos agem a partir do lado interno da membrana e se ligam de forma mais efetiva aos canais abertos e aos inativados. A ligação do fármaco reduz a frequência de abertura em resposta à despolarização. O resultado é diminuição acentuada na corrente de cálcio transmembrana, o que resulta em relaxamento de longa duração no músculo liso (Figura 12-3) e, no músculo cardíaco, em redução da contratilidade por todo o coração, da frequência do marca-passo do nodo sinusal e da velocidade de condução do nodo atrioventricular.* Embora algumas células neuronais alojem canais de cálcio do tipo L, sua sensibilidade a esses fármacos é menor porque os canais nessas células passam menos tempo nos estados aberto e inativado.

As respostas do músculo liso ao influxo de cálcio através dos canais de cálcio *controlados por ligante* também são reduzidas por esses fármacos, mas não de modo tão acentuado. O bloqueio pode ser parcialmente revertido aumentando-se a concentração de cálcio, embora os níveis necessários não sejam atingidos com facilidade nos pacientes. O bloqueio também pode ser parcialmente revertido por meio do uso de fármacos que aumentem o fluxo de cálcio transmembrana, como os simpatomiméticos.

Os outros tipos de canais de cálcio são menos sensíveis aos bloqueadores dos canais de cálcio (Tabela 12-4). Portanto, os tecidos em que esses outros tipos de canal têm função importante – neurônios e a maioria das glândulas secretoras – são muito menos afetados por esses medicamentos do que os músculos cardíaco e liso. O **mibefradil** é um bloqueador seletivo do canal de cálcio do tipo T que foi introduzido para uso como antiarrítmico, mas foi retirado do mercado. Os demais canais iônicos, além dos de cálcio, são muito menos sensíveis a esses fármacos. Os canais de potássio no músculo liso vascular são inibidos pelo verapamil, limitando assim a vasodilatação produzida por esse fármaco. Os canais de sódio, bem como os de cálcio, são bloqueados pelo **bepridil**, um antigo agente antiarrítmico.

B. Efeitos sobre sistemas orgânicos

1. ***Músculo liso*** – A maioria dos tipos de músculo liso depende do influxo de cálcio transmembrana para manter o tônus em repouso normal e para respostas contráteis. Essas células sofrem ação de relaxamento sob a ação dos bloqueadores de canal de cálcio (Figura 12-3). A musculatura lisa vascular parece ser a mais sensível, porém foi demonstrado relaxamento similar nas musculaturas lisa bronquiolar, gastrintestinal e uterina. No sistema vascular, as arteríolas parecem mais sensíveis do que as veias; a hipotensão ortostática não é um efeito colateral comum. A pressão arterial é reduzida com todos os bloqueadores dos canais de cálcio (ver Capítulo 11). As mulheres podem ser mais sensíveis do que os homens quanto à ação hipotensora do diltiazem. A redução na resistência vascular periférica é um mecanismo pelo qual esses agentes podem beneficiar o paciente com angina de esforço. Demonstrou-se redução de espasmo de artéria coronária em pacientes com angina variante.

   Há diferenças importantes na seletividade vascular entre os bloqueadores dos canais de cálcio. Em geral, as di-hidropiridinas apresentam maior proporção de efeitos sobre a musculatura lisa vascular relacionada com efeitos cardíacos que o diltiazem e o verapamil. O efeito relativamente menor do verapamil sobre a vasodilatação pode ser resultado do bloqueio simultâneo dos canais de potássio do músculo liso vascular, descrito anteriormente. Além disso, as di-hidropiridinas diferem em potência nos distintos leitos vasculares. Por exemplo, diz-se que o **nimodipino** é particularmente seletivo para vasos sanguíneos cerebrais. Variantes de união na estrutura da subunidade do canal α1 parecem contribuir para essas diferenças.
2. ***Músculo cardíaco*** – Para funcionamento normal, o músculo cardíaco depende bastante do influxo de cálcio a cada potencial de ação. A geração do impulso no nodo sinoatrial e a condução no nodo atrioventricular – os chamados potenciais de ação de resposta lenta ou cálcio-dependentes – podem ser reduzidos ou bloqueados por todos os bloqueadores dos canais de cálcio. O acoplamento excitação-contração em todas as células cardíacas requer influxo de cálcio e, assim, esses fármacos reduzem a contratilidade cardíaca de forma dose-dependente. Em alguns casos, o débito cardíaco também diminui. Essa redução da função mecânica cardíaca é outro mecanismo pelo qual os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a demanda de oxigênio nos pacientes com angina.

   As diferenças importantes entre os bloqueadores dos canais de cálcio disponíveis originam-se de detalhes de suas interações com os canais iônicos cardíacos e, conforme observado anteriormente, das diferenças em seus efeitos relativos na musculatura lisa *versus* na musculatura cardíaca. O bloqueio do canal de sódio é discreto com o verapamil, sendo ainda menos pronunciado com o diltiazem. É desprezível com o nifedipino e com outras di-hidropiridinas. O verapamil e o diltiazem interagem cineticamente com o receptor do canal de cálcio de forma diferente daquela dos di-hidropiridínicos; eles bloqueiam a taquicardia nas células dependentes de cálcio, como, por exemplo, no nodo atrioventricular, de modo mais seletivo do que as di-hidropiridinas. (Para detalhes adicionais ver o Capítulo 14.) Por outro lado, as di-hidropiridinas parecem bloquear os canais de cálcio do músculo liso em concentrações abaixo daquelas necessárias aos efeitos cardíacos significativos; elas são, por conseguinte, menos depressoras do coração do que o verapamil ou o diltiazem.
3. ***Músculo esquelético*** – O músculo esquelético não é deprimido pelos bloqueadores dos canais de cálcio porque utiliza as reservas intracelulares de cálcio para sustentar o

*Em doses muito reduzidas e sob determinadas circunstâncias, algumas di-hidropiridinas aumentam o influxo de cálcio. Algumas di-hidropiridinas específicas, por exemplo, Bay K 8644, realmente aumentam o influxo de cálcio na maior parte de sua faixa de dose.

booksmedicos.org

acoplamento excitação-contração e não requer tanto influxo de cálcio transmembrana.

4. ***Vasospasmo e infarto cerebrais após hemorragia subaracnóidea*** – O nimodipino, membro do grupamento das di-hidropiridinas dos bloqueadores dos canais de cálcio, tem alta afinidade pelos vasos sanguíneos cerebrais e parece reduzir a morbidade após hemorragia subaracnóidea. O nimodipino foi aprovado para uso em pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico, mas foi recentemente retirado do mercado. O **nicardipino** apresenta efeitos similares e é utilizado por infusão intravenosa e arterial intracerebral para evitar vasospasmo cerebral associado a AVE. Apesar da ausência de vasosseletividade, o verapamil também é usado por via intra-arterial no tratamento de AVE. Algumas evidências sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem o dano cerebral após AVE tromboembólico.
5. ***Outros efeitos*** – Os bloqueadores do canal de cálcio interferem minimamente no acoplamento estímulo-secreção em glândulas e terminações nervosas em razão das diferenças entre o tipo de canal de cálcio e a sensibilidade nos distintos tecidos. Demonstrou-se que o verapamil inibe a liberação de insulina em seres humanos, mas as doses necessárias são maiores do que as empregadas no tratamento da angina e em outras patologias cardiovasculares.

Há um corpo significativo de evidências sugerindo que os bloqueadores dos canais de cálcio interferem na agregação plaquetária *in vitro* e poderiam prevenir ou atenuar o desenvolvimento de lesões ateromatosas em animais. No entanto, estudos clínicos não definiram seu papel na coagulação sanguínea humana e na aterosclerose.

Demonstrou-se que o verapamil bloqueia a glicoproteína P responsável pelo transporte de muitos fármacos estranhos para fora das células cancerosas (e de outras células) (ver Capítulo 1); outros bloqueadores dos canais de cálcio parecem ter efeito similar. Essa ação não é estéreo-específica. Demonstrou-se que o verapamil reverte parcialmente a resistência de células cancerosas a muitos agentes quimioterápicos *in vitro*. Alguns resultados clínicos sugerem efeitos similares nos pacientes (ver Capítulo 54). A pesquisa em animais sugere futuros papéis para os bloqueadores de cálcio no tratamento de osteoporose, distúrbios da fertilidade e contracepção masculina, imunomodulação e, até mesmo, esquistossomose. O verapamil não parece bloquear transportadores de íon metálico divalente transmembrana, como o DMT1.

Toxicidade

Os efeitos tóxicos relatados mais importantes para os bloqueadores dos canais de cálcio são extensões diretas de sua ação terapêutica. A inibição excessiva do influxo de cálcio pode provocar grave depressão cardíaca, inclusive bradicardia, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca e insuficiência cardíaca. Esses efeitos têm sido raros na prática clínica.

Em estudos retrospectivos de tipo caso-controle relatou-se que o nifedipino de ação imediata aumentou o risco de infarto do miocárdio nos pacientes com hipertensão arterial. Os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos de liberação lenta e ação longa geralmente são bem tolerados. No entanto, houve relato de que, em comparação com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), os di-hidropiridínicos aumentaram o risco de eventos cardíacos adversos em pacientes com hipertensão arterial, com ou sem diabetes. Esses resultados sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio de ação relativamente curta, como o nifedipino de liberação imediata, têm potencial de aumentar o risco de eventos cardíacos adversos, devendo ser evitados. Os pacientes que recebem fármacos β-bloqueadores são mais sensíveis aos efeitos cardiodepressores dos bloqueadores dos canais de cálcio. As toxicidades menores (problemáticas, porém que não requerem, em geral, interrupção da terapia) incluem rubor, tontura, náuseas, constipação e edema periférico. A constipação é particularmente comum com o uso de verapamil.

Mecanismos dos efeitos clínicos

Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a força contrátil miocárdica, o que reduz a demanda do miocárdio por oxigênio. O bloqueio do canal de cálcio na musculatura lisa arterial reduz as pressões arterial e intraventricular. Alguns desses fármacos (p. ex., verapamil, diltiazem) também têm efeito antiadrenérgico inespecífico, que pode contribuir para a vasodilatação periférica. Em consequência de todos esses efeitos, a tensão da parede ventricular esquerda é reduzida, o que diminui a demanda miocárdica de oxigênio. A redução da frequência cardíaca com o uso do verapamil ou do diltiazem causa diminuição adicional da demanda miocárdica de oxigênio. Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio também aliviam e previnem o espasmo focal de artéria coronária na angina variante. Assim, o uso desses agentes passou a ser o tratamento profilático mais efetivo em pacientes com essa forma de angina de peito.

Os tecidos nodais sinoatrial e atrioventricular, compostos principalmente de células de resposta lenta dependentes de cálcio, são bastante afetados pelo verapamil, moderadamente pelo diltiazem e muito menos pelas di-hidropiridinas. Assim, o verapamil e o diltiazem diminuem a condução nodal atrioventricular e, com frequência, são efetivos no tratamento da taquicardia por reentrada supraventricular e para redução da resposta ventricular na fibrilação ou *flutter* atrial. O nifedipino não afeta a condução atrioventricular. O antagonismo simpático inespecífico é mais evidente com o diltiazem e muito menos com o verapamil. O nifedipino não parece ter esse efeito. A taquicardia reflexa significativa em resposta à hipotensão acontece com maior frequência com o nifedipino e menor com diltiazem e verapamil. Essas diferenças nos efeitos farmacológicos devem ser consideradas na escolha do agente bloqueador dos canais de cálcio para o tratamento da angina.

Usos clínicos dos fármacos bloqueadores dos canais de cálcio

Além da angina, os bloqueadores dos canais de cálcio têm eficácia bem documentada no controle da hipertensão arterial (ver Capítulo 11) e nas taquiarritmias supraventriculares (ver Capítulo 14). Também se mostraram moderadamente eficazes em várias outras patologias, inclusive miocardiopatia hipertrófica, enxaqueca e fenômeno de Raynaud. O nifedipino mostrou alguma eficácia no trabalho de parto pré-termo, porém é mais tóxico e não tão efetivo quanto a **atosibana**, um antagonista da oxitocina em fase experimental (ver Capítulo 17).

As propriedades farmacocinéticas desses fármacos são apresentadas na Tabela 12-5. A escolha de um determinado agente bloqueador do canal de cálcio deve ser feita com o conhecimento de seus efeitos colaterais potenciais específicos, bem como de suas propriedades farmacológicas. O nifedipino não reduz a condução atrioventricular e, por conseguinte, pode ser empregado com mais segurança do que o verapamil ou o diltiazem na presença de anormalidades da condução atrioventricular. A combinação de verapamil ou diltiazem com β-bloqueadores pode produzir bloqueio atrioventricular e depressão da função ventricular. Na

booksmedicos.org

Vasodilatadores coronarianos especiais

Muitos vasodilatadores se mostraram capazes de aumentar o fluxo coronariano na ausência de doença aterosclerótica. Entre eles estão o **dipiridamol** e a **adenosina.** De fato, o dipiridamol é um dilatador das coronárias extremamente efetivo, mas não em quadros anginosos em razão do fenômeno de roubo coronariano. A adenosina, um nucleosídeo natural, atua sobre receptores específicos ligados à membrana, incluindo pelo menos quatro subtipos (A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3). A adenosina, atuando sobre os receptores A_{2A}, causa dilatação breve, mas muito intensa, dos vasos de resistência coronarianos, e tem sido usada como agente para medição do fluxo coronariano máximo ("fluxo fracionado de reserva", FFR) em pacientes com doença coronariana. O fármaco também retarda de forma acentuada ou bloqueia a condução atrioventricular (AV) no coração, e é usado para conversão de taquicardias nodais AV para ritmo sinusal (ver Capítulo 14). A **regadenosona** é um agonista A_{2A} seletivo desenvolvido para uso na imagem da circulação coronariana. Para essa aplicação, ela parece ter melhor relação custo-benefício do que a adenosina. Ligantes do receptor de adenosina estão sendo investigados como anti-inflamatórios, antinociceptivos e para outras aplicações neurológicas.

Roubo coronariano é a denominação dada à ação de vasodilatadores coronarianos não seletivos em pacientes com obstrução parcial de um segmento da vascularização coronariana. O fenômeno resulta do fato de, na ausência de medicamentos, as arteríolas nas áreas isquêmicas do miocárdio geralmente estarem em dilatação máxima, como resultado de fatores locais de controle, ao passo que os vasos de resistência nas regiões bem perfundidas se mantêm capazes de dilatação complementar em resposta aos esforços. Quando se administra um vasodilatador arteriolar potente, apenas os vasos nas regiões bem perfundidas são capazes de dilatação complementar e, consequentemente, mais fluxo é desviado (roubado) da região isquêmica para a normal. O dipiridamol, que atua em parte inibindo a recaptação da adenosina, caracteristicamente produz esse efeito nos pacientes com angina. Nos pacientes com angina instável, o roubo coronariano transitório pode desencadear infarto do miocárdio. A adenosina e a regadenosona contêm alertas sobre esses efeitos.

presença de insuficiência cardíaca franca, todos os bloqueadores dos canais de cálcio podem causar agravamento adicional do problema em consequência de seu efeito inotrópico negativo. Contudo, o **anlodipino** não aumenta a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção sistólica ventricular esquerda, podendo ser empregado com segurança.

Nos pacientes com pressão arterial relativamente baixa, as di-hidropiridinas podem provocar redução adicional da pressão com efeitos deletérios. O verapamil e o diltiazem parecem produzir menos hipotensão e talvez sejam mais bem tolerados nessas circunstâncias. Nos pacientes com história de taquicardia, *flutter* e fibrilação atrial, o verapamil e o diltiazem têm nítida vantagem em razão de seus efeitos antiarrítmicos. No paciente tratado com digitálico, o verapamil deve ser utilizado com cautela, porque pode aumentar os níveis sanguíneos de digoxina por meio de interação farmacocinética. Embora aumentos no nível sanguíneo de digoxina também tenham sido demonstrados com o diltiazem e com o nifedipino, as interações são menos consistentes do que com o verapamil.

Nos pacientes com angina instável, os bloqueadores dos canais de cálcio de ação curta e de liberação imediata podem aumentar o risco de eventos cardíacos adversos e, por conseguinte, estão contraindicados (ver "Toxicidade", anteriormente). No entanto, nos pacientes com infarto do miocárdio sem onda Q, o diltiazem pode reduzir a frequência de angina pós-infarto, e é empregado com essa finalidade.

FÁRMACOS β-BLOQUEADORES

Embora não sejam vasodilatadores (com a exceção do carvedilol e do nebivolol), os β-bloqueadores (ver Capítulo 10) são extremamente úteis no tratamento da angina de esforço. Os efeitos benéficos dos agentes β-bloqueadores estão relacionados com sua ação hemodinâmica – diminuição de frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade – que reduzem a demanda miocárdica de oxigênio em repouso e durante exercício. A redução da frequência cardíaca também está associada a maior tempo de perfusão diastólica, o que pode melhorar a perfusão coronariana. No entanto, a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial e, por conseguinte, a diminuição do consumo miocárdico de oxigênio, parecem ser os mecanismos mais importantes para o alívio da angina e para aumento da tolerância ao exercício. Os β-bloqueadores também são valiosos no tratamento da isquemia silenciosa ou ambulatorial. Como não provoca dor, essa condição geralmente é detectada pelo aparecimento dos sinais eletrocardiográficos típicos da isquemia. O "tempo isquêmico" total diário é reduzido com terapia de longo prazo com β-bloqueador. Os agentes β-bloqueadores diminuem a mortalidade de pacientes com infarto do miocárdio recente e aumentam a sobrevida, além de prevenir AVE nos pacientes com hipertensão arterial. Ensaios randomizados em pacientes com angina estável mostraram melhores resultados e melhora sintomática com β-bloqueadores na comparação com bloqueadores dos canais de cálcio.

Os efeitos indesejáveis dos agentes β-bloqueadores na angina incluem aumento do volume diastólico final e do tempo de ejeção, ambos tendentes a aumentar a demanda miocárdica de oxigênio. Esses efeitos deletérios dos agentes β-bloqueadores podem ser balanceados pelo uso concomitante de nitratos, conforme descrito adiante.

As contraindicações ao uso de β-bloqueadores são asma e outros quadros de broncoespasmo, bradicardia grave, bloqueio atrioventricular, síndrome da bradicardia-taquicardia e insuficiência ventricular esquerda instável grave. Entre as possíveis complicações estão fadiga, intolerância ao exercício, insônia, sonhos desagradáveis, agravamento de claudicação e disfunção erétil.

NOVOS FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

Em razão da alta prevalência de angina, a busca por novos fármacos para seu tratamento é ativa. Alguns dos fármacos ou grupos de fármacos atualmente sob pesquisa estão listados na Tabela 12-6.

booksmedicos.org

TABELA 12-6 Novos fármacos ou grupos de fármacos sob pesquisa para uso no tratamento de angina

Amilorida
Capsaicina
Agentes bradicárdicos diretos, como ivabradina
Inibidores da corrente de sódio de inativação lenta, como ranolazina
Moduladores metabólicos, como trimetazidina
Doadores de óxido nítrico, como L-arginina
Ativadores dos canais de potássio, como nicorandil
Facilitadores da proteína-cinase G, como detanonoato
Inibidores da Rho cinase, como fasudil
Sulfonilureias, como glibenclamida
Tiazolidinedionas
Inibidores da vasopeptidase
Inibidores da xantina-oxidase, como alopurinol

A **ranolazina** parece atuar reduzindo a corrente de sódio tardia (I_{Na}) que facilita a entrada de cálcio por meio do permutador de sódio-cálcio (ver Capítulo 13). A resultante redução na concentração intracelular de cálcio reduz a tensão diastólica, a contratilidade e o trabalho do coração. A ranolazina está aprovada para uso no tratamento de angina nos Estados Unidos. Diversos estudos demonstraram sua efetividade no tratamento de angina estável, mas o medicamento não foi capaz de reduzir a incidência de morte em pacientes com síndrome coronariana aguda. A ranolazina prolonga o intervalo QT em pacientes com doença arterial coronariana (mas reduz o intervalo QT em pacientes com síndrome do QT longo, LQT3). O medicamento não foi associado à arritmia tipo *torsades de pointes* e pode inibir o metabolismo da digoxina e da sinvastatina.

Determinados moduladores metabólicos (p. ex., **trimetazidina**) são conhecidos como **inibidores da pFOX** porque inibem parcialmente a via de oxidação de ácidos graxos no miocárdio. Como o metabolismo é deslocado para a oxidação de ácidos graxos no miocárdio isquêmico, há aumento da demanda de oxigênio por unidade de ATP produzida. A inibição parcial da enzima necessária para a oxidação dos ácidos graxos (3-cetoacila tiolase de cadeia longa, LC-3KAT) parece melhorar o estado metabólico do tecido isquêmico. (A ranolazina foi inicialmente incluída nesse grupo de agentes, mas ela não tem essa ação nas concentrações clinicamente pertinentes.) A trimetazidina mostrou-se eficaz no tratamento da angina estável, mas não está aprovada para uso nos Estados Unidos. Um medicamento muito mais antigo, o **alopurinol**, é outro tipo de modificador metabólico. O alopurinol inibe a xantinoxidase (ver Capítulo 36), enzima que contribui para o estresse oxidativo e para a disfunção endotelial. Em um estudo recente foi sugerido que, em dose alta, o alopurinol aumentaria o tempo de exercício nos pacientes com angina aterosclerótica.

Os chamados medicamentos bradicárdicos, bloqueadores relativamente seletivos dos canais de cálcio I_f (p. ex., **ivabradina**), reduzem a frequência cardíaca ao inibirem o canal de sódio ativado pela hiperpolarização no nodo sinoatrial. Nenhum outro efeito hemodinâmico significativo foi relatado. A ivabradina parece reduzir as crises anginosas com eficácia similar àquela dos bloqueadores dos canais de cálcio e dos β-bloqueadores. A falta de efeito sobre os músculos liso gastrintestinal e brônquico é uma vantagem da ivabradina, que está aprovada para tratamento de angina e insuficiência cardíaca fora dos Estados Unidos.

As Rho cinases (ROCK) formam a família das enzimas que inibem o relaxamento vascular funções diversas de vários outros tipos celulares. A atividade excessiva dessas enzimas foi implicada no espasmo coronariano, na hipertensão pulmonar, na apoptose e em outras condições. Assim, fármacos com alvo na enzima foram pesquisados quanto a possíveis aplicações clínicas. O **fasudil** é um inibidor de Rho cinase do músculo liso e reduz o vasospasmo coronariano em cobaias. Nos ensaios clínicos em pacientes com doença arterial coronariana, houve melhora do desempenho nos testes de esforço.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANGINA

No tratamento da doença arterial coronariana (DAC) são empregados métodos clínicos e cirúrgicos. A angina refratária e a síndrome coronariana aguda (SCA) devem ser tratadas com revascularização física, ou seja, intervenção coronariana percutânea (ICP), instalação de *stent*, ou enxerto de *bypass* em artéria coronária (CABG). O padrão de cuidado para SCA é instalação urgente de *stent*. Contudo, é possível prevenir SCA e tratar angina crônica em muitos pacientes com medicamentos.

Como a causa mais comum de angina é a doença aterosclerótica das coronárias, a terapia deve abordar as causas subjacentes de DAC, assim como os sintomas imediatos de angina. Além de reduzir a necessidade de terapia antianginosa, esse tratamento primário mostrou-se capaz de reduzir eventos cardíacos principais, como o infarto do miocárdio.

A terapia de primeira linha para DAC depende da modificação dos fatores de risco, como tabagismo, hipertensão arterial (ver Capítulo 11), hiperlipidemia (ver Capítulo 35), obesidade e depressão clínica. Além disso, os medicamentos antiplaquetários (ver Capítulo 34) são muito importantes.

A terapia farmacológica específica para prevenção de infarto do miocárdio e morte consiste em agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico, bloqueadores do receptor ADP, Capítulo 34) e agentes hipolipemiantes, em especial as estatinas (Capítulo 35). Sabe-se que a terapia agressiva com estatinas reduz a incidência e a gravidade da isquemia nos pacientes durante provas de esforço e a incidência de eventos cardíacos (inclusive infarto e morte) nos estudos clínicos. Os inibidores da ECA também reduzem o risco de eventos cardíacos adversos nos pacientes em alto risco de DAC, embora não se tenha demonstrado de maneira consistente que tenham efeitos antianginosos. Nos pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, recomenda-se terapia agressiva, que consiste em aplicação de *stent* coronariano, fármacos hipolipemiantes, heparina e agentes antiplaquetários.

O tratamento da angina estabelecida e de outras manifestações da isquemia miocárdica inclui as medidas de correção previamente descritas, assim como tratamento para prevenir ou aliviar os sintomas. O tratamento dos sintomas baseia-se na redução da demanda miocárdica de oxigênio e no aumento do fluxo sanguíneo coronariano para o miocárdio potencialmente isquêmico, visando restaurar o equilíbrio entre o aporte e a demanda de oxigênio do miocárdio.

booksmedicos.org

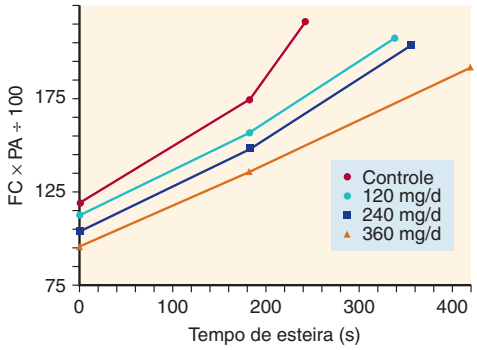


FIGURA 12-5 Efeitos do diltiazem sobre o duplo produto (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica) em um grupo de 20 pacientes com angina de esforço. Em um estudo duplo-cego usando um protocolo padronizado, pacientes foram testados em esteira usando placebo ou três doses do medicamento. A frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) sistólica foram registradas com 180 segundos de exercício (pontos médios das linhas) e no momento do início dos sintomas anginosos (pontos mais à direita). Observe que o tratamento farmacológico reduziu o duplo produto em todos os momentos durante o exercício e prolongou o tempo até o aparecimento dos sintomas. (Dados de Lindenberg BS et al.: Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of angina. J Am Coll Cardiol 1983;2:1129.

Angina de esforço

Muitos estudos demonstraram que nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e β-bloqueadores aumentam o tempo até o início da angina e depressão de ST nos testes ergométricos em esteira de pacientes com angina de esforço (Figura 12-5). Embora a tolerância ao exercício aumente, em geral não há alteração no limiar de angina, isto é, o produto frequência-pressão em que ocorrem os sintomas.

Para a terapia de manutenção na angina estável crônica, podem ser usados nitratos de ação longa, agentes bloqueadores dos canais de cálcio ou β-bloqueadores; a escolha do fármaco depende da resposta individual de cada paciente. Nos pacientes hipertensos, pode ser suficiente a monoterapia com β-bloqueador ou com bloqueador dos canais de cálcio de liberação lenta ou de ação longa. Nos pacientes normotensos, os nitratos de ação longa são adequados. Demonstrou-se que a combinação de um β-bloqueador com um bloqueador do canal de cálcio (p. ex., propranolol com nifedipino), ou de dois bloqueadores dos canais de cálcio diferentes (p. ex., nifedipino e verapamil) é mais efetiva do que cada medicamento de maneira isolada. Quando a resposta a um único medicamento é inadequada, deve-se adicionar um fármaco de classe diferente para maximizar a redução benéfica do trabalho cardíaco, ao mesmo tempo em que se minimizam os efeitos indesejáveis (Tabela 12-7). Alguns pacientes necessitam de terapia com os três grupos de fármacos. A ranolazina pode ser efetiva em alguns pacientes refratários ao tratamento convencional.

Angina vasospástica

Os nitratos e os bloqueadores dos canais de cálcio, mas não os β-bloqueadores, são medicamentos efetivos para aliviar e prevenir episódios isquêmicos em pacientes com angina variante. Em cerca de 70% dos pacientes tratados com nitratos mais bloqueadores dos canais de cálcio, as crises de angina são abolidas por completo; em outros 20%, obtém-se redução acentuada da frequência dos episódios anginosos. A prevenção do espasmo da artéria coronária (com ou sem lesões ateroscleróticas fixas da artéria coronária) é o principal mecanismo para essa resposta benéfica. Hoje, todos os bloqueadores dos canais de cálcio disponíveis parecem igualmente efetivos, e a escolha de um determinado medicamento varia com o paciente. Não há indicação de revascularização cirúrgica nem de angioplastia em pacientes com angina variante.

Angina instável e síndromes coronarianas agudas

Nos pacientes com angina instável e episódios isquêmicos recorrentes em repouso, o principal mecanismo é a formação de trombo não oclusivo, rico em plaquetas e recorrente. Há indicação de terapia antiplaquetária agressiva com uma combinação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel. Na maioria desses pacientes também indica-se o uso de heparina intravenosa ou de heparina de baixo peso molecular subcutânea. Quando a intervenção coronariana percutânea com aplicação de *stent* se faz necessária (e a maioria dos pacientes com SCA é tratada com instalação de *stent*) devem ser acrescentados inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, como o abciximabe. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de terapia com nitroglicerina e β-bloqueador; os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser acrescidos nos casos refratários para alívio da isquemia miocárdica. Também deve ser iniciada terapia primária com inibidor da ECA e agente hipolipemiante.

TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA (DAP) E CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE

A aterosclerose pode resultar em isquemia de músculos periféricos, exatamente como a doença arterial coronariana causa

TABELA 12-7 Efeitos de nitratos isolados e com β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio na angina de peito

	Nitratos isolados	Betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio	Nitratos combinados com betaloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio
Frequência cardíaca	*Aumento reflexo*[1]	Diminuição	Diminuição
Pressão arterial	Diminuição	Diminuição	Diminuição
Volume diastólico final	Diminuição	*Aumento*	Nenhum ou diminuição
Contratilidade	*Aumento reflexo*[1]	Diminuição	Nenhum
Tempo de ejeção	Redução[1]	*Aumento*	Nenhum

[1]Reflexo barorreceptor.

Nota: Os efeitos indesejáveis são apresentados em itálico.

booksmedicos.org

isquemia cardíaca. A dor (claudicação) ocorre em músculos esqueléticos, em especial nos membros inferiores, durante exercício e desaparece com o repouso. Embora a claudicação não implique risco de vida imediato, a doença arterial periférica está associada ao aumento da mortalidade, pode reduzir muito a tolerância aos exercícios e está associada a úlceras isquêmicas crônicas e suscetibilidade a infecções.

A claudicação intermitente resulta de obstrução do fluxo sanguíneo por ateromas nas grandes e médias artérias. A inserção de *stents* nos vasos obstruídos tem sido mais comum. A terapia com programa supervisionado de exercícios reduz a claudicação e aumenta a distância caminhada sem dor. O tratamento clínico direcionado à reversão ou controle da aterosclerose requer medição e controle da hiperlipidemia (ver Capítulo 35), da hipertensão arterial (ver Capítulo 11) e da obesidade; cessação do tabagismo; e controle do diabetes, quando presente. Fisioterapia e condicionamento com exercícios têm benefício comprovado. Os vasodilatadores convencionais não têm valor porque os vasos distais às lesões obstrutivas geralmente já estão dilatados em repouso. Fármacos antiplaquetários, como o **ácido acetilsalicílico** ou o **clopidogrel** (ver Capítulo 34) são frequentemente usados para prevenção de trombos na região das placas, e têm benefício comprovado na redução do risco de infarto do miocárdio, AVE e morte vascular, ainda que tenham pouco ou nenhum efeito sobre a claudicação. Dois fármacos são utilizados quase exclusivamente no tratamento da DAP. O **cilostazol**, um inibidor da fosfodiesterase do tipo 3 (PDE3), não é bem conhecido, mas talvez tenha efeitos antiplaquetários e vasodilatadores seletivos. Esse medicamento mostrou-se capaz de aumentar a tolerância aos exercícios em pacientes com claudicação grave. A **pentoxifilina,** um derivado da xantina, é amplamente divulgado para uso nesse quadro, mas não é recomendado. Supõe-se que atue reduzindo a viscosidade do sangue e, talvez, aumentando a capacidade de deformação dos glóbulos vermelhos, permitindo que o sangue flua com mais facilidade por regiões parcialmente obstruídas. A angioplastia percutânea com aplicação de *stent* frequentemente é efetiva em pacientes com sinais e sintomas de isquemia clinicamente intratáveis.

RESUMO Fármacos usados na angina de peito

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
NITRATOS				
• Nitroglicerina	Libera óxido nítrico no músculo liso, que ativa a guanililciclase e aumenta o GMPc	Relaxamento do músculo liso, principalmente em vasos • outros músculos lisos são relaxados, mas não de forma tão acentuada • a vasodilatação diminui o retorno venoso e o volume do coração • pode aumentar o fluxo coronariana em algumas regiões e na angina variante	Angina: forma sublingual para os episódios agudos • formas oral e transdérmica para profilaxia • forma IV para a síndrome coronariana aguda	Alto efeito de primeira passagem, de modo que a dose sublingual é muito menor que a oral • a alta solubilidade em lipídeos garante absorção rápida • *Toxicidade*: hipotensão ortostática, taquicardia, cefaleia • *Interações*: hipotensão sinérgica com inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (sildenafila etc.)
• *Dinitrato de isossorbida: muito similar à nitroglicerina, duração de ação ligeiramente maior*				
• *Mononitrato de isossorbida: metabólito ativo do dinitrato; usado por via oral para profilaxia*				
β-BLOQUEADORES				
• Propranolol	Antagonista competitivo não seletivo dos β-adrenoceptores	Diminuição de frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial • diminuição da demanda miocárdica de oxigênio	Profilaxia da angina • para outras aplicações, ver Capítulos 10, 11 e 13	Oral e parenteral, duração de ação de 4-6 horas • *Toxicidade*: asma, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca aguda, sedação • *Interações*: efeito aditivo a todos os depressores cardíacos
• *Atenolol, metoprolol, outros: bloqueadores β_1-seletivos, risco menor, mas ainda significativo, de broncospasmo*				
• *Para outros β-bloqueadores e suas aplicações, consulte os Capítulos 10 e 11*				
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO				
• Verapamil, diltiazem	Bloqueio não seletivo dos canais de cálcio do tipo L nos vasos e no coração	Resistência vascular, frequência cardíaca e força cardíaca reduzidas resultam em diminuição da demanda de oxigênio	Profilaxia de angina, hipertensão arterial, outros	Oral, IV, duração de 4-8 h • *Toxicidade*: bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca aguda; constipação, edema • *Interações*: efeito aditivo com outros depressores cardíacos e medicamentos hipotensores
• Nifedipino (um di-hidropiridinico)	Bloqueio dos canais de cálcio do tipo L vasculares > canais cardíacos	Semelhante ao verapamil e diltiazem; menos efeito cardíaco	Profilaxia da angina e tratamento da hipertensão arterial, mas o nifedipino de *liberação imediata* é contraindicado	Oral, duração de 4-6 h • *Toxicidade*: hipotensão excessiva, taquicardia por reflexo barorreceptor • *Interações:* efeito aditivo com outros vasodilatadores
• *Outros di-hidropiridínicos: como o nifedipino, mas com início mais lento e maior duração da ação (até 12 h ou mais)*				

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
MISCELÂNEA				
• Ranolazina	Inibe a corrente de sódio tardia no coração • também pode modificar a oxidação dos ácidos graxos	Reduz a demanda cardíaca de oxigênio • a modificação da oxidação dos ácidos graxos pode melhorar a eficiência da utilização cardíaca de oxigênio	Profilaxia da angina	Oral, duração de 6-8 h • *Toxicidade:* prolongamento do intervalo QT (mas sem aumento de *torsades de pointes*), náuseas, constipação, tontura • *Interações:* inibidores da CYP3A aumentam a concentração e a duração de ação da ranolazina
• *Ivabradina: inibidor do marca-passo sinoatrial em fase de investigação; a redução da frequência cardíaca reduz a demanda de oxigênio*				

REFERÊNCIAS

Anderson JL et al: 2011 ACCF/AHA Focused update incorporated into the ACC/ AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;123:e426.

Borer JS: Clinical effect of 'pure' heart rate slowing with a prototype If inhibitor: Placebo-controlled experience with ivabradine. Adv Cardiol 2006;43:54.

Burashnikov A et al: Ranolazine effectively suppresses atrial fibrillation in the setting of heart failure. Circ: Heart Fail 2014;7:627.

Carmichael P, Lieben J: Sudden death in explosives workers. Arch Environ Health 1963;7:50.

Chaitman BR et al: Effects of ranolazine, with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. JAMA 2004;291:309.

Chen JF, Eltschig HK, Fredholm BB: Adenosine receptors as targets–What are the challenges? Nature Rev Drug Discov 2013;12:265.

Chen Z, Zhang J, Stamler JS: Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. Proc Nat Acad Sci 2002;99:8306.

Cooper-DeHoff RM, Chang S-W, Pepine CJ: Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. Curr Opin Pharmacol 2013;13:301.

DeWitt CR, Waksman JC: Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev 2004;23:223.

Fraker TD Jr, Fihn SD: 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 2007;50:2264.

Ignarro LJ et al: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside, and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. J Pharmacol Exp Ther 1981;218:739.

Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ: Overview of the management of stable angina pectoris. UpToDate, 2010. http://www.uptodate.com.

Kast R et al: Cardiovascular effects of a novel potent and highly selective asaindolebased inhibitor of Rho-kinase. Br J Pharmacol 2007;152:1070.

Lacinova L: Voltage-dependent calcium channels. Gen Physiol Biophys 2005; 24(Suppl 1):1.

Li H, Föstermann U: Uncoupling of endothelial NO synthesis in atherosclerosis and vascular disease. Curr Opin Pharmacol 2013;13:161.

Mayer B, Beretta M: The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance:

News, views and troubles. Br J Pharmacol 2008;155:170.

McLaughlin VV et al: Expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573.

Mohler ER III: Medical management of claudication. UpToDate, 2013. www.uptodate.com.

Moss AJ et al: Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:1289.

Müller CE, Jacobson KA: Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. Biochim Biophys Acta 2011;1808:1290.

Münzel T, et al: Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. Circulation 2003;108:2172.

Münzel T, Gori T: Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. Curr Opin Pharmacol 2013;13:251.

Peng J, Li Y-J: New insights into nitroglycerin effects and tolerance: Role of calcitonin gene-related peptide. Eur J Pharmacol 2008; 586:9.

Saint DA: The cardiac persistent sodium current: An appealing therapeutic target? Br J Pharmacol 2008;153:1133.

Sayed N et al: Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance. Circ Res 2008; 103:606.

Simmons M, Laham RJ: New therapies for angina pectoris. UpToDate, 2013. http://www.uptodate.com.

Stone GW et al: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Eng J Med 2011;364:226.

Triggle DJ: Calcium channel antagonists: clinical uses–Past, present and future. Biochem Pharmacol 2007;74:1.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
NITRATOS E NITRITOS
Dinitrato de isossorbida (oral, oral com liberação retardada, sublingual)
Mononitrato de isossorbida
Nitrito de amila
Nitroglicerina (sublingual, bucal, oral com liberação retardada, parenteral, adesivo transdérmico, pomada de uso tópico)
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO
Anlodipino
Clevidipino (aprovado apenas para uso em emergências hipertensivas)
Diltiazem (oral, oral com liberação retardada, parenteral)
Felodipino
Isradipino (oral, oral com liberação controlada)
Nicardipino (oral, oral com liberação retardada, parenteral)
Nifedipino (oral, oral com liberação prolongada)
Nisoldipino
Verapamil (oral, oral com liberação retardada, parenteral)
BETA-BLOQUEADORES
Ver Capítulo 10
BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO
Ranolazina
MEDICAMENTOS PARA A DISFUNÇÃO ERÉTIL
Sildenafila
Tadalafila
Vardenafila
MEDICAMENTOS PARA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA
Cilostazol
Pentoxifilina

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O caso descrito é característico de doença arterial coronariana em um paciente com hiperlipidemia. Sua hiperlipidemia deve ser tratada agressivamente para retardar e, possivelmente, reverter a evolução das lesões coronarianas presentes (ver Capítulo 35). O tratamento dos episódios agudos de angina deve incluir comprimidos sublinguais ou aerossol sublingual de nitroglicerina, 0,4 a 0,6 mg. Espera-se alívio do desconforto em 2 a 4 minutos. Para prevenir episódios de angina, deve-se tentar primeiro um β-bloqueador, como o metoprolol. Quando há contraindicações ao uso de um β-bloqueador, é provável que um bloqueador do canal de cálcio de ação média ou longa, como verapamil, diltiazem ou anlodipino, seja efetivo. Em razão dos antecedentes familiares do paciente, há indicação para o uso de um agente antiplaquetário, como o ácido acetilsalicílico em dose baixa. O acompanhamento cuidadoso é obrigatório, com repetição do lipidograma, aconselhamento dietético e terapia com hipolipemiante; também deve-se considerar a possibilidade de realizar angiografia das coronárias.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

13

Fármacos usados na insuficiência cardíaca

Bertram G. Katzung, MD, PhD*

ESTUDO DE CASO

Um paciente do sexo masculino com 65 anos desenvolveu com falta de ar aos esforços várias semanas após ter apresentado um quadro viral. A falta de ar era acompanhada por inchaço dos pés e tornozelos e fadiga crescente. Ao exame físico, o paciente apresentava falta de ar leve enquanto deitado com melhora quando sentado em posição ereta. Seu pulso estava regular com frequência de 105 e sua pressão arterial era 110/70 mmHg. Havia estertores em ambas as bases pulmonares e sua pressão venosa jugular estava elevada. Seu fígado estava aumentado e observou-se edema de 3+ nos tornozelos e pés. O ecocardiograma revelou coração dilatado com contração deficiente e fração de ejeção ventricular esquerda de aproximadamente 20% (normal: 60%). A hipótese diagnóstica é de miocardiopatia dilatada secundária a uma infecção viral com insuficiência cardíaca classe III, estágio C. Qual é o tratamento indicado?

Diz-se que há insuficiência cardíaca quando o débito cardíaco é inadequado ao provimento do oxigênio necessário para o corpo. Trata-se de uma condição altamente letal, com taxa de mortalidade em 5 anos de aproximadamente 50%. A causa mais comum de insuficiência cardíaca nos Estados Unidos é a doença arterial coronariana, sendo a hipertensão arterial um fator também importante. Há dois tipos principais de insuficiência. Cerca de 50% dos pacientes mais jovens apresentam **insuficiência sistólica**, com redução da ação de bombeamento mecânico (contratilidade) e da fração de ejeção. O grupo remanescente apresenta **insuficiência diastólica**, na qual o enrijecimento e a perda do relaxamento adequado têm papel importante na redução do enchimento e do débito cardíaco. A fração de ejeção pode estar normal (preservada) na insuficiência diastólica ainda que o volume sistólico esteja muito reduzido. A proporção de pacientes com insuficiência diastólica aumenta com a idade. Como outras patologias cardiovasculares (em especial o infarto do miocárdio) têm sido agora tratadas de forma mais efetiva, um número maior de pacientes sobrevive por tempo suficiente para que a insuficiência cardíaca se desenvolva, fazendo dessa uma das patologias cardiovasculares com aumento real de prevalência.

A insuficiência cardíaca é uma doença progressiva que se caracteriza por redução gradual no desempenho cardíaco, pontuada em muitos casos por episódios de descompensação aguda que frequentemente demandam hospitalização. Portanto, o tratamento é direcionado para duas metas distintas: (1) reduzir ao máximo possível os sintomas e a progressão da doença durante os períodos relativamente estáveis; e (2) tratar os episódios agudos de descompensação cardíaca. Esses fatores são discutidos em "Farmacologia clínica dos fármacos usados na insuficiência cardíaca".

Embora se acredite que o defeito primário na insuficiência cardíaca sistólica inicial resida no maquinário de acoplamento de excitação-contração do coração, o quadro clínico também envolve muitos outros processos e órgãos, inclusive reflexo barorreceptor, sistema nervoso simpático, rins, angiotensina II e outros peptídeos, aldosterona e apoptose das células cardíacas. O reconhecimento desses fatores resultou na evolução de diversas estratégias de tratamento farmacológico (Tabela 13-1).

Ensaios clínicos de grande porte mostraram que a terapia direcionada a alvos não cardíacos tem mais valor no tratamento de longo prazo da insuficiência cardíaca do que os agentes inotrópicos positivos tradicionais (glicosídeos cardíacos [digitálicos]). Estudos extensos mostraram que inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), certos β-bloqueadores, antagonistas do receptor de aldosterona e terapia combinada de hidralazina-nitrato constituem os únicos agentes em uso hoje em dia que realmente prolongam a vida de pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Essas estratégias são úteis na insuficiência tanto sistólica como diastólica. Os fármacos inotrópicos positivos, por outro lado, são valiosos principalmente na insuficiência sistólica aguda. Os glicosídeos cardíacos também reduzem os sintomas na insuficiência cardíaca sistólica crônica. Nos ensaios clínicos de grande porte publicados até o momento,

*O autor agradece ao Dr. William W. Parmley, MD, que foi coautor deste capítulo em edições anteriores.

booksmedicos.org

TABELA 13-1 Terapias usadas na insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca sistólica crônica	Insuficiência cardíaca aguda
Diuréticos	Diuréticos
Antagonistas do receptor de aldosterona	Vasodilatadores
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	β-agonistas
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Bipiridinas
β-bloqueadores	Peptídeo natriurético
Glicosídeos cardíacos	Dispositivo de assistência ventricular esquerda
Vasodilatadores	
Terapia de ressincronização	

outros medicamentos com efeito inotrópico positivo em geral *reduziram* a sobrevida em pacientes com insuficiência crônica ou não produziram qualquer benefício, e seu uso passou a ser desestimulado.

Controle da contratilidade cardíaca normal

O vigor da contração do músculo cardíaco é determinado por inúmeros processos que levam ao movimento dos filamentos de actina e miosina no sarcômero cardíaco (Figura 13-1). Em última análise, a contração resulta da interação do ativador cálcio (durante a sístole) com o sistema actina-troponina-tropomiosina, liberando assim a interação actina-miosina. Esse cálcio ativador é liberado do retículo sarcoplasmático (RS). A quantidade liberada depende da armazenada no RS e da quantidade do ativador cálcio que penetra na célula durante o platô do potencial de ação.

A. Sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio e outras modificações da proteína contrátil

Os determinantes da sensibilidade ao cálcio, isto é, a curva que relaciona o encurtamento das miofibrilas cardíacas com a concentração citoplasmática de cálcio, não estão totalmente compreendidos, mas foi demonstrado que vários tipos de fármacos afetam a sensibilidade ao cálcio *in vitro*. O **levosimendano** é o exemplo mais recente de medicamento que aumenta a sensibilidade ao cálcio (também inibe a fosfodiesterase) e reduz os sintomas em modelos de insuficiência cardíaca. Uma publicação recente sugere que um medicamento experimental, o **omecantiv mecarbil** (CK-1827452), altera a velocidade da transição da miosina de um estado de baixa ligação com a actina para um estado intensamente ligado à actina gerador de força. Essa ação poderia aumentar a contratilidade sem aumentar o consumo de energia, ou seja, com maior eficiência.

B. Quantidade de cálcio liberada do retículo sarcoplasmático

Uma pequena elevação no cálcio citoplasmático livre, produzida pelo influxo de cálcio durante o potencial de ação, dispara a abertura dos canais de cálcio sensíveis à rianodina e controlados pelos canais de cálcio (RyR2) na membrana do RS cardíaco e a rápida liberação de grande quantidade do íon no citoplasma nas proximidades do complexo actina-troponina-tropomiosina. A quantidade liberada é proporcional à armazenada no RS e a do ativador cálcio que penetra na célula através da membrana celular. (A rianodina é um potente alcaloide vegetal inotrópico negativo que interfere na liberação do cálcio por meio dos canais do RS cardíaco.)

C. Quantidade de cálcio armazenada no retículo sarcoplasmático

A membrana do RS contém um transportador de captação de cálcio muito eficiente conhecido como Ca^{2+}-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA). Essa bomba mantém o cálcio citoplasmático livre em níveis muito reduzidos durante a diástole ao bombear o cálcio para dentro do RS. A SERCA normalmente é inibida pelo fosfolambano; a fosforilação do fosfolambano pela proteína-cinase A (ativada, p. ex., pelo AMPc) remove essa inibição. Assim, a quantidade de cálcio sequestrada no RS é determinada, em parte, pela quantidade acessível a esse transportador e pela atividade do sistema nervoso simpático. Isso, por sua vez, depende do equilíbrio do influxo de cálcio (principalmente pelos canais de cálcio do tipo L regulados por voltagem na membrana) e do efluxo de cálcio, a quantidade removida da célula (principalmente por meio do permutador de sódio-cálcio, um transportador na membrana celular). A quantidade de Ca^{2+} liberada a partir do RS depende da resposta dos canais RyR ao Ca^{2+}ativador.

D. Quantidade de cálcio ativador

A quantidade de cálcio ativador que penetra na célula depende da disponibilidade dos canais de cálcio da membrana e da duração de sua abertura. Conforme descrito nos Capítulos 6 e 9, os simpatomiméticos provocam aumento no influxo de cálcio atuando sobre esses canais. Em contrapartida, os bloqueadores dos canais de cálcio (ver Capítulo 12) reduzem o influxo e deprimem a contratilidade.

E. Atividade do permutador de sódio-cálcio

Esse antitransportador (NCX) utiliza o gradiente de sódio para movimentar o cálcio contra seu gradiente de concentração, do citoplasma para o espaço extracelular. Em condições fisiológicas, as concentrações extracelulares desses íons são muito menos lábeis do que as concentrações intracelulares. Assim, a capacidade do permutador de sódio-cálcio de realizar o transporte depende muito das concentrações intracelulares de ambos os íons, em especial do sódio.

F. Concentração intracelular de sódio e atividade da Na^+/K^+-ATPase

A Na^+/K^+-ATPase, ao remover o sódio intracelular, é o principal determinante da concentração de sódio na célula. O influxo de sódio pelos canais regulados por voltagem, que ocorre como etapa normal de quase todos os potenciais de ação cardíacos, é outro determinante, embora a quantidade de sódio que penetra na célula a cada potencial de ação seja muito inferior a 1% do sódio intracelular total. A Na^+/K^+-ATPase parece ser o principal alvo da **digoxina** e de outros glicosídeos cardíacos.

booksmedicos.org

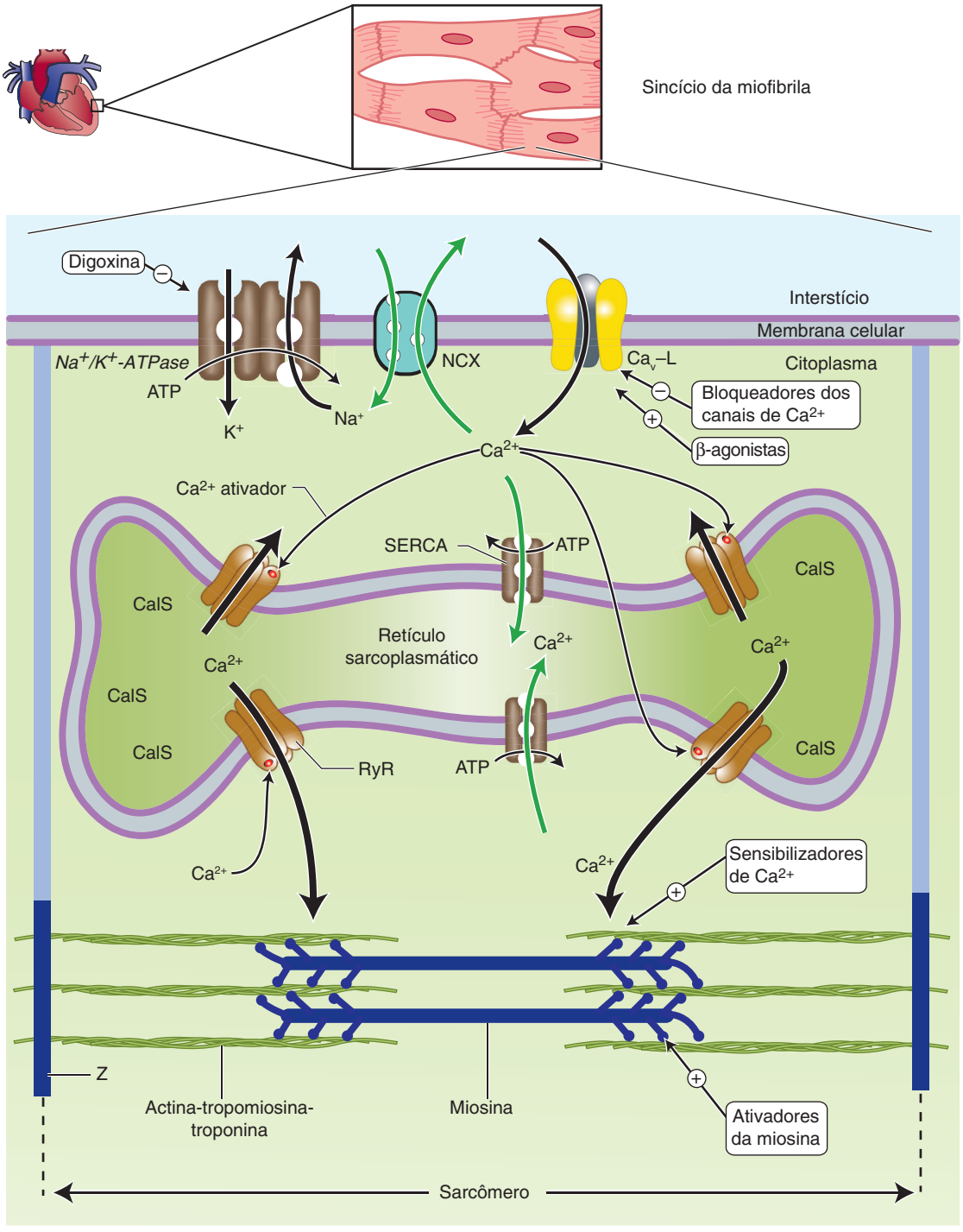


FIGURA 13-1 Diagrama esquemático de um sarcômero do músculo cardíaco, com os sítios de ação de diversos fármacos que modificam a contratilidade. A Na^+/K^+-ATPase, a bomba de sódio, é o sítio de ação dos glicosídeos cardíacos. O NCX é o transportador de sódio-cálcio. O Ca_v-L é o canal de cálcio do tipo L regulado por voltagem. A SERCA (Ca^{2+}-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático) é uma ATPase do transportador de cálcio que bombeia o cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático. O CalS é o cálcio ligado à calsequestrina, uma proteína de ligação de Ca^{2+} de alta capacidade. O RyR (receptor de rianodina RyR2) é um canal de cálcio ativado por cálcio na membrana do RS que é ativado para liberar o cálcio armazenado. Z é a linha Z que delimita o sarcômero. Os sensibilizadores de cálcio agem no complexo actina-troponina-tropomiosina, no qual o cálcio ativador gera a interação contrátil da actina e miosina. As setas pretas representam os processos que iniciam a contração ou sustentam o tônus basal. As setas verdes representam os processos que promovem o relaxamento.

booksmedicos.org

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma síndrome com muitas etiologias que pode envolver um ou ambos os ventrículos. O débito cardíaco geralmente está abaixo da faixa de normalidade (insuficiência de "baixo débito"). A disfunção sistólica, com débito cardíaco reduzido e fração de ejeção significativamente reduzida (FE < 45%; normal > 60%), é típica da insuficiência aguda, em especial daquela decorrente de infarto do miocárdio. Com frequência, ocorre disfunção diastólica como resultado da hipertrofia e do enrijecimento do miocárdio, sendo que, embora o débito cardíaco esteja reduzido, a fração de ejeção pode estar normal. Os pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de disfunção diastólica geralmente não apresentam resposta ideal ao tratamento com agentes inotrópicos positivos.

A insuficiência de "alto débito" é uma forma rara de insuficiência cardíaca. Nessa patologia, as demandas do organismo são tão grandes que mesmo o débito cardíaco aumentado é insuficiente. A insuficiência de alto débito pode resultar do hipertireoidismo, beribéri, anemia e *shunts* (desvios) arteriovenosos. Essa forma de insuficiência responde mal aos fármacos discutidos neste capítulo, devendo ser tratada por meio da correção da causa subjacente.

Os principais sinais e sintomas de todos os tipos de insuficiência cardíaca incluem taquicardia, redução da tolerância aos esforços, falta de ar e cardiomegalia. Edema periférico e pulmonar (a congestão da insuficiência cardíaca *congestiva*) são frequentes, mas não estão sempre presentes. A redução da tolerância aos esforços com fadiga muscular rápida é a principal consequência direta da redução do débito cardíaco. As outras manifestações resultam de tentativas do organismo de compensar o defeito cardíaco intrínseco.

A compensação neuro-humoral (extrínseca) envolve dois mecanismos principais (previamente apresentados na Figura 6-7) – o sistema nervoso simpático e a resposta hormonal de renina-angiotensina-aldosterona – além de vários outros. Alguns dos aspectos deletérios, bem como os benéficos, dessas respostas compensatórias estão ilustrados na Figura 13-2. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, parece haver redefinição do reflexo barorreceptor que passa a apresentar menor sensibilidade à pressão arterial. Consequentemente, o estímulo sensorial do barorreceptor para o centro vasomotor é reduzido mesmo em pressões normais; o efluxo simpático é aumentado, e o efluxo parassimpático, diminuído. O aumento do efluxo simpático causa taquicardia, aumento da contratilidade cardíaca e do tônus vascular. O tônus vascular é adicionalmente aumentado pela angiotensina II e pela endotelina, um vasoconstritor potente liberado pelas células do endotélio vascular. A vasoconstrição aumenta a pós-carga, o que reduz ainda mais a fração de ejeção e o débito cardíaco. O resultado é o ciclo vicioso característico da insuficiência cardíaca (Figura 13-3). Os antagonistas neuro-humorais e os vasodilatadores reduzem a mortalidade por insuficiência cardíaca ao interromperem o ciclo e retardarem a espiral para baixo.

Após uma exposição relativamente curta a esse estado de maior estimulação simpática, ocorrem alterações infrarreguladoras complexas no sistema efetor β_1-adrenoceptor-proteína G cardíaco, que resultam em redução dos efeitos estimuladores. Os receptores β_2 *não* são infrarregulados e podem apresentar maior acoplamento à cascata do 1,4,5-trifosfato de inositol-diacilglicerol (IP_3-DAG). Também foi sugerido que os receptores β_3 cardíacos (que não parecem ser infrarregulados na insuficiência) sejam mediadores dos efeitos inotrópicos *negativos*. A ativação β

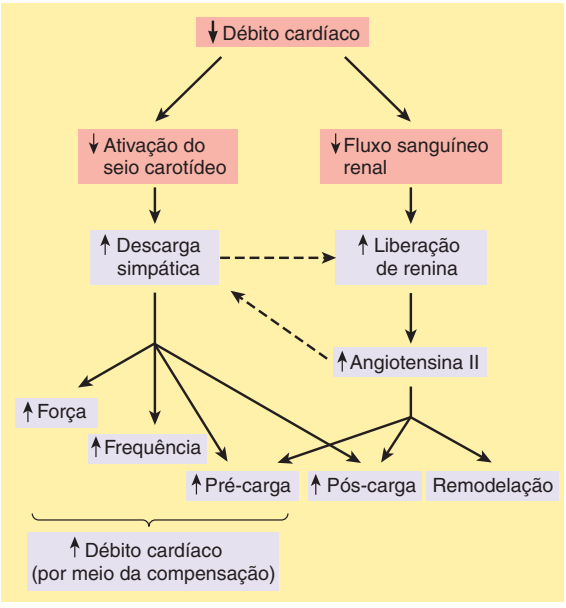


FIGURA 13-2 Algumas respostas compensatórias (quadros em laranja) que ocorrem durante a insuficiência cardíaca congestiva. Além dos efeitos demonstrados, a descarga simpática facilita a liberação de renina, e a angiotensina II aumenta a liberação de norepinefrina por terminações nervosas simpáticas (*setas tracejadas*).

excessiva leva ao extravasamento do cálcio a partir do RS via canais RyR, e contribui para o enrijecimento dos ventrículos e arritmias. A ativação β prolongada também aumenta as caspases, as enzimas responsáveis pela apoptose. A produção aumentada de angiotensina II leva à secreção aumentada de aldosterona (com retenção de sódio e água), ao aumento da pós-carga e à remodelação do coração e dos vasos. Outros hormônios são liberados, inclusive peptídeo natriurético, endotelina e vasopressina (ver Capítulo 17). Dentro do coração, foram comprovadas alterações induzidas pela insuficiência no manejo do cálcio no RS pela SERCA e pelo fosfolambano; nos fatores de transcrição que levam a

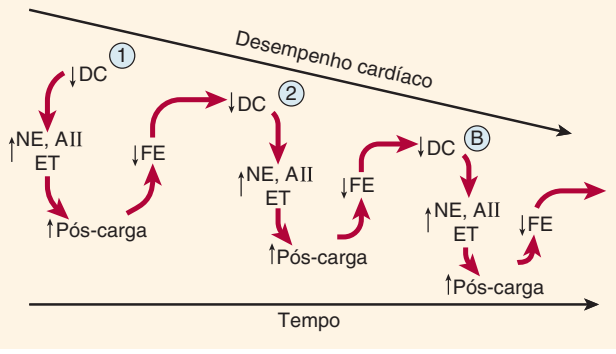


FIGURA 13-3 Espiral vicioso de progressão da insuficiência cardíaca. O débito cardíaco (DC) reduzido ativa a produção dos neuro-hormônios (NE, norepinefrina; AII, angiotensina II; ET endotelina), o que causa vasoconstrição e aumento da pós-carga. Isso reduz ainda mais a fração de ejeção (FE) e o DC, e o ciclo se repete. A espiral para baixo prossegue até que um novo estado de equilíbrio seja alcançado, no qual o DC é menor e a pós-carga é maior do que seria o ideal para a atividade normal. Os pontos 1, 2 e B, rodeados por círculos, representam os pontos das curvas de função ventricular mostrados na Figura 13-4.

booksmedicos.org

hipertrofia e fibrose; na função mitocondrial, crítica para a produção de energia no coração sobrecarregado; e nos canais iônicos, em especial os de potássio, que facilitam a arritmogênese, causa primária de morte na insuficiência cardíaca. A fosforilação dos canais RyR no RS aumenta e a desfosforilação reduz a liberação de Ca^{2+}. Estudos com animais indicam que a principal enzima responsável pela desfosforilação do RyR, a proteína fosfatase 1 (PP1), encontra-se suprarregulada na insuficiência cardíaca. Essas alterações celulares proporcionam muitos alvos potenciais para futuros fármacos.

O mecanismo compensatório intrínseco mais importante é a **hipertrofia do miocárdio**. O aumento na massa muscular ajuda a manter o desempenho cardíaco. Contudo, após o efeito benéfico inicial, a hipertrofia pode causar alterações isquêmicas, comprometer o enchimento diastólico e alterar a geometria ventricular. **Remodelamento** é o termo aplicado à dilatação (diferente daquela decorrente do estiramento passivo) e outras alterações estruturais que ocorrem no miocárdio estressado. O remodelamento inclui proliferação de células do tecido conectivo, bem como de células miocárdicas anormais com algumas características bioquímicas dos miócitos fetais. Por fim, os miócitos no coração com insuficiência morrem em uma velocidade acelerada por meio da apoptose, deixando os miócitos remanescentes sujeitos a um estresse ainda maior.

Fisiopatologia do desempenho cardíaco

O desempenho cardíaco varia em função de quatro fatores principais:

1. **Pré-carga:** Quando alguma medida do desempenho ventricular esquerdo, como o volume ou o trabalho sistólico, é plotada como uma função da pressão de enchimento ventricular esquerdo ou do comprimento diastólico final da fibra, a resultante é denominada curva de função ventricular esquerda (Figura 13-4). O ramo ascendente (pressão de enchimento < 15 mmHg) representa a clássica relação de Frank-Starling descrita nos textos de fisiologia. Além de aproximadamente 15 mmHg há um platô de desempenho. Pré-cargas acima da faixa de 20 a 25 mmHg resultam em congestão pulmonar. Conforme observado antes, a pré-carga em geral está aumentada na insuficiência cardíaca, em razão do aumento no volume sanguíneo e no tônus venoso. Como a curva de função do coração insuficiente é menor, o platô é atingido com valores muito menores de débito ou trabalho sistólico. O aumento no comprimento da fibra ou da pressão de enchimento elevam a demanda de oxigênio no miocárdio, conforme descrito no Capítulo 12. A redução da pressão de enchimento aumentada é a meta da restrição de sal e da terapia diurética na insuficiência cardíaca. Os fármacos venodilatadores (p. ex., nitroglicerina) também reduzem a pré-carga ao redistribuírem o sangue para longe do tórax, para as veias periféricas.
2. **Pós-carga:** A pós-carga é a resistência contra a qual o coração deve bombear o sangue e é representada pela impedância aórtica e pela resistência vascular sistêmica. Conforme observa-se na Figura 13-2, à medida que o débito cardíaco diminui na insuficiência crônica, ocorre aumento reflexo na resistência vascular sistêmica, mediado em parte por aumento do efluxo simpático e das catecolaminas circulantes e em parte pela ativação do sistema renina-angiotensina. A endotelina, um potente peptídeo vasoconstritor, também está envolvida. Isso configura o estágio para a utilização de fármacos que reduzem o tônus arteriolar na insuficiência cardíaca.

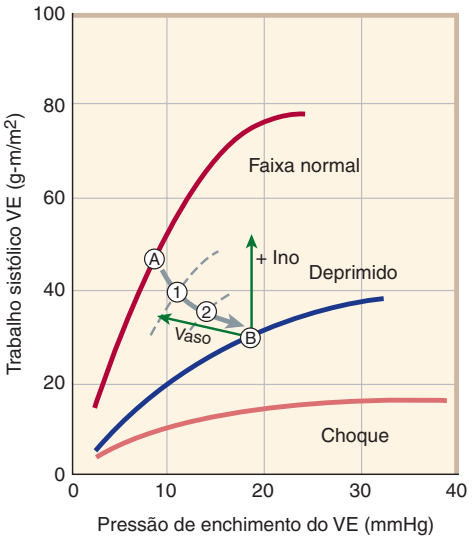


FIGURA 13-4 Relação entre desempenho ventricular esquerdo (VE) e pressão de enchimento em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), uma causa importante de insuficiência cardíaca. A linha superior indica a faixa em indivíduos normais e saudáveis. Em um determinado nível do exercício, o coração opera em um ponto estável, o ponto A. Na insuficiência cardíaca, a função é desviada para baixo e para a direita, passando pelos pontos 1 e 2, e finalmente alcançando o ponto B. Um agente inotrópico positivo "puro" (+ Ino) moveria o ponto de atuação para cima ao aumentar o trabalho sistólico cardíaco. Um vasodilatador (Vaso) moveria o ponto para a esquerda ao reduzir a pressão de enchimento. Comumente a terapia bem-sucedida resulta em ambos os efeitos. (Adaptada, com autorização, de Swan HJC, Parmley WW: Congestive heart failure. In: Sodeman WA Jr, Sodeman TM [editors]: *Pathologic Physiology*, 7th ed. Saunders, 1985. Copyright Elsevier.)

3. **Contratilidade:** O exame de mostras de músculo cardíaco obtidas por biópsia de pacientes com insuficiência crônica de baixo débito demonstra redução na contratilidade intrínseca. À medida que a contratilidade diminui, observam-se reduções na velocidade do encurtamento muscular, na velocidade de desenvolvimento da pressão intraventricular (dP/dt) e no débito sistólico atingido (Figura 13-4). No entanto, o coração em geral ainda é capaz em algum aumento de todas essas medidas de contratilidade em resposta aos fármacos inotrópicos.
4. **Frequência cardíaca:** A frequência cardíaca é um determinante importante do débito cardíaco. Quando a função intrínseca do coração é reduzida na insuficiência, e ocorre queda do volume sistólico, o aumento na frequência cardíaca – por meio da ativação simpática dos β-adrenoceptores – é o primeiro mecanismo compensatório que entra em ação para manter o débito cardíaco.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Embora o digitálico não seja o primeiro nem o único fármaco empregado na insuficiência cardíaca, iniciaremos nossa discussão com esse grupo, porque os demais são debatidos em mais detalhes em outros capítulos.

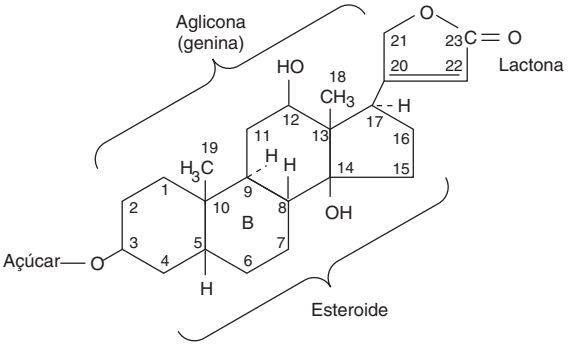
booksmedicos.org

DIGITÁLICOS

Digitálico é o nome genérico para a família de plantas que fornecem a maior parte dos **glicosídeos cardíacos** clinicamente úteis, por exemplo, a digoxina. Esses vegetais são conhecidos há milhares de anos, mas eram utilizados de forma errática e com sucesso variável até 1785, quando William Withering, médico e botânico inglês, publicou uma monografia descrevendo os efeitos clínicos de um extrato da dedaleira púrpura (*Digitalis purpurea*, uma fonte importante desses agentes).

Química

Todos os glicosídeos cardíacos ou cardenolídeos – dos quais a **digoxina** é o protótipo – combinam um núcleo de esteroide ligado a um anel de lactona, na posição 17, e uma série de glicídeos no carbono 3 do núcleo. Como carecem de um grupamento facilmente ionizável, sua solubilidade não depende do pH. A digoxina é obtida a partir de *Digitalis lanata,* a dedaleira branca, mas muitos vegetais comuns (p. ex., oleandro, lírio do vale, asclépia, algodãozinho do campo, capitão-de-sala, entre outros) contêm glicosídeos cardíacos com propriedades similares.



Farmacocinética

A digoxina, o único glicosídeo cardíaco utilizado nos Estados Unidos, é 65 a 80% absorvida após administração oral. A absorção de outros glicosídeos varia de zero a quase 100%. Uma vez presentes no sangue, todos os glicosídeos cardíacos são amplamente distribuídos para os tecidos, inclusive para o sistema nervoso central (SNC).

A digoxina não é extensamente metabolizada nos seres humanos; quase dois terços são excretados inalterados pelos rins. Sua depuração renal é proporcional à depuração da creatinina, com meia-vida de 36 a 40 horas nos pacientes com função renal normal. Estão disponíveis equações e nomogramas para ajuste da dosagem de digoxina nos pacientes com comprometimento renal.

Farmacodinâmica

A digoxina apresenta múltiplos efeitos cardiovasculares diretos e indiretos, com consequências tanto terapêuticas como tóxicas. Além disso, ela tem efeitos indesejáveis sobre o SNC e o intestino.

Em nível molecular, todos os glicosídeos cardíacos úteis do ponto de vista terapêutico **inibem a Na^+/K^+-ATPase**, o transportador ligado à membrana e com frequência chamado de **bomba de sódio** (Figura 13-1). Embora haja diversas isoformas dessa ATPase, e com sensibilidade variada aos glicosídeos cardíacos, elas são altamente conservadas na evolução. A inibição desse transportador em boa parte da faixa de dose do medicamento foi extensamente documentada em todos os tecidos estudados. É provável que essa ação inibitória seja em grande parte responsável pelo efeito terapêutico (inotropismo positivo), bem como pela principal toxicidade do digitálico. Os outros efeitos do digitálico em nível molecular foram estudados no coração e serão debatidos adiante. O fato de existir um receptor para os glicosídeos cardíacos na bomba de sódio levou alguns pesquisadores a propor a existência de um esteroide endógeno semelhante ao digitálico, possivelmente a **ouabaína** ou **marinobufagenina**. Além disso, foram postuladas funções adicionais da Na^+/K^+-ATPase, envolvendo apoptose, crescimento e diferenciação celular, imunidade e metabolismo dos carboidratos. Evidências indiretas dessa atividade de tipo digitálica endógena foram inferidas em ensaios clínicos que demonstraram algum efeito protetor de anticorpos antidigoxina em pacientes com pré-eclâmpsia.

A. Efeitos cardíacos

1. Efeitos mecânicos – Os glicosídeos cardíacos aumentam a contração do sarcômero cardíaco ao elevarem a concentração de cálcio livre nas proximidades das proteínas contráteis durante a sístole. O aumento na concentração de cálcio resulta de um processo de duas etapas: primeiro, **aumento da concentração de sódio intracelular** em razão da inibição da Na^+/K^+-ATPase; segundo, relativa **redução da expulsão de cálcio** da célula pelo transportador de sódio-cálcio (NCX na Figura 13-1), causado pelo aumento no sódio intracelular. O cálcio citoplasmático aumentado é sequestrado pela SERCA no RS para liberação posterior. Foram propostos outros mecanismos, mas sem sustentação adequada.

O resultado líquido da ação de concentrações terapêuticas de um glicosídeo cardíaco é o aumento evidente na contratilidade cardíaca (Figura 13-5, traçado inferior, painéis A e B). Em preparações com miocárdio isolado, as velocidades de desenvolvimento da tensão e de relaxamento estão aumentadas, com pouca ou nenhuma alteração no tempo até a tensão máxima. Esse efeito ocorre no miocárdio normal e no insuficiente, mas, no paciente ileso, as respostas são modificadas pelos reflexos cardiovasculares e pela fisiopatologia da insuficiência cardíaca.

2. Efeitos elétricos – Os efeitos do digitálico sobre as propriedades elétricas do coração representam uma mistura de ações diretas e autônomas. As ações diretas sobre as membranas das células cardíacas seguem uma progressão bem definida: prolongamento inicial breve do potencial de ação, seguido por encurtamento (principalmente da fase de platô). A redução na duração do potencial de ação é provavelmente a consequência do aumento na condutância do potássio, provocada pelo aumento do cálcio intracelular (ver Capítulo 14). Todos esses efeitos podem ser observados em concentrações terapêuticas na ausência de toxicidade franca (Tabela 13-2).

Em concentrações mais elevadas, o potencial de membrana em repouso é reduzido (tornado menos negativo) como resultado da inibição da bomba de sódio e da redução do potássio intracelular. À medida que a toxicidade progride, surgem pós-potenciais despolarizantes oscilantes após os potenciais de ação normalmente evocados (Figura 13-5, painel C). Os pós-potenciais (também conhecidos como **pós-despolarizações tardias**, PDTs) estão associados à sobrecarga das reservas de cálcio intracelular e das oscilações na concentração do íon cálcio

booksmedicos.org

TABELA 13-2 Efeitos da digoxina sobre as propriedades elétricas dos tecidos cardíacos

Tecido ou variável	Efeitos em dosagem terapêutica	Efeitos em dosagem tóxica
Nodo sinusal	↓ Frequência	↓ Frequência
Músculo atrial	↓ Período refratário	↓ Período refratário, arritmias
Nodo atrioventricular	↓ Velocidade de condução, ↑ período refratário	↓ Período refratário, arritmias
Sistema de Purkinje, músculo ventricular	Ligeira ↓ do período refratário	Extrassístoles, taquicardia, fibrilação
Eletrocardiograma	↑ Intervalo PR, ↓ intervalo QT	Taquicardia, fibrilação, parada cardíaca em doses extremamente altas

intracelular livre. Quando atingem o limiar, os pós-potenciais geram potenciais de ação (**despolarizações prematuras**, "batimentos" ectópicos) que são acoplados aos potenciais de ação normais antecedentes. Se os pós-potenciais no sistema condutor de Purkinje alcançarem regularmente o limiar dessa forma, o eletrocardiograma irá registrar bigeminismo (Figura 13-6). Com intoxicação adicional, cada potencial de ação provocado pelo pós-potencial gera, ele próprio, um pós-potencial supralimiar, estabelecendo uma taquicardia autossustentada. Quando se permite a sua progressão, essa taquicardia pode deteriorar-se em fibrilação; no caso da fibrilação ventricular, a arritmia é rapidamente fatal, a menos que corrigida.

As ações autônomas dos glicosídeos cardíacos sobre o coração envolvem tanto o sistema parassimpático como o simpático. Em doses terapêuticas baixas, predominam os efeitos parassimpaticomiméticos cardiosseletivos. Na realidade, esses efeitos passíveis de bloqueio pela atropina contribuem com uma parcela significativa dos efeitos elétricos iniciais do digitálico (Tabela 13-2). Essa ação envolve a sensibilização dos barorreceptores, estimulação vagal central e facilitação da transmissão muscarínica na célula muscular cardíaca. Como a inervação colinérgica é muito mais rica nos átrios, tais ações afetam mais a função nodal atrioventricular e atrial do que a função ventricular ou de Purkinje. Alguns dos efeitos colinomiméticos são uteis no tratamento de determinadas arritmias. Em níveis tóxicos, o efluxo simpático é aumentado pelo digitálico. Esse efeito não é essencial para a intoxicação digitálica típica, mas sensibiliza o miocárdio e amplifica todos os efeitos tóxicos do medicamento.

Entre as manifestações cardíacas mais comuns da intoxicação digitálica estão ritmo juncional atrioventricular, despolarizações ventriculares prematuras, ritmo bigeminal e bloqueio atrioventricular de segundo grau. No entanto, diz-se que o digital pode causar praticamente qualquer arritmia.

B. Efeitos sobre outros órgãos

Os glicosídeos cardíacos afetam todos os tecidos excitáveis, incluindo a musculatura lisa e o SNC. O trato gastrintestinal é o local mais comum de intoxicação digitálica fora do coração. Os efeitos incluem anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Essa toxicidade é em parte causada por efeitos diretos sobre o trato gastrintestinal e em parte por ações sobre o SNC.

Os efeitos sobre o SNC incluem estimulação vagal e da zona deflagradora de quimiorreceptores. Com menor frequência, ocorrem desorientação e alucinações – especialmente em idosos – além de distúrbios visuais. O último efeito pode incluir aberrações da percepção de cores. A ginecomastia é um efeito raro reportado em homens tratados com digitálico.

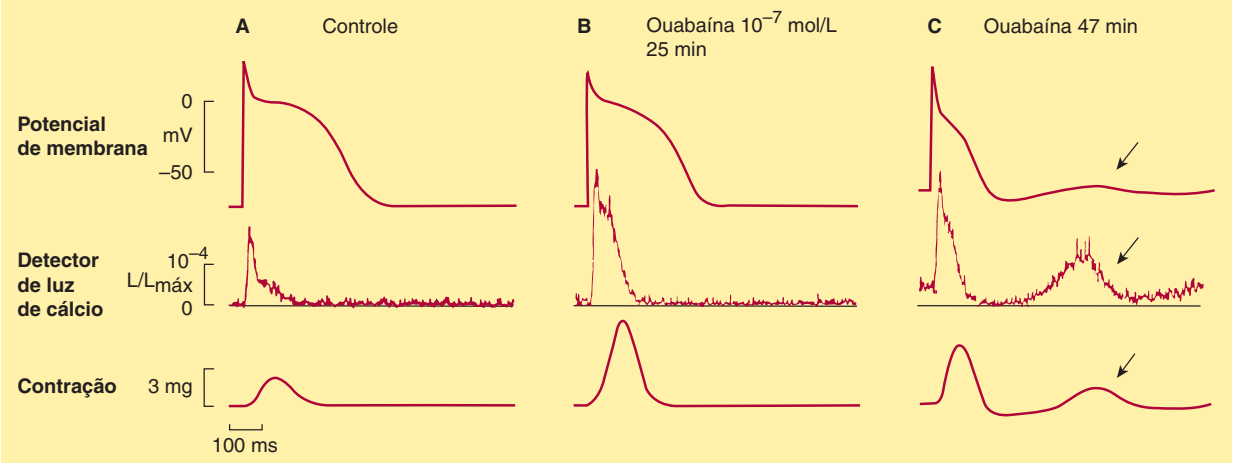


FIGURA 13-5 Efeitos de um glicosídeo cardíaco, a ouabaína, no tecido cardíaco isolado. O traçado superior mostra os potenciais de ação evocados durante o período de controle (painel **A**), no início da fase "terapêutica" (**B**), e, mais adiante, quando a intoxicação está presente (**C**). O traçado do meio mostra a luz (L) emitida pela proteína detectora de cálcio aequorina (em relação ao máximo possível, $L_{máx}$) e é, grosso modo, proporcional à concentração de cálcio livre intracelular. O traçado do fundo registra a tensão provocada pelos potenciais de ação. A fase inicial da ação da ouabaína (painel **B**) mostra um discreto encurtamento do potencial de ação e um aumento acentuado na concentração de cálcio intracelular livre e na tensão contrátil. A fase tóxica (painel **C**) está associada a despolarização do potencial de repouso, encurtamento acentuado do potencial de ação e surgimento de despolarização oscilatória, aumento no cálcio e contração (*setas*). (Dados não publicados, gentilmente fornecidos por P. Hess e H. Gil Wier.)

booksmedicos.org

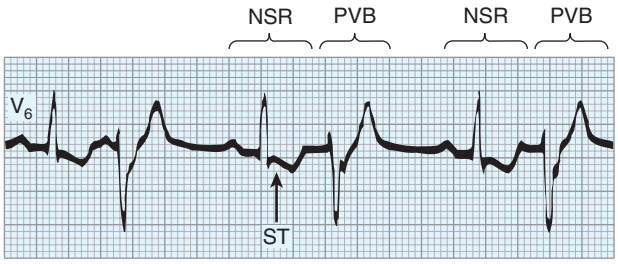


FIGURA 13-6 Registro eletrocardiográfico mostrando bigeminismo induzido por digitálico. Os complexos marcados NSR são batimentos de ritmo sinusal normal; observam-se onda T invertida e depressão do segmento ST. Os complexos marcados PVB são batimentos ventriculares prematuros e manifestações eletrocardiográficas de despolarizações evocadas por pós-potenciais oscilatórios tardios conforme mostrado na Figura 13-5. (Adaptada, com autorização, de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Lange, 1986. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

C. Interações com potássio, cálcio e magnésio

A interação entre potássio e digitálico ocorre de duas maneiras. Em primeiro lugar, ocorre inibição recíproca na ligação com a Na^+/K^+-ATPase; portanto, a hiperpotassemia reduz as ações inibidoras enzimáticas dos glicosídeos cardíacos, ao passo que a hipopotassemia facilita essas ações. Em segundo lugar, a automaticidade cardíaca anormal é inibida pela hiperpotassemia (ver Capítulo 14). Portanto, o aumento moderado do K^+ extracelular reduz os efeitos tóxicos do digitálico.

O íon cálcio facilita as ações tóxicas dos glicosídeos cardíacos ao acelerar a sobrecarga das reservas intracelulares de cálcio que parecem responsáveis pela automaticidade anormal induzida pelo digitálico. Por conseguinte, a hipercalcemia aumenta o risco de arritmia induzida por digitálico. Os efeitos do íon magnésio são opostos àqueles do cálcio. Essas interações determinam a avaliação cuidadosa dos eletrólitos séricos nos pacientes com arritmias induzidas por digitálico.

OUTROS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Têm-se envidados esforços para encontrar agentes inotrópicos positivos mais seguros porque os glicosídeos cardíacos têm índice terapêutico extremamente estreito e não reduzem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

BIPIRIDINAS

A **milrinona** é um composto bipiridínico que inibe a isoenzima fosfodiesterase 3 (PDE-3). O medicamento é ativo pelas vias oral e parenteral, mas está disponível apenas em apresentação para uso parenteral. Sua meia-vida de eliminação é de 3 a 6 horas, com 10 a 40% sendo excretados na urina. Um congênere mais antigo, a **inanrinona**, foi retirado do mercado nos Estados Unidos.

Farmacodinâmica

As bipiridinas aumentam a contratilidade miocárdica ao aumentarem o influxo de cálcio no coração durante o potencial de ação; também podem alterar os movimentos intracelulares do cálcio ao influenciarem o RS. Ademais, elas têm um importante efeito vasodilatador. A inibição da fosfodiesterase resulta em aumento do AMPc e da contratilidade e em vasodilatação.

A toxicidade da inanrinona inclui náuseas e vômitos; também foram relatadas arritmias, trombocitopenia e alterações de enzimas hepáticas em um número significativo de pacientes. Como observado, esse medicamento foi retirado do mercado. A milrinona parece ter menor probabilidade de causar toxicidade na medula óssea e no fígado, mas causa arritmias. A milrinona é atualmente utilizada apenas por via intravenosa e em casos de insuficiência cardíaca aguda ou exacerbação grave de insuficiência cardíaca crônica.

AGONISTAS DO β-ADRENOCEPTOR

A farmacologia geral desses agentes foi discutida no Capítulo 9. O agonista β_1-seletivo que tem sido mais amplamente utilizado nos pacientes com insuficiência cardíaca é a **dobutamina**. Esse fármaco parenteral produz aumento no débito cardíaco juntamente com diminuição na pressão de enchimento ventricular. Foram relatados algum grau de taquicardia e aumento no consumo miocárdico de oxigênio. Portanto, o potencial de produção de angina ou de arritmias em pacientes com doença arterial coronariana é significativo, assim como a taquifilaxia que acompanha o uso de qualquer estimulante β. A infusão intermitente de dobutamina beneficia alguns pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

A dopamina também foi usada no tratamento da insuficiência cardíaca aguda e pode ser particularmente útil quando há necessidade de elevar a pressão arterial.

FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

A **istaroxima** é um derivado esteroide sob pesquisa, que aumenta a contratilidade ao inibir a Na^+/K^+-ATPase (como os glicosídeos cardíacos), mas, além disso, facilita o sequestro do Ca^{2+} pelo RS. A última ação pode tornar o medicamento menos arritmogênico do que os digitálicos.

O **levosimendano**, fármaco que sensibiliza o sistema troponina ao cálcio, também parece inibir a fosfodiesterase e causar alguma vasodilatação além de ter efeitos inotrópicos. Alguns estudos clínicos sugerem que esse fármaco pode ser útil em pacientes com insuficiência cardíaca, tendo sido aprovado em alguns países (não nos Estados Unidos).

O **omecantiv mecarbil** é um agente de uso parenteral em fase de investigação que ativa a miosina cardíaca e prolonga a sístole sem aumentar o consumo de oxigênio do coração. Demonstrou-se que o medicamento reduz os sinais de insuficiência cardíaca em modelos animais, e em um pequeno ensaio clínico inicial de fase 2 com pacientes portadores de insuficiência cardíaca, demonstrou-se aumento do tempo de sístole e do volume sistólico e redução da frequência cardíaca e dos volumes sistólico final e diastólico. Em um ensaio clínico de maior porte em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, os resultados foram decepcionantes, mas há outro ensaio em curso avaliando sua ação na insuficiência crônica.

booksmedicos.org

FÁRMACOS SEM EFEITOS INOTRÓPICOS POSITIVOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Esses agentes – que não são fármacos inotrópicos positivos – formam a primeira linha de terapia para a insuficiência cardíaca crônica. Os medicamentos mais comumente utilizados são diuréticos, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona e β-bloqueadores (Tabela 13-1). Na insuficiência aguda, os diuréticos e os vasodilatadores têm função importante.

DIURÉTICOS

Os diuréticos, em especial a furosemida, são os fármacos de escolha na insuficiência cardíaca, e serão discutidos em detalhes no Capítulo 15. Eles reduzem a retenção de sal e água, o edema e os sintomas. Eles não têm efeito direto sobre a contratilidade cardíaca; seu principal mecanismo de ação na insuficiência cardíaca é redução da pressão venosa e da pré-carga ventricular. A redução do tamanho cardíaco, que aumenta a eficiência da bomba, é da maior importância na insuficiência sistólica. Na insuficiência cardíaca associada à hipertensão arterial, a redução na pressão arterial também diminui a pós-carga. A **espironolactona** e a **eplerenona,** os diuréticos antagonistas da aldosterona (ver Capítulo 15), têm o benefício adicional de diminuir a morbidade e a mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca grave que também recebam inibidores da ECA e outras terapias padronizadas. Um mecanismo que explicaria esse benefício seria a possibilidade, com base em evidência acumuladas, de a aldosterona também causar fibrose miocárdica e vascular e disfunção dos barorreceptores, além de seus efeitos renais.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA, BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA E AGENTES CORRELATOS

Os inibidores da ECA, como o **captopril**, foram apresentados no Capítulo 11 e são discutidos também no Capítulo 17. Esses fármacos versáteis reduzem a resistência periférica e, portanto, a pós-carga; também reduzem a retenção de sal e água (ao diminuírem a secreção de aldosterona) e, consequentemente, a pré-carga. A diminuição nos níveis teciduais de angiotensina também reduz a atividade simpática por meio da atenuação dos efeitos pré-sinápticos da angiotensina sobre a liberação de norepinefrina. Por fim, esses fármacos reduzem o processo de remodelamento cardíaco e vascular em longo prazo, um efeito que pode ser responsável pela redução observada na mortalidade e na morbidade (ver "Farmacologia clínica").

Os bloqueadores do receptor AT_1 de angiotensina, como a **losartana** (ver Capítulos 11 e 17), parecem ter efeitos benéficos similares, porém mais limitados. Os BRA devem ser considerados em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA em razão de tosse incessante. Em alguns ensaios, a **candesartana** mostrou-se benéfica quando *associada* a um inibidor da ECA.

O **alisquireno**, um inibidor renal recentemente aprovado para tratamento de hipertensão, está sendo avaliado em ensaio clínicos para tratamento de insuficiência cardíaca.

VASODILATADORES

Os vasodilatadores são efetivos na insuficiência cardíaca aguda por sua ação de redução na pré-carga (por meio de venodilatação), na pós-carga (por meio de dilatação arteriolar) ou em ambas. Algumas evidências sugerem que o uso em longo prazo de hidralazina e dinitrato de isossorbida também pode reduzir a remodelação danosa do coração.

Uma forma sintética do peptídeo endógeno peptídeo natriurético cerebral (BNP) está aprovada para uso no tratamento da insuficiência cardíaca aguda (não crônica), com a denominação **nesitirida**. Esse produto recombinante aumenta o GMPc nas células musculares lisas e reduz o tônus venoso e arteriolar em preparações experimentais. Ele também induz diurese. Contudo, os ensaios de grande porte não demonstraram melhora na mortalidade ou nas reinternações. O peptídeo possui meia-vida curta de cerca de 18 minutos e é administrado como dose intravenosa em bolo, seguida por infusão contínua. A hipotensão excessiva é o efeito colateral mais comum. Os relatos de lesão renal significativa e morte resultaram em advertências adicionais em relação a esse agente, que deve ser empregado com grande cautela. Uma nova abordagem para modulação do sistema do peptídeo natriurético é a inibição da enzima endopeptidase neutra, neprilisina, responsável pela degradação do BNP e do peptídeo natriurético atrial (ANP). Um novo medicamento com efeito dual BRA e inibidor da neprilisina (**LCZ696, sucabitril**) demonstrou eficácia em ensaios preliminares de fase 2 para tratamento de insuficiência cardíaca e de hipertensão.

As concentrações plasmáticas do BNP *endógeno* estão aumentadas na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca e essas concentrações mantêm correlação direta com a gravidade. A dosagem do BNP plasmático tornou-se um teste diagnóstico ou prognóstico útil em alguns centros.

Entre os peptídeos correlatos estão o ANP e a urodilatina, um peptídeo similar produzido no rim. A **carperitida** e a **ularitida**, respectivamente, são análogos sintéticos desses peptídeos endógenos sendo investigados atualmente em fase de ensaios clínicos (ver Capítulo 15). A **bosentana** e a **tezosentana**, inibidores competitivos da endotelina ativos por via oral (ver Capítulo 17), mostraram alguns benefícios em modelos experimentais com animais com insuficiência cardíaca, mas os resultados nos ensaios com seres humanos foram decepcionantes. A bosentana está aprovada para uso na hipertensão pulmonar. Possui efeitos teratogênicos e hepatotóxicos significativos.

Diversos novos agentes supostamente estabilizam o canal RyR e talvez reduzam o extravasamento de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Atualmente são designados apenas por números de código (p. ex., JTV519, S44121). Essa ação, caso se confirme a redução na rigidez diastólica, seria particularmente útil nos casos de insuficiência diastólica com fração de ejeção preservada.

BLOQUEADORES DO β-ADRENOCEPTOR

Muitos pacientes com insuficiência cardíaca crônica respondem favoravelmente a determinados β-bloqueadores, apesar de esses medicamente serem capazes de desencadear descompensação

booksmedicos.org

TABELA 13-3 Classificação e tratamento da insuficiência cardíaca crônica

Estágio da ACC/AHA[1]	Classe da NYHA[2]	Descrição	Tratamento
A	Pré-insuficiência	Nenhum sintoma, mas há fatores de risco presentes[3]	Tratar obesidade, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia etc.
B	I	Sintomas com exercício intenso	IECA/BRA, β-bloqueador, diurético
C	II/III	Sintomas com exercício acentuado (classe II) ou leve (classe III)	Acrescentar o antagonista da aldosterona, digoxina; CRT, hidralazina/nitrato[4]
D	IV	Sintomas graves em repouso	Transplante, LVAD

[1]Classificação do American College of Cardiology/American Heart Association.
[2]Classificação da New York Heart Association.
[3]Os fatores de risco incluem hipertensão, infarto do miocárdio, diabetes.
[4] Para determinadas populações, por exemplo, negros.
IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; CRT, terapia de ressincronização cardíaca; LVAD, dispositivo de assistência ventricular esquerda.

aguda da função cardíaca (ver Capítulo 10). Os ensaios com **bisoprolol, carvedilol, metoprolol** e **nebivolol** mostraram redução na mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave estável, mas esse efeito não foi percebido com outro β-bloqueador, o bucindolol. A ação benéfica do bloqueio β não está totalmente compreendida, mas entre os mecanismos sugeridos estão: atenuação dos efeitos colaterais das altas concentrações de catecolaminas (incluindo apoptose), suprarregulação dos receptores β, redução da frequência cardíaca e do remodelamento por meio da inibição da atividade mitogênica das catecolaminas.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para o manejo da insuficiência cardíaca crônica especificam quatro estágios no desenvolvimento da doença (Tabela 13-3). Os pacientes no estágio A têm risco elevado em razão de outra doença, mas não apresentam sinais ou sintomas da insuficiência cardíaca. Os pacientes em estágio B apresentam evidência de cardiopatia estrutural, mas nenhum sintoma de insuficiência cardíaca. Os pacientes em estágio C apresentam cardiopatia estrutural e sintomas de insuficiência, sendo que os sintomas são responsivos à terapia comum. Os pacientes no estágio D apresentam insuficiência cardíaca refratária à terapia comum, sendo necessárias intervenções especiais (terapia de ressincronização, transplante).

Quando o estágio C é alcançado, a gravidade da insuficiência cardíaca comumente é descrita de acordo com uma escala idealizada pela New York Heart Association. A insuficiência de classe I está associada à ausência de limitações para as atividades comuns, e os sintomas se manifestam apenas com esforços acima dos habituais. A classe II caracteriza-se por discreta limitação das atividades, resultando em fadiga e palpitações durante a atividade física comum. Na insuficiência classe III há fadiga, dispneia e taquicardia com atividades físicas aquém das comuns, mas sem sintomas em repouso. A classe IV está associada a sintomas mesmo quando o paciente está em repouso.

MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

As principais etapas no manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica estão delineadas nas Tabelas 13-3 e 13-4. As atualizações das diretrizes da ACC/AHA sugerem que o tratamento de pacientes em alto risco (estágios A e B) deve ser centrado no controle de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, quando presentes. Quando os sinais e sintomas da insuficiência

TABELA 13-4 Diferenças entre insuficiência cardíaca sistólica e diastólica

Variável ou terapia	Insuficiência cardíaca sistólica	Insuficiência cardíaca diastólica
Débito cardíaco	Reduzido	Reduzido
Fração de ejeção	Reduzida	Normal
Diuréticos	↓ Sintomas; terapia de primeira linha se houver edema	Usar com cautela[1]
IECA	↓ Mortalidade na IC crônica	Pode auxiliar a ↓ HVE
BRA	↓ Mortalidade na IC crônica	Pode ser benéfico
Inibidores da aldosterona	↓ Mortalidade na IC crônica	Pode ser útil; atualmente em ECR
β-bloqueadores[2]	↓ Mortalidade na IC crônica	Útil para ↓ FC, ↓ PA
Bloqueadores dos canais de cálcio	Pouco ou nenhum benefício[3]	Útil para ↓ FC, ↓ PA
Digoxina	Pode reduzir os sintomas	Pouca ou nenhuma função
Nitratos	Pode ser útil na IC aguda[4]	Usar com cautela[1]
Inibidores da PDE	Pode ser útil na IC aguda	Um ensaio muito pequeno para IC crônica foi positivo
Inotrópicos positivos	↓ Sintomas, hospitalizações	Não recomendado

[1]Evitar redução excessiva das pressões de enchimento.
[2]Apenas alguns β-bloqueadores (ver no texto).
[3]Benefício, se houver, talvez em razão de redução da PA.
[4]Útil em combinação com a hidralazina em pacientes selecionados, especialmente negros.
IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; PA, pressão arterial; IC, insuficiência cardíaca; FC, frequência cardíaca; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; PDE, fosfodiesterase; ECR, ensaio controlado randomizado.

booksmedicos.org

estão presentes, o estágio C foi alcançado, devendo ser iniciado o tratamento ativo da insuficiência.

REMOÇÃO DO SÓDIO

A remoção do sódio – por restrição do sal na dieta e terapia com diurético – constitui a base no tratamento da insuficiência cardíaca sintomática, em especial quando há edema. Na insuficiência muito leve, pode-se tentar o uso de **tiazídico**, mas um diurético de alça, como a **furosemida**, comumente se faz necessário. A perda de sódio causa perda secundária de potássio, particularmente perigosa quando o paciente estiver sendo tratado com digitálico. A hipopotassemia pode ser tratada com suplementação de potássio ou por meio da adição de um inibidor da ECA ou de um diurético poupador de potássio, como a espironolactona. A espironolactona ou a eplerenona provavelmente devem ser consideradas em todos os pacientes com insuficiência cardíaca moderada ou grave, pois ambas parecem reduzir a morbidade e a mortalidade.

INIBIDORES DA ECA E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, mas sem edema, um inibidor da ECA deve ser o primeiro medicamento utilizado. Vários ensaios de grande porte demonstraram claramente que os inibidores da ECA são superiores ao placebo e aos vasodilatadores, devendo ser considerados, juntamente com os diuréticos, como terapia de primeira linha para a insuficiência cardíaca crônica. No entanto, os inibidores da ECA não podem substituir a digoxina nos pacientes que já estejam sendo tratados com o glicosídeo, porque esses pacientes desprovidos da digoxina sofrem deterioração enquanto estão sob terapia com inibidores da ECA.

Ao reduzirem a pré-carga e a pós-carga nos pacientes assintomáticos, os inibidores da ECA (p. ex., **enalapril**) tornam mais lento o progresso da dilatação ventricular e, dessa maneira, também a espiral para baixo da insuficiência cardíaca. Por conseguinte, os inibidores da ECA são benéficos em todos os subgrupos de pacientes – desde os assintomáticos até aqueles com insuficiência crônica grave. Esse benefício parece ser um efeito da classe; isto é, todos os inibidores da ECA parecem ser efetivos.

Os bloqueadores do receptor AT_1 de angiotensina II (BRAs, p. ex., a **losartana**) produzem efeitos hemodinâmicos benéficos similares aos dos inibidores da ECA. No entanto, ensaios clínicos de grande porte sugerem que os BRAs devem ser reservados aos pacientes que não tolerem os inibidores da ECA (comumente em razão de tosse).

VASODILATADORES

Os vasodilatadores podem ser divididos em arteriolares seletivos, venosos e medicamentos com efeitos vasodilatadores não seletivos. A escolha do agente deve basear-se nos sinais e sintomas e nos parâmetros hemodinâmicos do paciente. Dessa maneira, nos pacientes com elevação das pressões de enchimento nos quais o sintoma principal seja dispneia, os dilatadores venosos, como os **nitratos** de ação longa, serão mais úteis na redução das pressões de enchimento e nos sintomas de congestão pulmonar. Nos pacientes em que a fadiga decorrente do baixo débito ventricular esquerdo seja o sintoma primário, um dilatador arteriolar, como a **hidralazina**, pode ser útil ao aumentar o débito cardíaco anterógrado. Na maioria dos pacientes com insuficiência crônica grave que respondam mal a outra terapia, o problema comumente envolve tanto a elevação das pressões de enchimento como a redução do débito cardíaco. Nessas circunstâncias, a dilatação de arteríolas e veias se faz necessária. Em um estudo com pacientes negros que já recebiam inibidores da ECA, a adição da hidralazina e do dinitrato de isossorbida reduziu a mortalidade. Em consequência, uma associação fixa desses dois agentes foi disponibilizada na forma de dinitrato de isossorbida/hidralazina (**BiDil**), cujo uso é atualmente recomendado apenas em negros.

β-BLOQUEADORES E BLOQUEADORES DOS CANAIS IÔNICOS

Os ensaios avaliando a terapia com β-bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca baseiam-se na hipótese de que a taquicardia excessiva e os efeitos colaterais dos altos níveis de catecolaminas sobre o coração contribuam para o curso negativo da insuficiência cardíaca. Os resultados indicam claramente que essa terapia é benéfica quando iniciada com cautela em doses baixas, ainda que o bloqueio agudo dos efeitos de sustentação das catecolaminas possa agravar a insuficiência cardíaca. Vários meses de terapia podem ser necessários antes que se observe melhora; geralmente, a melhora ocorre na forma de discreta elevação na fração de ejeção, redução da frequência cardíaca e da redução dos sintomas. Conforme observado anteriormente, nem todos os β-bloqueadores se mostraram úteis, mas foi demonstrado que o **bisoprolol, carvedilol, metoprolol,** e **nebivolol** reduzem a mortalidade.

Em contrapartida, os fármacos bloqueadores do cálcio parecem não ter função no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Seus efeitos depressores sobre o coração podem agravar a doença. Por outro lado, a redução da frequência cardíaca com a **ivabradina** (um bloqueador I_f, ver Capítulo 12) parece benéfica.

DIGITÁLICOS

A **digoxina** está indicada nos pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Comumente, ela é administrada apenas quando não tenha sido possível controlar os sintomas com diuréticos e inibidores da ECA. Apenas cerca de 50% dos pacientes com ritmo sinusal normal (em geral aqueles com disfunção sistólica documentada) apresentam melhora da insuficiência cardíaca com o uso de digitálico. Quando se toma a decisão de usar um glicosídeo cardíaco, a digoxina é a escolhida na maioria dos casos (e é o único disponível nos Estados Unidos). Quando os sintomas são leves, a impregnação (digitalização) lenta com 0,125 a 0,25 mg por dia é mais segura e tão efetiva quanto o método rápido (0,5 a 0,75 mg a cada 8 h por 3 doses, seguido por 0,125 a 0,25 mg por dia).

Pode ser difícil determinar o nível ideal do efeito digitálico. Infelizmente, os efeitos tóxicos podem ocorrer antes que se detecte o desfecho terapêutico. A dosagem dos níveis de digoxina no plasma é útil nos pacientes que pareçam resistentes ou sensíveis; níveis iguais ou inferiores a 1 ng/mL são considerados apropriados.

Como possui um efeito inotrópico positivo moderado, porém persistente, o digitálico pode, em teoria, reverter todos os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca. Embora o efeito resultante do fármaco sobre a mortalidade seja misto, ele reduz a hospitalização e as mortes por insuficiência cardíaca progressiva

booksmedicos.org

à custa de aumento na taxa de morte súbita. É importante notar que a taxa de mortalidade é menor nos pacientes com concentrações séricas de digoxina inferiores a 0,9 ng/mL, mas é maior naqueles com níveis de digoxina acima de 1,5 ng/mL.

Outros usos clínicos dos digitálicos

O digitálico é útil no tratamento de arritmias atriais em razão de seus efeitos parassimpatomiméticos cardiosseletivos. No *flutter* e na fibrilação atriais, o efeito depressor do fármaco sobre a condução atrioventricular ajuda a controlar uma frequência ventricular excessivamente alta. O digitálico também foi empregado no controle das taquicardias atrial paroxística e nodal atrioventricular. Atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio e a adenosina são preferidos para essa aplicação. A digoxina está explicitamente contraindicada nos pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White e com fibrilação atrial (ver Capítulo 14).

Toxicidade

Apesar de seus benefícios limitados e dos perigos reconhecidos, o digitálico ainda é bastante empregado, e a intoxicação, comum. A terapia para a intoxicação que se manifesta na forma de alterações visuais ou distúrbios gastrintestinais geralmente não requer mais que a redução da dose do fármaco. Se houver arritmia cardíaca talvez haja necessidade de terapia mais agressiva. Os níveis séricos de digitálico e potássio e o eletrocardiograma sempre devem ser monitorados durante a terapia de intoxicação digitálica significativa. Os eletrólitos devem ser monitorados e corrigidos quando estiverem anormais. Com frequência, as arritmias induzidas por digitálicos são agravadas pela cardioversão; essa terapia deve ser reservada para a fibrilação ventricular se a arritmia tiver sido induzida por digitálico.

Na intoxicação digitálica grave, o potássio sérico já estará elevado no momento do diagnóstico (em razão da perda de potássio do compartimento intracelular do músculo esquelético e de outros tecidos). A automaticidade geralmente está deprimida e agentes antiarrítmicos podem causar parada cardíaca. O tratamento deve incluir inserção imediata de marca-passo cardíaco temporário e administração de anticorpos para digitálico (**digoxina imune fab**). Os anticorpos reconhecem os glicosídeos cardíacos de muitos outros vegetais além da digoxina, e são extremamente úteis na reversão da intoxicação grave com a maioria dos glicosídeos. Conforme observado anteriormente, eles também são úteis em casos de eclâmpsia e pré-eclâmpsia.

TERAPIAS DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA E MODULAÇÃO DA CONTRATILIDADE CARDÍACA

Os pacientes com ritmo sinusal normal e intervalo QRS longo, por exemplo, maior que 120 ms, apresentam comprometimento da sincronização da contração dos ventrículos direito e esquerdo. A deficiência de sincronização da contração ventricular resulta em redução do débito cardíaco. A **ressincronização**, com marca-passo ventricular esquerdo ou biventricular, mostrou-se capaz de reduzir a mortalidade nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica que já recebiam a terapia conservadora ideal.

No coração intacto, a aplicação repetida de correntes elétricas breves no miocárdio durante a deflexão QRS do eletrocardiograma resulta em aumento da contratilidade, presumivelmente por aumento da liberação de Ca^{2+}. Ensaios clínicos preliminares sobre essa terapia de **modulação da contratilidade cardíaca** estão em curso.

MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIASTÓLICA

A maioria dos ensaios clínicos realizados foi em pacientes com disfunção sistólica, de modo que são poucas as evidências em relação à superioridade ou inferioridade dos medicamentos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A maior parte dos especialistas sustenta o uso dos grupos de fármacos anteriormente descritos (Tabela 13-4), e o estudo SENIORS 2009 sugere qu e o β-bloqueador nebivolol é efetivo na insuficiência tanto sistólica como diastólica. O controle da hipertensão é particularmente importante, devendo-se considerar a possibilidade de revascularização quando a doença arterial coronariana estiver presente. A taquicardia limita o tempo de enchimento; portanto, os fármacos bradicárdicos podem ser particularmente úteis, pelo menos em teoria.

MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

A insuficiência cardíaca aguda ocorre com frequência em pacientes com insuficiência crônica. Esses episódios comumente estão associados a esforço aumentado, emoção, ingestão excessiva de sal, falta de adesão à terapia medicamentosa ou aumento da demanda metabólica ocasionado por febre, anemia, etc. Uma causa particularmente comum e importante de insuficiência aguda – com ou sem insuficiência crônica – é o infarto agudo do miocárdio. As medições de pressão arterial, débito cardíaco, índice do trabalho sistólico e pressão capilar pulmonar em cunha são particularmente úteis nos pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca aguda. Os pacientes com infarto agudo do miocárdio são mais bem tratados com revascularização de emergência, usando angioplastia da coronária e *stent*, ou agente trombolítico. Mesmo com revascularização, esses pacientes podem evoluir com insuficiência aguda.

O tratamento intravenoso é a regra na terapia medicamentosa da insuficiência cardíaca aguda. Entre os diuréticos, a **furosemida** é o mais comumente utilizado. **Dopamina** ou **dobutamina** são agentes inotrópicos positivos com ação de início imediato e curta duração; elas são mais úteis nos pacientes com insuficiência complicada por hipotensão grave. O **levosimendano** foi aprovado para uso no tratamento da insuficiência aguda na Europa, e os resultados das avaliações comparativas com a dobutamina não foram inferiores. Os vasodilatadores usados em pacientes com descompensação aguda incluem o **nitroprusseto**, a **nitroglicerina** e a nesiritida. A redução na pós-carga com frequência melhora a fração de ejeção, mas não foi comprovada melhora na sobrevida. Um pequeno subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca aguda apresenta hiponatremia dilucional, presumivelmente em decorrência da atividade aumentada da vasopressina. Um antagonista do receptor V_{1a} e V_2, a **conivaptana,** está aprovado para tratamento parenteral da hiponatremia euvolêmica. Diversos estudos clínicos indicaram que esse fármaco e os antagonistas V_2 correlatos **(tolvaptana)** têm efeito benéfico em alguns pacientes com insuficiência cardíaca aguda e hiponatremia. Até o momento, os antagonistas da vasopressina não parecem reduzir a mortalidade. Há ensaios clínicos em curso avaliando o ativador da miosina, omecantiv mecarbil.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados na insuficiência cardíaca

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
DIURÉTICOS				
• Furosemida	Diurético de alça: diminui a reabsorção de NaCl e KCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle no néfron (ver Capítulo 15)	Excreção aumentada de sal e água • redução da pré-carga e da pós-carga cardíacas • redução do edema pulmonar e periférico	Insuficiências cardíaca aguda e crônica • hipertensão grave • condições edematosas	Oral e IV • duração 2-4 h • *Toxicidade:* hipovolemia, hipopotassemia, hipotensão ortostática, ototoxicidade, alergia à sulfonamida
• Hidroclorotiazida	Diminui a reabsorção de NaCl no túbulo contorcido distal	Mesmos da furosemida, mas muito menos eficaz	Insuficiência crônica leve • hipertensão leve-moderada • hipercalciúria • não se demonstrou que reduza a mortalidade	Apenas via oral • duração 10-12 h • *Toxicidade:* hiponatremia, hipopotassemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, alergia à sulfonamida
• *Outros três diuréticos de alça: bumetanida e torsemida similares à furosemida; o ácido etacrínico não é uma sulfonamida*				
• *Várias outras tiazidas: todas basicamente similares à hidroclorotiazida, diferindo apenas na farmacocinética*				
ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA				
• Espironolactona	Bloqueio dos receptores de aldosterona citoplasmáticos nos túbulos coletores do néfron • possível efeito de membrana	Aumento da excreção de sal e água • reduz remodelamento	Insuficiência cardíaca crônica • aldosteronismo (cirrose, tumor suprarrenal) • hipertensão • demonstrou-se que reduz a mortalidade	Oral • duração 24-72 h (início e término lentos) • *Toxicidade:* hiperpotassemia, ações antiandrogênicas
• *Eplerenona: semelhante à espironolactona; efeito antialdosterona mais seletivo; nenhuma ação antiandrogênica significativa; demostrou-se que reduz a mortalidade*				
ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA				
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Inibe a ECA • reduz a formação de AII ao inibir a conversão da AI em AII	Dilatação arteriolar e venosa • redução da secreção de aldosterona • redução do remodelamento cardíaco	Insuficiência cardíaca crônica • hipertensão • doença renal diabética • demonstrou-se que reduz a mortalidade	Oral • meia-vida de 2 a 4 h, mas, como é administrado em grandes doses, a duração é de 12 a 24 h • *Toxicidade*: tosse, hiperpotassemia, edema angioneurótico • *Interações*: efeito aditivo com outros antagonistas da angiotensina
• Captopril				
Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)	Antagoniza os efeitos da AII nos receptores AT_1	Como os inibidores da ECA	Como os inibidores da ECA • usada em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA • demonstrou-se que reduz a mortalidade	Oral • duração 6-8 h • *Toxicidade:* hiperpotassemia; edema angioneurótico • *Interações:* efeito aditivo com outros antagonistas da angiotensina
• Losartana				
• *Enalapril, muitos outros inibidores da ECA: semelhante ao captopril*				
• *Candesartana, muitos outros BRA: semelhante à losartana*				
β-BLOQUEADORES				
• Carvedilol	Bloqueia competitivamente os receptores β_1 (ver Capítulo 10)	Reduz a frequência cardíaca • reduz a pressão arterial • efeitos mal compreendidos •	Insuficiência cardíaca crônica: para retardar a progressão • redução da mortalidade na insuficiência cardíaca moderada e grave • muitas outras indicações no Capítulo 10	Oral • duração de 10-12 h • *Toxicidade:* broncospasmo, bradicardia, bloqueio atrioventricular, descompensação cardíaca aguda • ver Capítulo 10 para outras toxicidades e interações
• *Metoprolol, bisoprolol, nebivolol: demonstrou-se que um grupo específico de β-bloqueadores reduz a mortalidade na insuficiência cardíaca*				
GLICOSÍDEO CARDÍACO				
• Digoxina (fora dos Estados Unidos são usados outros glicosídeos)	A inibição da Na^+/K^+-ATPase resulta em redução da saída de Ca^{2+} e em aumento do Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático	Aumento da contratilidade cardíaca • efeito parassimpatomimético cardíaco (redução da frequência cardíaca sinusal, retardo da condução atrioventricular)	Insuficiência cardíaca crônica sintomática • frequência ventricular rápida na fibrilação atrial • não foi demonstrado que reduza a mortalidade	Oral, parenteral • duração 36-40 h • *Toxicidade:* náuseas, vômitos, diarreia • arritmias cardíacas

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
VASODILATADORES				
Venodilatadores: • Dinitrato de isossorbida	Libera óxido nítrico (NO) • ativa a guanililciclase (ver Capítulo 12)	Venodilatação • redução da pré-carga e do estiramento ventricular	Insuficiência cardíaca aguda e crônica • angina	Oral • duração 4-6 h • *Toxicidade:* hipotensão postural, taquicardia, cefaleia • *Interações:* efeito aditivo com outros vasodilatadores e sinérgico com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5
Dilatadores arteriolares: • Hidralazina	Provavelmente aumenta a síntese de NO no endotélio (ver Capítulo 11)	Reduz a pressão arterial e a pós-carga • resulta em aumento do débito cardíaco	Hidralazina mais nitratos reduziram a mortalidade	Oral • duração 8-12 h • *Toxicidade:* taquicardia, retenção de líquidos, síndrome semelhante ao lúpus
Associação de venodilatador e dilatador arteriolar: • Nitroprusseto	Libera NO espontaneamente • ativa a guanililciclase	Vasodilatação acentuada • redução da pré-carga e da pós-carga	Descompensação cardíaca aguda • emergências hipertensivas (hipertensão maligna)	Apenas IV • duração 1-2 min • *Toxicidade:* hipotensão excessiva, intoxicação por tiocianato e cianeto • *Interações:* efeito aditivo com outros vasodilatadores
AGONISTAS DO β-ADRENOCEPTOR				
• Dobutamina	Agonistas β_1-seletivos • aumenta a síntese de AMPc	Aumenta a contratilidade e o débito cardíaco	Insuficiência cardíaca descompensada aguda • a terapia intermitente na insuficiência crônica reduz os sintomas	Apenas IV • duração de poucos minutos • *Toxicidade:* arritmias • *Interações:* efeito aditivo com os simpatomiméticos
• Dopamina	Agonista do receptor de dopamina • doses mais altas ativam adrenoceptores α e β	Tratamento do fluxo sanguíneo renal • doses altas aumentam a força cardíaca e a pressão arterial	Insuficiência cardíaca aguda descompensada • choque	Apenas IV • duração de poucos minutos • *Toxicidade:* arritmias • *Interações:* efeito aditivo com simpatomiméticos
BIPIRIDINAS				
• Milrinona	Inibidores da fosfodiesterase tipo 3 • diminuição da clivagem do AMPc	Vasodilatadores; diminuem a resistência vascular periférica • também aumentam a contratilidade cardíaca	Insuficiência cardíaca descompensada aguda • aumenta a mortalidade na insuficiência crônica	Apenas IV • duração 3-6 h • *Toxicidade:* arritmias • *Interações:* aditivo com outros agentes arritmogênicos
PEPTÍDEO NATRIURÉTICO				
• Nesitirida	Ativa os receptores de BNP, aumenta o GMPc	Vasodilatação • Diurese	Insuficiência descompensada aguda • não se demonstrou que reduza a mortalidade	Apenas IV • duração de 18 minutos • *Toxicidade:* lesão renal, hipotensão, pode *aumentar* a mortalidade

AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
DIURÉTICOS
Ver Capítulo 15
DIGITÁLICOS
Digoxina
ANTICORPO ANTIDIGITÁLICO
Digoxina imune fab (ovino)
SIMPATOMIMÉTICOS USADOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
Dobutamina
Dopamina
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
Benazepril
Captopril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Moexipril
Perindopril
Quinapril
Ramipril
Trandolapril
BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA
Candesartana
Eprosartana
Irbesartana
Losartana
Olmesartana
Telmisartana
Valsartana
β-BLOQUEADORES
Bisoprolol
Carvedilol
Metoprolol
Nebivolol
ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA
Eplerenona
Espironolactona
OUTROS FÁRMACOS
Bosentana
Dinitrato de isossorbida
Hidralazina
Hidralazina mais dinitrato de isossorbida
Milrinona
Nesiritida

REFERÊNCIAS

Ahmed A et al: Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol 2009;103:82.

Bourge RC et al: Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. Am J Med 2013;126:701.

Braunwald E: Heart failure. J Am Coll Cardiol HF:Heart Failure 2013;1:1.

Cleland JCF et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539.

Cleland JCF et al: The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: A double blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. Lancet 2011;378:676.

Colucci WS: Overview of the therapy of heart failure due to systolic dysfunction. UpToDate, 2013. http://www.UpToDate.com.

CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987;316:1429.

DeLuca L et al: Overview of emerging pharmacologic agents for acute heart failure syndromes. Eur J Heart Fail 2008;10:201.

Elkayam U et al: Vasodilators in the management of acute heart failure. Crit Care Med 2008;36:S95.

Givertz MM et al: Acute decompensated heart failure: Update on new and emerging evidence and directions for future research. J Card Failure 2013;19:371.

Hasenfuss G, Teerlink JR: Cardiac inotropes: Current agents and future directions. Eur Heart J 2011;32:1838.

Jessup M et al: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1.

Klapholtz M: β-Blocker use for the stages of heart failure. Mayo Clin Proc 2009;84:718.

Lam GK, et al: Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: A secondary analysis of the DEEP Trial. Am J Obstet Gynecol 2013;209:119.

Lingrel JB: The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. Annu Rev Physiol 2010;72:395.

Malik FI et al: Cardiac myosin activation: A potential therapeutic approach for systolic heart failure. Science 2011;331:1439.

Papi L et al: Unexpected double lethal oleander poisoning. Am J Forensic Med Pathol 2012;33:93.

Pöss J, Link M, Böhm M: Pharmacological treatment of acute heart failure: Current treatment and new targets. Clin Pharmacol Ther 2013;94:499.

Ramani GV, Ur PA, Mehra MR: Chronic heart failure: Contemporary diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010;85:180.

Seed A et al: Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007;9:1120.

Taur Y, Frishman WH: The cardiac ryanodine receptor (RyR2) and its role in heart disease. Cardiol Rev 2005;13:142.

Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE: Cardiogenic shock. Crit Care Med 2008; 36:S66.

van Veldhuisen DJ et al: Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. Data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009;53:2150.

Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD: First in class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure. Clin Pharmacol Therap 2013:94:445.

Yancy CW et al: 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128:1810.

Zile MR, Gaasch WH: Treatment and prognosis of diastolic heart failure. UpToDate 2013. http://www.UpToDate.com.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta fração de ejeção baixa com insuficiência cardíaca sistólica. Foi colocado em dieta hipossódica e tratado com diurético (furosemida, 40 mg 2 vezes/dia). Com esse tratamento, ele evoluiu com redução da falta de ar aos esforços e passou a deitar na posição horizontal sem dispneia. Acrescentou-se um inibidor da enzina conversora de angiotensina (ECA [enalapril, 20 mg, 2 vezes/dia]). Durante as semanas seguintes, o paciente continuou evoluindo bem. Em razão da continuidade da falta de ar aos esforços, foi adicionada digoxina, 0,25 mg/dia, com melhora adicional na tolerância aos esforços. Considera-se a adição de β-bloqueador e eplerenona.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

14 Agentes usados em arritmias cardíacas

Joseph R. Hume, PhD, e Augustus O. Grant, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Uma professora aposentada de 69 anos apresenta palpitações, falta de ar intermitente e fadiga há um mês. Ela tem história de hipertensão. O ECG mostra fibrilação atrial com resposta ventricular de 122 bpm e sinais de hipertrofia ventricular esquerda. A professora está tomando varfarina, para anticoagulação, e começou a receber metoprolol de liberação retardada, 50 mg/dia. Após 7 dias, seu ritmo reverte para sinusal normal de forma espontânea. No entanto, durante o mês seguinte, ela continua a sentir palpitações intermitentes e fadiga. O registro do ECG contínuo durante 48 horas documenta paroxismos de fibrilação atrial com frequências cardíacas de 88 a 114 bpm. O ecocardiograma mostra fração de ejeção ventricular esquerda de 38% sem anormalidade localizada no movimento da parede. Nesse estágio, você iniciaria tratamento com um agente antiarrítmico para manter o ritmo sinusal normal e, em caso positivo, qual fármaco você escolheria?

As arritmias cardíacas são um problema comum na prática clínica, ocorrendo em até 25% dos pacientes tratados com digitálico, 50% dos pacientes anestesiados e mais de 80% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio. As arritmias requerem tratamento porque os ritmos muito rápidos, muito lentos ou assincrônicos podem reduzir o débito cardíaco. Algumas arritmias precipitam distúrbios de ritmo mais graves ou até mesmo letais – por exemplo, as despolarizações ventriculares prematuras precoces podem desencadear fibrilação ventricular. Nesses pacientes, os medicamentos antiarrítmicos podem salvar vidas. Por outro lado, os perigos dos fármacos antiarrítmicos – em particular o fato de que podem *precipitar* arritmias letais em alguns pacientes – levou à reavaliação de seus riscos e benefícios relativos. Em geral, o tratamento de arritmias assintomáticas ou minimamente sintomáticas deve ser evitado por esse motivo.

As arritmias podem ser tratadas com os fármacos discutidos neste capítulo e com terapias não farmacológicas, como marca-passos, cardioversão, ablação por cateter e cirurgia. Neste capítulo, descreve-se a farmacologia dos fármacos que suprimem as arritmias por meio de ação direta sobre a membrana da célula cardíaca. As outras modalidades de terapia são abordadas de maneira resumida (ver Quadro "Terapia não farmacológica das arritmias cardíacas", adiante neste capítulo).

ELETROFISIOLOGIA DO RITMO CARDÍACO NORMAL

O impulso elétrico que deflagra uma contração cardíaca normal tem origem em intervalos regulares no nodo sinoatrial (SA) (Figura 14-1), em geral com frequência de 60 a 100 bpm. Esse impulso é conduzido com rapidez por meio dos átrios e penetra no nodo atrioventricular (AV), que, normalmente, é a única via de condução entre átrios e ventrículos. A condução por meio do nodo AV é lenta, exigindo cerca de 0,15 segundos. (Esse atraso garante tempo para que a contração atrial impulsione o sangue para dentro dos ventrículos.) Em seguida, o impulso se propaga pelo sistema de His-Purkinje e invade todas as partes dos ventrículos, começando com a superfície endocárdica próxima ao ápice e terminando com a superfície epicárdica na base do coração. A ativação ventricular se completa em menos de 0,1 segundo; portanto, a contração da totalidade do músculo ventricular é normalmente sincrônica e hemodinamicamente efetiva.

As arritmias consistem em despolarizações cardíacas que se desviam da descrição anterior em um ou mais aspectos: há uma anormalidade no sítio de origem do impulso, em sua frequência ou regularidade, ou em sua condução.

Base iônica da atividade elétrica da membrana

O potencial transmembrana das células cardíacas é determinado pelas concentrações de diversos íons – principalmente sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloro (Cl^-) – em ambos os lados da membrana, e pela permeabilidade da membrana para cada íon. Esses íons hidrossolúveis são incapazes de se difundir livremente através da membrana celular lipídica em resposta a seus gradientes elétrico e de concentração; precisam de canais aquosos (proteínas formadoras de poros específicas) para essa difusão. Assim, os íons se movimentam através das membranas

booksmedicos.org

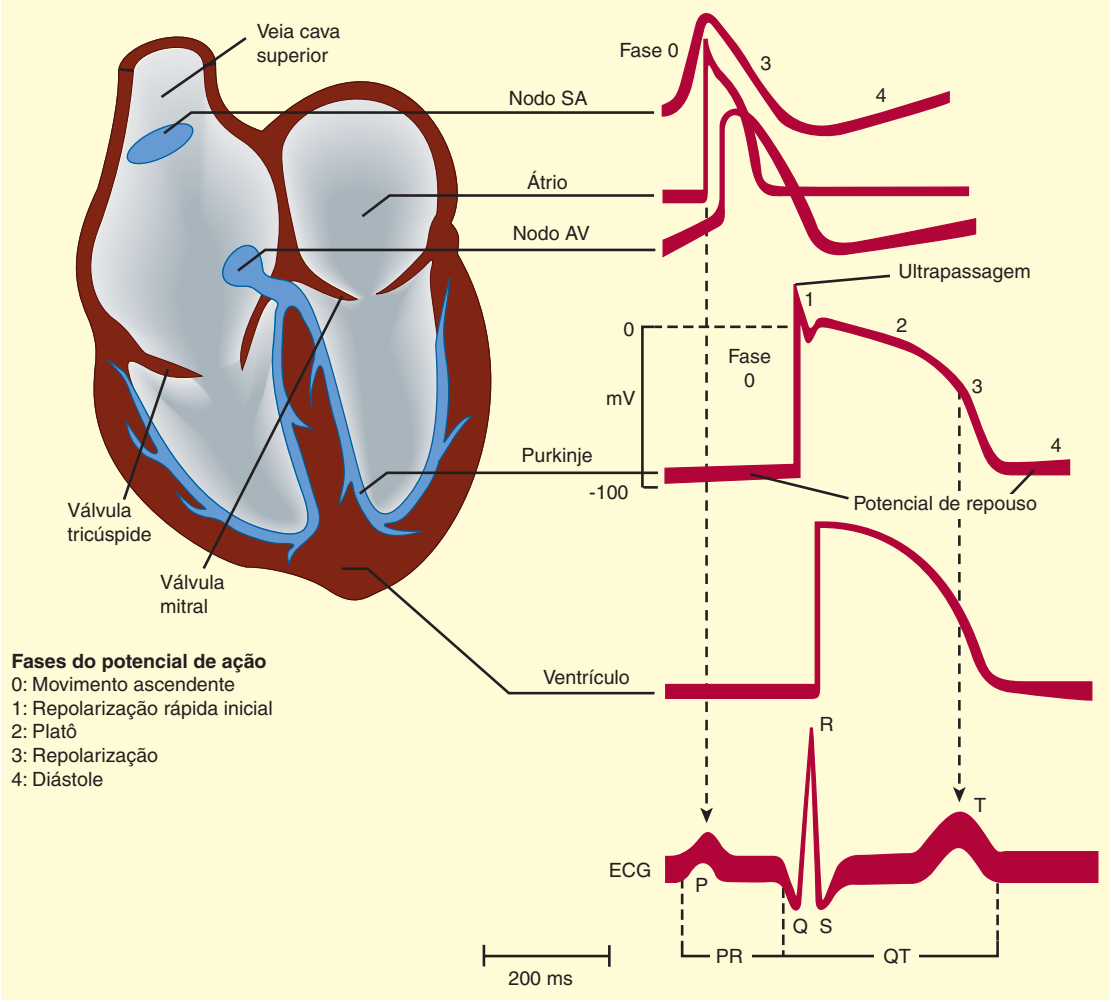


FIGURA 14-1 Representação esquemática do coração e da atividade elétrica cardíaca normal (registros intracelulares a partir das áreas indicadas e ECG). O nodo sinoatrial (SA), o nodo atrionentricular (AV) e as células de Purkinje apresentam atividade de marca-passo (fase 4 da despolarização). O ECG é a manifestação das ondas de despolarização e repolarização do coração na superfície corporal. A onda P é gerada por despolarização atrial; o QRS, pela despolarização do músculo ventricular, e a onda T, pela repolarização ventricular. Assim, o intervalo PR é uma medida do tempo de condução desde o átrio até o ventrículo, e a duração do QRS indica o intervalo de tempo necessário para que todas as células ventriculares sejam ativadas (p. ex., o tempo de condução intraventricular). O intervalo QT reflete a duração do potencial de ação ventricular.

celulares em resposta a seus gradientes apenas em momentos específicos durante o ciclo cardíaco quando esses canais estão abertos. Os movimentos dos íons produzem correntes que formam a base do potencial de ação cardíaco. Os canais individuais são relativamente íon-específicos, e o fluxo dos íons por meio deles é controlado por "portões" (*gates*) (partes flexíveis das cadeias peptídicas que formam as proteínas do canal). Cada tipo de canal possui seu próprio portão (acredita-se que os canais de sódio e cálcio e alguns de potássio possuem dois tipos de portões). Os principais canais responsáveis pelo potencial de ação cardíaco (sódio, cálcio e vários de potássio) são abertos e fechados ("regulados" [*gated*]) por alterações de voltagem através da membrana celular; isto é, são sensíveis à voltagem. A maior parte deles também é modulada por concentrações de íon e condições metabólicas, e alguns canais de potássio são regulados sobretudo por ligantes em vez de voltagem.

As correntes iônicas que se acredita contribuam para o potencial de ação cardíaco estão ilustradas na Figura 14-2. Em repouso, a maior parte das células não é significativamente permeável ao sódio, mas, no início de cada potencial de ação, tornam-se bastante permeáveis (ver adiante). Em termos eletrofisiológicos, a condutância do canal de sódio rápido aumenta subitamente em resposta a um estímulo despolarizante. De modo similar, o cálcio penetra e o potássio sai da célula a cada potencial de ação. Portanto, além dos canais iônicos, a célula deve possuir mecanismos para manter as condições iônicas transmembrana estáveis ao estabelecer e manter os gradientes iônicos. O mais importante entre os mecanismos ativos é a bomba de sódio (Na^+/K^+-ATPase), descrita no Capítulo 13. Essa bomba e outros transportadores iônicos ativos contribuem de maneira indireta para o potencial transmembrana ao manterem os gradientes necessários para a difusão pelos canais. Além

booksmedicos.org

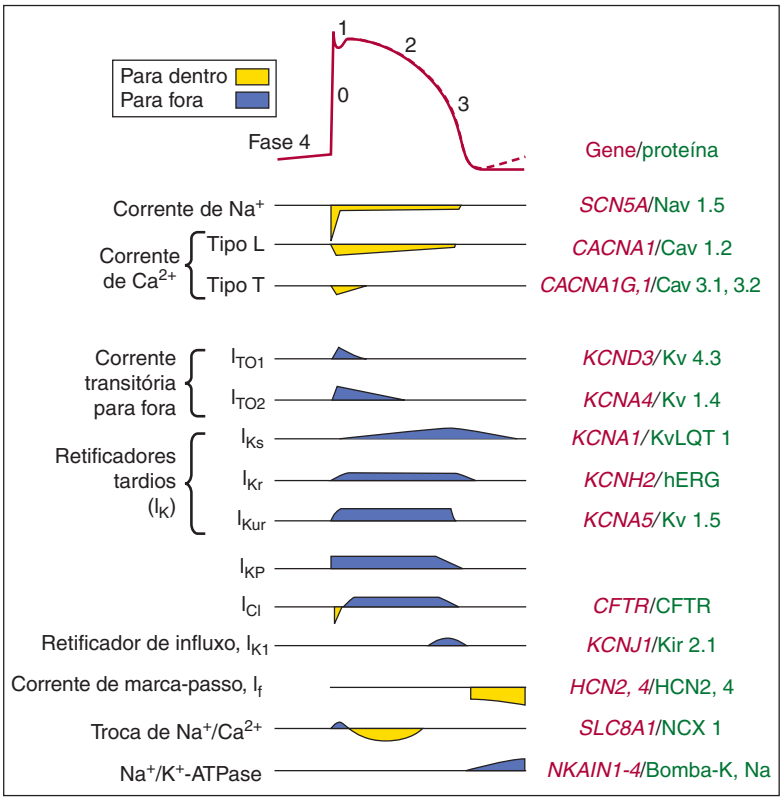


FIGURA 14-2 Diagrama esquemático das alterações da permeabilidade iônica e dos processos de transporte que ocorrem no potencial de ação e no período diastólico posterior a ele. O amarelo indica as correntes de influxo pela membrana (despolarizantes); o azul indica as correntes de efluxo pela membrana (repolarizantes). Foram identificados múltiplos subtipos de correntes de potássio e cálcio, com diferentes sensibilidades para agentes bloqueadores. O lado direito da figura lista os genes e as proteínas responsáveis por cada tipo de canal ou transportador.

disso, algumas bombas e transportadores produzem o fluxo de corrente líquido (p. ex., ao trocar três íons Na^+ por dois K^+) e, por conseguinte, são chamados de "eletrogênicos".

Quando a membrana da célula cardíaca se torna permeável a um determinado íon (i.e., quando os canais seletivos para aquele íon são abertos), o movimento do íon através da membrana celular é determinado pela lei de Ohm: corrente = voltagem ÷ resistência, ou corrente = voltagem × condutância. A condutância é determinada pelas propriedades da proteína do canal iônico relevante. Voltagem é a diferença entre o potencial de membrana real e o potencial inverso daquele íon (o potencial de membrana em que nenhuma corrente fluiria mesmo quando os canais estivessem abertos). Por exemplo, no caso do sódio em uma célula cardíaca em repouso, há um gradiente de concentração substancial (140 mmol/L de Na^+ fora da célula; 10 a 15 mmol/L de Na^+ dentro da célula) e um gradiente elétrico (0 mV fora da célula; – 90 mV dentro dela) que direcionaria o Na^+ para dentro das células. O sódio não entra na célula em repouso porque os canais de sódio estão fechados; quando os canais de sódio se abrem, o influxo muito grande de Na^+ contribui para a fase 0 da despolarização do potencial de ação. A situação para o K^+ na célula cardíaca em repouso é bastante diferente. Aqui, o gradiente de concentração (140 mmol/L do lado de dentro; 4 mmol/L do lado de fora) direcionaria o íon para fora da célula, mas o gradiente elétrico o direcionaria para dentro; isto é, o gradiente de influxo está em equilíbrio com o gradiente de efluxo. Na realidade, determinados canais de potássio (canais "retificadores internos") estão abertos na célula em repouso, mas pouca corrente flui por eles em razão desse equilíbrio. O equilíbrio, ou **potencial de inversão**, dos íons é determinado pela **equação de Nernst**:

$$E_{íon} = 61 \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$

onde C_e e C_i são as concentrações extracelular e intracelular, respectivamente, multiplicadas por seus coeficientes de atividade. A elevação do potássio extracelular torna o E_K menos negativo. Quando isso ocorre, a membrana sofre despolarização até que se atinja o novo E_K. Assim, a concentração de potássio extracelular e a função do canal retificador interno de K^+ são os principais fatores determinantes do potencial de membrana da célula cardíaca em repouso. As condições exigidas para a aplicação da equação de Nernst são aproximadas no máximo da superação do limite (usando as concentrações de sódio) e durante o repouso (usando as concentrações de potássio) na maioria das células cardíacas não marca-passo. Se a permeabilidade (P) é significativa para ambos potássio e sódio, a equação de Nernst não é um bom indicador do potencial de membrana. Emprega-se, então, a **equação de Goldman-Hodgkin-Katz**:

$$E_{mem} = 61 \times \log\left(\frac{P_K \times K_e + P_{Na} \times Na_e}{P_K \times K_i + P_{Na} \times Na_i}\right)$$

booksmedicos.org

Nas células marca-passo (quer normais, quer ectópicas), a despolarização espontânea (o potencial de marca-passo) ocorre durante a diástole (fase 4, Figura 14-1). Essa despolarização resulta de aumento gradual da corrente despolarizante por meio dos canais iônicos específicos ativados pela hiperpolarização (I_f, também chamados I_h) nas células do nodo SA. A I_f inicialmente era referida como a corrente "*funny*" (esquisita, engraçada), já que tinha a propriedade incomum de ser uma corrente de entrada ativada por hiperpolarização da membrana. O canal ativado por hiperpolarização no nodo sinusal pertence à superfamília dos canais controlados por voltagem (HCN1-HCN4). Eles possuem um domínio de ligação aos nucleotídeos cíclicos e sua atividade é regulada pelo monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O HCN4 é a principal isoforma expressa no nodo sinusal e tem a mesma localização do receptor β_2-adrenérgico. A proximidade com o receptor β_2 talvez tenha participação na regulação autonômica da frequência cardíaca. O efeito da troca do potássio extracelular é mais complexo em uma célula marca-passo do que em uma célula não marca-passo porque o efeito sobre a permeabilidade ao potássio é mais relevante na primeira (ver Quadro "Efeitos do potássio"). Em um marca-passo – especialmente se ectópico – o resultado final de aumento do potássio extracelular geralmente é interromper o ritmo ou torná-lo mais lento. Em contrapartida, a hipopotassemia com frequência facilita os marca-passos ectópicos.

Membrana celular ativa

Nas células atriais, de Purkinje e ventriculares, a elevação do potencial de ação (fase 0) depende da corrente de sódio. Do ponto de vista funcional, é conveniente descrever o comportamento da corrente de sódio em relação aos três estados do canal (Figura 14-3). A proteína do canal de sódio cardíaco foi clonada, e atualmente sabe-se que esses estados do canal representam, na realidade, diferentes conformações da proteína. Além disso, as regiões da proteína que conferem comportamentos específicos, como sensibilidade à voltagem, formação do poro e inativação, estão sendo agora identificadas. Os portões descritos a seguir e a Figura 14-3 representam essas regiões.

A despolarização até a voltagem limiar resulta na abertura de portões de ativação (*m*) dos canais de sódio (Figura 14-3, no

Efeitos do potássio

Os efeitos das alterações no potássio sérico na duração do potencial de ação cardíaco, na frequência do marca-passo e nas arritmias podem parecer paradoxais quando as alterações são preditas com base apenas nas alterações no *gradiente eletroquímico* do potássio. Contudo, no coração, as alterações na concentração do potássio sérico têm o efeito adicional de alterar a condutância ao potássio (maior quantidade de potássio extracelular aumenta a *condutância* ao potássio), independentemente das alterações simples na força de direcionamento eletroquímico, efeito que, com frequência, predomina. Em consequência, os efeitos da **hiperpotassemia** de fato observados incluem: redução na duração do potencial de ação, retardo na condução, redução da frequência de marca-passo e redução da arritmogênese do marca-passo. Em contrapartida, os efeitos da **hipopotassemia** de fato observados incluem: prolongamento do potencial de ação, aumento da frequência do marca-passo e aumento da arritmogênese do marca-passo. Além disso, a frequência do marca-passo e as arritmias que envolvem as células marca-passo ectópicas parecem ser mais sensíveis às alterações na concentração sérica de potássio, em comparação com as células do nodo SA. Esses efeitos do potássio sérico sobre o coração, provavelmente, contribuem para a maior sensibilidade observada aos agentes antiarrítmicos bloqueadores dos canais de cálcio (quinidina ou sotalol) durante hipopotassemia, por exemplo, prolongamento acentuado do potencial de ação e tendência a causar *torsades de pointes*.

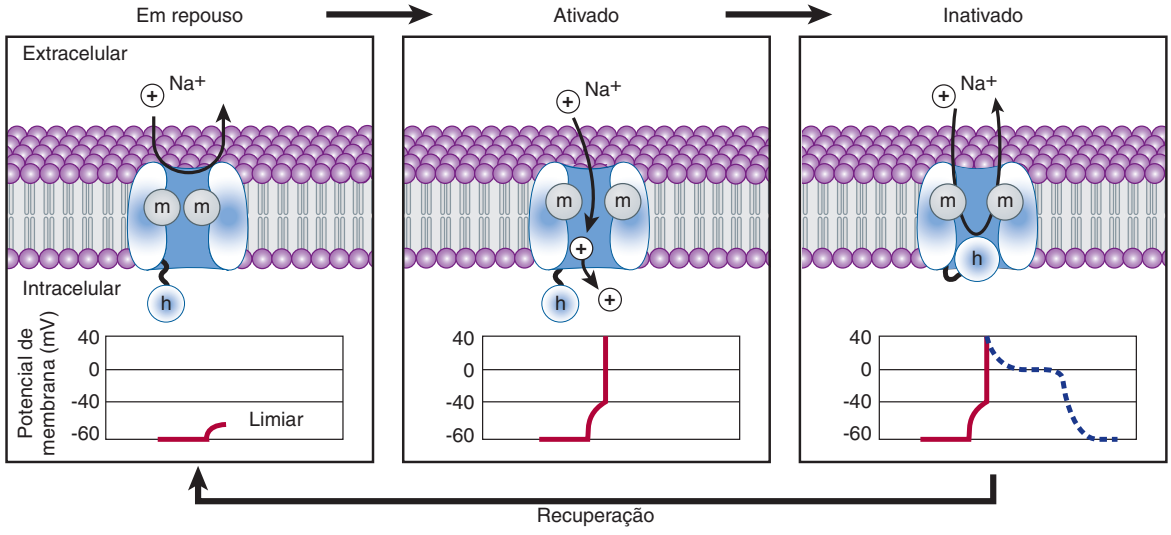


FIGURA 14-3 Representação esquemática dos canais de Na^+ que ciclam por diferentes estados conformacionais durante o potencial de ação cardíaco. As transições entre os estados de repouso, ativado e inativado dependem do potencial de membrana e do tempo. O portão de ativação é representado por *m*, e o de inativação, por *h*. Os potenciais típicos de cada estado são apresentados sob cada esquema de canal como uma função do tempo. A linha tracejada indica o período do potencial de ação durante o qual a maior parte dos canais de Na^+ estão inativados total ou parcialmente e indisponíveis para reativação.

booksmedicos.org

meio). Se os portões de inativação (*h*) desses canais ainda não estiverem fechados, os canais encontram-se abertos ou ativados, demonstrando que a permeabilidade ao sódio está bastante aumentada, superando em muito a permeabilidade a qualquer outro íon. Por conseguinte, o sódio extracelular difunde-se acompanhando seu gradiente eletroquímico para o interior da célula, e o potencial de membrana se aproxima muito rapidamente do potencial de equilíbrio do sódio, E_{Na} (cerca de +70 mV quando o Na_e = 140 mmol/L e Na_i = 10 mmol/L). Essa intensa corrente de sódio é muito breve, porque à abertura dos portões *m* com a despolarização segue-se de imediato o fechamento dos portões *h* e inativação dos canais de sódio (Figura 14-3, à direita).

A maioria dos canais de cálcio é ativada e inativada de um modo que parece ser idêntico aos dos canais de sódio, mas, no caso do tipo mais comum de canal de cálcio cardíaco (o do tipo "L"), as transições ocorrem mais lentamente e com potenciais mais positivos. O platô do potencial de ação (fases 1 e 2) reflete o desligamento da maior parte da corrente de sódio, o vai-e-vem da corrente de cálcio e o desenvolvimento lento de uma corrente de potássio repolarizante.

A repolarização final (fase 3) do potencial de ação resulta do término da inativação do canal de sódio e cálcio e do aumento da permeabilidade ao potássio, de modo que o potencial de membrana, mais uma vez, se aproxima do potencial de equilíbrio do potássio. As principais correntes de potássio envolvidas na fase 3 da repolarização incluem a de ativação rápida (I_{Kr}) e a de ativação lenta (I_{Ks}). Essas duas correntes de potássio algumas vezes são discutidas em conjunto como "I_K." Vale ressaltar que uma corrente de potássio distinta, diferente de I_{Kr} e de I_{Ks}, pode controlar a repolarização nas células nodais SA. Isso explica porque alguns fármacos que bloqueiam I_{Kr} ou I_{Ks} prolongam a repolarização nas células de Purkinje e ventriculares, mas têm pouco efeito sobre a repolarização nodal SA (ver Quadro "Base molecular e genética das arritmias cardíacas").

Efeito do potencial de repouso sobre os potenciais de ação

Um fator primordial na fisiopatologia das arritmias e nas ações dos antiarrítmicos é a relação entre o potencial de repouso de uma célula e os potenciais de ação que podem ser nela evocados (Figura 14-4, painel à esquerda). Como os portões de inativação dos canais de sódio na membrana em repouso se fecham na faixa de potencial entre –75 mV e –55 mV, há menos canais de sódio "disponíveis" para difusão dos íons sódio quando um potencial de ação é evocado a partir de potencial de repouso de –60 mV em comparação com potenciais evocados a partir de –80 mV. Entre as consequências relevantes da redução na permeabilidade máxima ao sódio estão: redução da velocidade máxima da fase ascendente do potencial de ação (denominada $\dot{V}_{máx}$, para a taxa máxima de alteração da voltagem da membrana), redução na amplitude do potencial de ação, redução da excitabilidade e redução na velocidade de condução.

Durante o platô do potencial de ação, a maioria dos canais de sódio está inativada. Perante a repolarização, ocorre recuperação a partir da inativação (na terminologia da Figura 14-3, os portões *h* reabrem), tornando esses canais novamente disponíveis à excitação. O tempo entre a fase 0 e a recuperação dos canais de sódio na fase 3, suficiente para permitir uma nova resposta propagada a um estímulo externo, é denominado **período refratário**. As alterações na refratariedade (determinadas por alteração na recuperação desde a inativação ou por alteração na duração do potencial de ação) podem ser importantes na gênese ou supressão de determinadas arritmias. Outro efeito importante do potencial de repouso menos negativo é o aumento no tempo de recuperação, conforme mostra a Figura 14-4 (painel à direita). O prolongamento do tempo de recuperação reflete-se em aumento do período refratário efetivo.

Um estímulo despolarizante breve e súbito, quer causado por um potencial de ação em propagação, quer por um sistema de eletrodo externo, causa a abertura de um grande número

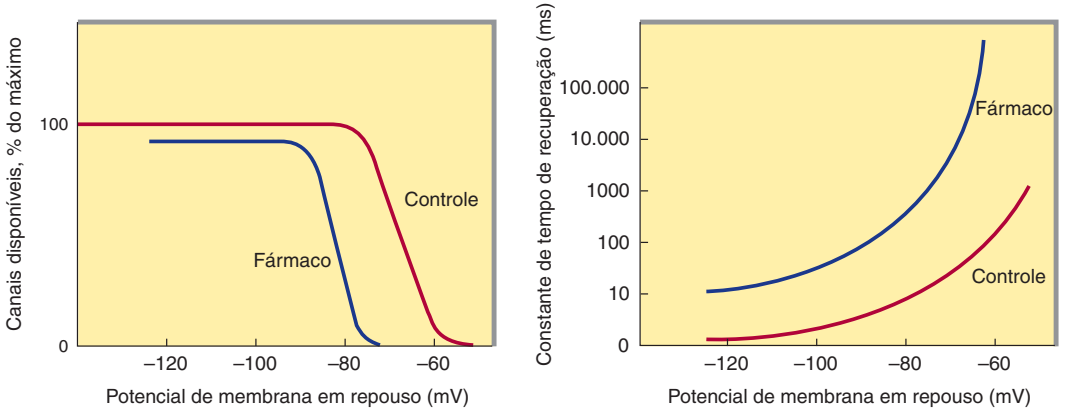


FIGURA 14-4 Relação de dependência entre a função do canal de sódio e o potencial de membrana que antecede o estímulo. **À esquerda:** a fração dos canais de sódio disponível para abertura em resposta a um estímulo é determinada pelo potencial de membrana imediatamente anterior ao estímulo. A redução na fração disponível, quando o potencial de repouso está despolarizado na ausência de um fármaco (curva de *Controle*) resulta do fechamento dos portões *h* dependente de voltagem nos canais. A curva rotulada *Fármaco* ilustra o efeito de um antiarrítmico anestésico local típico. A maioria dos canais de sódio encontra-se inativada durante o platô do potencial de ação. **À direita:** a constante tempo para recuperação a partir da inativação após a repolarização também depende do potencial de repouso. Na ausência de fármaco, a recuperação ocorre em menos de 10 ms nos potenciais de repouso normais (–85 a –95 mV). As células despolarizadas recuperam-se mais lentamente (observar a escala logarítmica). Na presença de um agente bloqueador do canal de sódio, a constante tempo de recuperação é aumentada, mas o aumento é muito maior nos potenciais despolarizados do que naqueles mais negativos.

booksmedicos.org

de portões de ativação antes que seja possível o fechamento de uma quantidade significativa de portões de inativação. Em contraste, a redução lenta (despolarização) do potencial de repouso, gerada por hiperpotassemia, bloqueio da bomba de sódio ou lesão isquêmica da célula, resulta em depressão das correntes de sódio durante a fase ascendente dos potenciais de ação. A despolarização do potencial de repouso de níveis positivos até –55 mV encerra as correntes de sódio, já que todos os canais de sódio são inativados. No entanto, observou-se que essas células intensamente despolarizadas sustentam potenciais de ação especiais, sob circunstâncias que aumentem a permeabilidade ao cálcio ou diminuam a permeabilidade ao potássio. As "respostas lentas" – velocidade reduzida da fase ascendente e retardo na condução – dependem de uma corrente de influxo de cálcio e formam a atividade elétrica normal nos nodos SA e AV, já que esses tecidos apresentam potencial de repouso normal na faixa de –50 a –70 mV. As respostas lentas também são importantes para determinadas arritmias.

Com as técnicas modernas de biologia molecular e eletrofisiologia é possível identificar múltiplos subtipos de canais de cálcio e potássio. Uma das diferenças entre esses subtipos é sua sensibilidade aos efeitos dos medicamentos, demonstrando que é possível o desenvolvimento futuro de medicamentos com alvo em subtipos específicos de canais.

MECANISMOS DAS ARRITMIAS

Muitos fatores desencadeiam ou agravam as arritmias: isquemia, hipoxia, acidose ou alcalose, anormalidades eletrolíticas, exposição excessiva a catecolaminas, influências autônomas, toxicidade medicamentosa (p. ex., digitálicos ou fármacos antiarrítmicos), estiramento excessivo das fibras cardíacas e presença de tecido cicatricial ou enfermo. Contudo, todas as arritmias resultam de (1) distúrbios na formação do impulso, (2) distúrbios na condução do impulso ou (3) ambos.

Distúrbios da formação do impulso

O intervalo entre despolarizações de uma célula marca-passo é a soma da duração do potencial de ação e da duração do intervalo diastólico. O encurtamento de qualquer das durações resulta em aumento na frequência do marca-passo. O mais importante dos dois, o intervalo diastólico, é determinado

Base molecular e genética das arritmias cardíacas

Atualmente, é possível definir a base molecular de diversas arritmias cardíacas congênitas e adquiridas. O melhor exemplo é a taquicardia ventricular polimórfica, conhecida como *torsades de pointes* (Figura 14-8), associada a prolongamento do intervalo QT (em especial no início da taquicardia), síncope e morte súbita. Isso deve representar o prolongamento do potencial de ação, no mínimo, de algumas células ventriculares (Figura 14-1). O efeito pode, em teoria, ser atribuído ao aumento da corrente de influxo (ganho de função) ou à redução da corrente de efluxo (perda da função) durante o platô do potencial de ação. Na realidade, estudos recentes de genética molecular identificaram até 300 mutações diferentes em pelo menos oito genes de canais iônicos, que produzem a síndrome do intervalo QT longo (LQT) congênita (Tabela 14-1), e mutações distintas podem ter implicações clínicas diferentes. As mutações de perda de função nos genes do canal de potássio produzem redução na corrente de efluxo repolarizante e são responsáveis pelos subtipos 1, 2, 5, 6 e 7 da LQT. Os genes *HERG* e *KCNE2* (*MiRP1*) codificam subunidades da corrente de potássio retificadora tardia rápida (I_{Kr}), ao passo que *KCNQ1* e *KCNE1* (*minK*) codificam subunidades da corrente de potássio retificadora tardia lenta (I_{Ks}). *KCNJ2* codifica uma corrente de influxo de potássio retificadora (I_{Kir}). Em contrapartida, as mutações de ganho de função no gene do canal de sódio (*SCNSA*) ou no gene do canal de cálcio (*CACNA1c*) causam aumentos na corrente de influxo do platô e são responsáveis, respectivamente, pelos subtipos 3 e 8 da LQT.

Estudos de genética molecular identificaram o motivo pelo qual os casos congênitos e adquiridos de *torsades de pointes* são tão similares. O canal de potássio I_{Kr} (codificado por *HERG*) é bloqueado ou modificado por muitos medicamentos (p. ex., quinidina, sotalol) ou por anormalidades eletrolíticas (hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) que também produzem *torsades de pointes*. Assim, a identificação dos mecanismos moleculares exatos subjacentes a diversas formas das síndromes do LQT levanta a possibilidade de que terapias específicas sejam desenvolvidas para indivíduos com anormalidades moleculares definidas. Na realidade, os relatos preliminares sugerem que o bloqueador do canal de sódio mexiletina pode corrigir as manifestações clínicas do subtipo 3 da síndrome do LQT congênita. É provável que *torsades de pointes* se originem de fases ascendentes deflagradas, com origem em pós-despolarizações precoces (Figura 14-5). Assim, direciona-se a terapia à correção da hipopotassemia, para que se eliminem as elevações deflagradas (p. ex., por meio do uso de β-bloqueadores ou magnésio) ou para que se encurte o potencial de ação (p. ex., ao aumentar a frequência cardíaca com isoproterenol ou marca-passo) – ou todas as opções.

As bases moleculares de várias outras arritmias cardíacas congênitas associadas à morte súbita também foram recentemente identificadas. Foram identificadas três formas de síndrome do QT curto ligadas a mutações de ganho de função em três genes de canais de potássio diferentes (*KCNH2*, *KCNQ1* e *KCNJ2*). A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, doença que se caracteriza por síncope induzida por estresse ou emoção, pode ser causada por mutações genéticas em duas proteínas diferentes no retículo sarcoplasmático, que controlam a homeostase do cálcio intracelular. Mutações em dois genes de canais iônicos diferentes (*HCN4* e *SCN5A*) foram ligadas a formas congênitas da síndrome do seio doente. A síndrome de Brugada, que se caracteriza por fibrilação ventricular associada à elevação persistente do segmento ST, e o distúrbio de condução cardíaca progressiva (PCCD), que se caracteriza pela condução prejudicada no sistema de His-Purkinje e pelo bloqueio de ramo direito ou esquerdo, levando a bloqueio atrioventricular completo, foram ligados a várias mutações de perda de função no gene do canal de sódio, *SCN5A*. Pelo menos uma forma de fibrilação atrial familiar é causada por uma mutação de ganho de função no gene do canal de potássio, *KCNQ1*.

booksmedicos.org

TABELA 14-1 Bases moleculares e genéticas de algumas arritmias cardíacas

Tipo	Cromossomo envolvido	Gene defeituoso	Canal iônico ou proteínas afetadas	Resultado
LQT-1	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	PF
LQT-2	7	*KCNH2* (*HERG*)	I_{Kr}	PF
LQT-3	3	*SCN5A*	I_{Na}	GF
LQT-4	4	Anquirina-B[1]		PF
LQT-5	21	*KCNE1* (*minK*)	I_{Ks}	PF
LQT-6	21	*KCNE2* (*MiRP1*)	I_{Kr}	PF
LQT-7[2]	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	PF
LQT-8[3]	12	*CACNA1c*	I_{Ca}	GF
SQT-1	7	*KCNH2*	I_{Kr}	GF
SQT-2	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF
SQT-3	17	*KCNJ2*	I_{Kir}	GF
CPVT-1[4]	1	*hRyR2*	Receptor de rianodina	GF
CPVT-2	1	*CASQ2*	Calsequestrina	PF
Síndrome do seio doente	15 ou 3	*HCN4 ou SCN5A*[5]		PF
Síndrome de Brugada	3	*SCN5A*	I_{Na}	PF
PCCD	3	*SCN5A*	I_{Na}	PF
Fibrilação atrial familiar	11	*KCNQ1*	I_{Ks}	GF

[1]As anquirinas são proteínas intracelulares que se associam a diversas proteínas transportadoras, inclusive canais de Na^+, Na^+/K^+-ATPase, permutadora de Na^+, Ca^{2+} e canais de liberação de Ca^{2+}.

[2] Também conhecida como síndrome de Andersen.

[3] Também conhecida como síndrome de Timothy; disfunção de múltiplos órgãos, inclusive autismo.

[4] CPVT, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; as mutações no canal de liberação de Ca^{2+} de rianodina intracelular ou na proteína tampão Ca^{2+}, calsequestrina, podem resultar em aumento no efluxo de canal de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático ou em aumento na liberação de Ca^{2+} durante estimulação colinérgica, causando arritmogênese por atividade deflagrada.

[5]*HCN4* codifica uma corrente de marca-passo nas células nodais SA; as mutações no gene do canal de sódio (*SCN5A*) causam problemas na condução.

GF, ganho de função; PF, perda de função; LQT, síndrome do QT longo; PCCD, distúrbio de condução cardíaca progressivo; SQT; síndrome do QT curto.

sobretudo pela elevação da fase 4 da despolarização (potencial de marca-passo). Descarga vagal e fármacos bloqueadores do receptor β reduzem a frequência de marca-passo normal ao atenuarem a inclinação da fase 4 (a acetilcolina também torna o potencial diastólico máximo mais negativo). A aceleração da descarga de marca-passo é com frequência gerada por acentuação na inclinação da fase 4 da despolarização, o que pode ser causado por hipopotassemia, estimulação de β-adrenoceptor, fármacos cronotrópicos positivos, estiramento da fibra, acidose e despolarização parcial por correntes de lesão.

Os marca-passos latentes (células que apresentam fase 4 da despolarização lenta mesmo em condições normais, por exemplo, algumas fibras de Purkinje) são particularmente propensos à aceleração pelos mecanismos referidos. No entanto, todas as células cardíacas, inclusive as atriais e ventriculares normalmente quiescentes, podem apresentar atividade de marca-passo repetitiva quando despolarizadas sob condições apropriadas, em especial quando também há hipopotassemia.

As pós-despolarizações (Figura 14-5) são despolarizações transitórias que interrompem a fase 3 (**pós-despolarizações precoces, PDP**) ou a fase 4 (**pós-despolarizações tardias, PDT**). As PDP geralmente são exacerbadas por frequências cardíacas *lentas*; supõe-se que contribuam para o desenvolvimento de arritmias relacionadas ao QT longo (ver Quadro "Base molecular e genética das arritmias cardíacas"). As PDT, por outro lado, com frequência ocorrem quando o cálcio intracelular está aumentado (ver Capítulo 13). Elas são exacerbadas por frequências cardíacas *rápidas*; supõe-se que sejam responsáveis por algumas arritmias relacionadas com excesso de digitálico, com catecolaminas e com isquemia do miocárdio.

Distúrbios da condução do impulso

A condução gravemente deprimida pode resultar em **bloqueio** simples, por exemplo, bloqueio do nodo AV ou de ramo. Considerando-se a relevância do controle parassimpático da condução AV, o bloqueio AV parcial algumas vezes é aliviado pela atropina. Outra anormalidade comum da condução é a **reentrada** (também conhecida como "movimento em círculo"), na qual um impulso reentra e excita áreas do coração mais de uma vez (Figura 14-6).

A via do impulso de reentrada pode estar restrita a regiões muito pequenas, como dentro ou próximo do nodo AV, ou envolver grandes regiões das paredes atriais ou ventriculares. Algumas formas de reentrada são estritamente determinadas pela anatomia; por exemplo, na síndrome de Wolff-Parkinson-White, o circuito de reentrada é formado por tecido atrial, do nodo AV, tecido ventricular e conexão AV acessória (feixe de Kent, um conjunto de derivações). Em outros casos (p. ex., fibrilação atrial ou ventricular), múltiplos circuitos de reentrada, determinados por propriedades variadas do tecido cardíaco,

booksmedicos.org

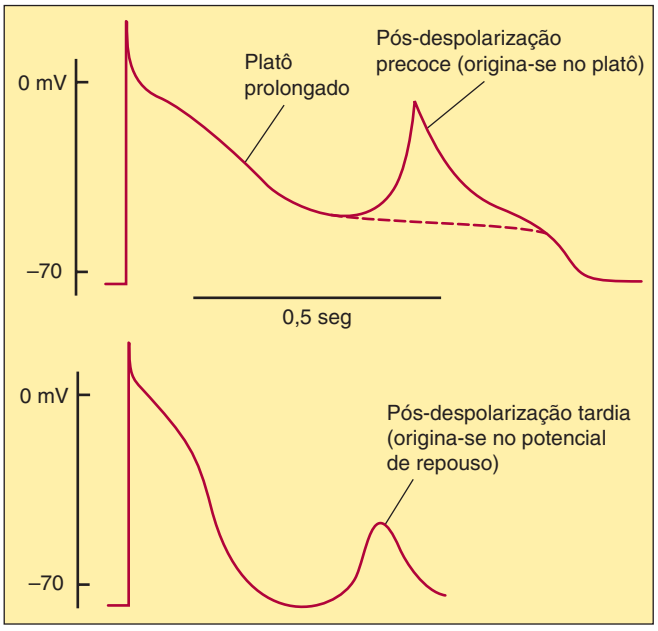


FIGURA 14-5 Duas formas de atividade anormal, pós-despolarizações precoce (**acima**) e tardia (**abaixo**). Em ambos os casos, as despolarizações anormais surgem durante ou após um potencial de ação evocado normalmente. Portanto, são com frequência denominadas automaticidade "deflagrada"; isto é, precisam de um potencial de ação normal para seu início.

podem fazer trajetos sinuosos aparentemente aleatórios por meio do coração. Com frequência, o impulso circulante gera "impulsos-filhos" que podem se disseminar para o restante do coração. Dependendo de quantas viagens completas o impulso reentrante realiza pelo trajeto antes de se encerrar, a arritmia pode manifestar-se como um ou alguns batimentos extras, ou como taquicardia sustentada.

Para que a reentrada ocorra, devem coexistir três condições, conforme indicado na Figura 14-6: (1) deve haver um obstáculo (anatômico ou fisiológico) para a condução homogênea, estabelecendo assim um circuito ao redor do qual a frente de onda reentrante possa se propagar; (2) deve haver um bloqueio unidirecional em algum ponto no circuito, isto é, a condução deve terminar em uma direção, mas continuar na direção oposta (conforme demonstrado na Figura 14-6, o impulso pode diminuir de maneira gradual quando invade progressivamente o tecido mais despolarizado até que seja finalmente bloqueado – processo conhecido como condução decrescente); e (3) o tempo de condução ao redor do circuito deve ser suficientemente longo para que o impulso retrógrado não entre no tecido refratário enquanto faz o trajeto ao redor do obstáculo, isto é, o tempo de condução deve superar o período refratário efetivo. É importante notar que a reentrada depende da condução que tenha sido deprimida em alguma quantidade crítica, geralmente como consequência da lesão ou isquemia. Quando a velocidade de condução é muito lenta, ocorre bloqueio bidirecional em lugar do unidirecional; quando o impulso reentrante é muito fraco, a condução pode falhar ou o impulso chegar tão tarde que colida com o próximo impulso regular. Por outro lado, quando a condução é muito rápida – isto é, quase normal – ocorre condução bidirecional em lugar do bloqueio unidirecional. Mesmo na presença do bloqueio unidirecional, quando o impulso viaja ao redor do obstáculo com muita rapidez, ele alcança o tecido que ainda é refratário. Os eletrocardiogramas representativos das arritmias importantes são apresentados nas Figuras 14-7 e 14-8.

O retardo da condução pode decorrer de depressão da corrente de sódio, depressão da corrente de cálcio (a última principalmente no nodo AV) ou ambas. Os fármacos que encerram

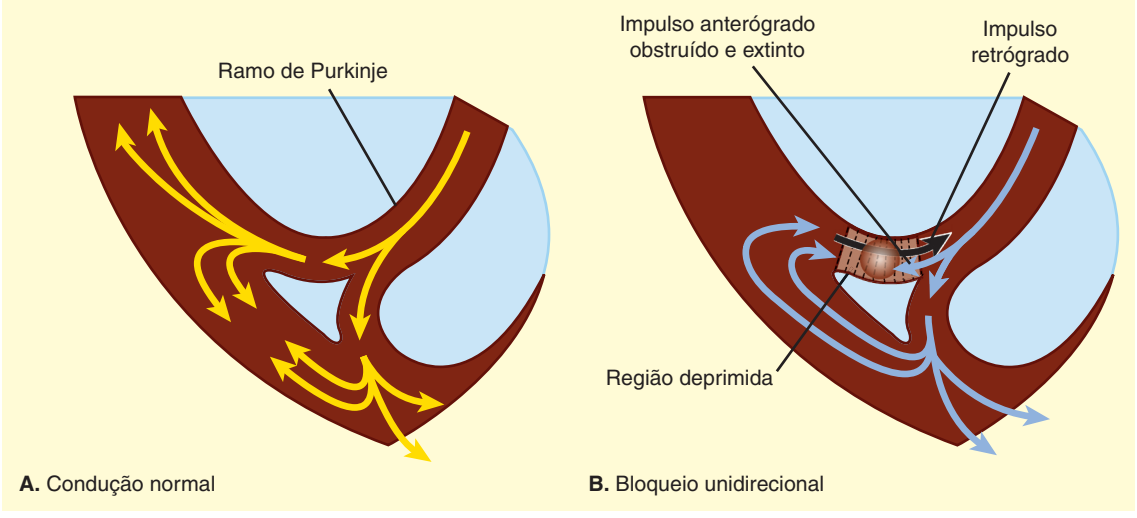


FIGURA 14-6 Diagrama esquemático de um circuito de reentrada que poderia ocorrer em pequenos ramos bifurcantes do sistema de Purkinje em sua entrada na parede ventricular. **A.** Normalmente, a excitação elétrica ramifica-se ao redor do circuito, é transmitida para os ramos ventriculares e se extingue na outra extremidade do circuito em razão da colisão dos impulsos. **B.** Uma área de bloqueio unidirecional desenvolve-se em um dos ramos, impedindo a transmissão anterógrada do impulso no local do bloqueio, mas o impulso retrógrado pode ser propagado por meio do sítio do bloqueio quando o impulso encontra o tecido excitável; isto é, o período refratário é mais curto do que o período de condução. Então, esse impulso torna a excitar o tecido pelo qual passou anteriormente, estabelecendo a arritmia por reentrada.

booksmedicos.org

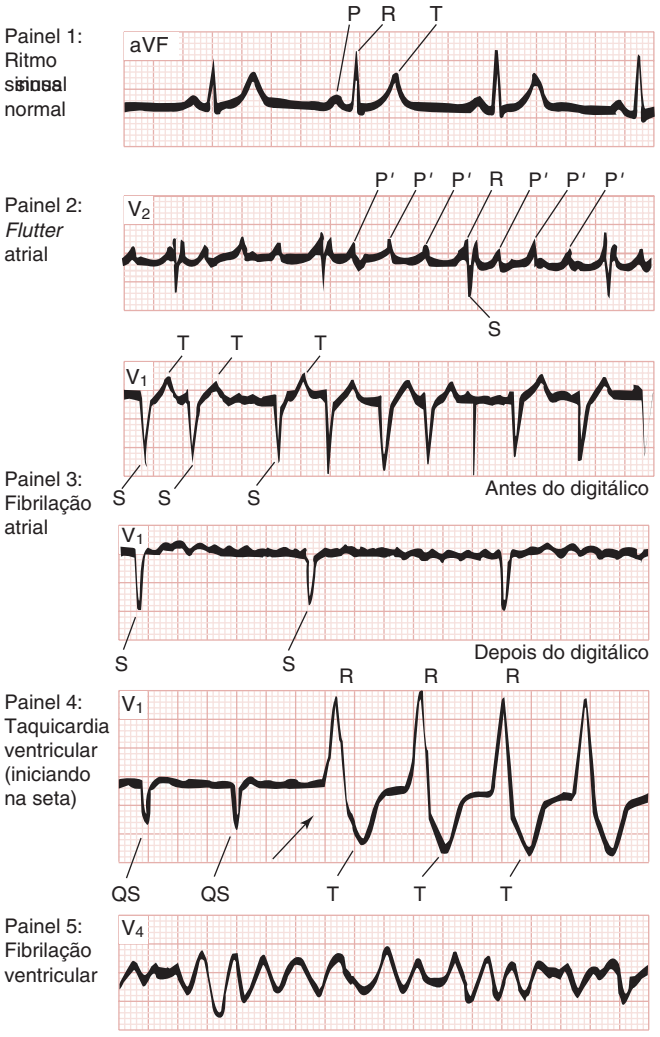


FIGURA 14-7 Eletrocardiogramas de ritmo sinusal normal e de algumas arritmias comuns. As principais deflexões (P, Q, R, S e T) são rotuladas em cada registro eletrocardiográfico, exceto no painel 5, no qual a atividade elétrica está totalmente desorganizada e nenhuma dessas deflexões é passível de reconhecimento. (Adaptada, com autorização, de Goldman MJ: Principles of Clinical Electrocardiography, 11th ed. McGraw-Hill, 1982. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

a reentrada em geral tornam mais lenta a condução deprimida (ao bloquearem a corrente de sódio ou de cálcio) e causam bloqueio bidirecional. Em teoria, a aceleração da condução (com aumento da corrente de sódio ou de cálcio) também pode ser efetiva, mas apenas em circunstâncias incomuns esse mecanismo explica a ação de qualquer medicamento disponível.

O alongamento (ou encurtamento) do período refratário também pode tornar menos provável a reentrada. Quanto mais longo for o período refratário no tecido próximo ao sítio do bloqueio, maior será a probabilidade de que o tecido ainda esteja refratário quando se tentar a reentrada. (De modo alternativo, quanto mais curto for o período refratário na região deprimida, menor será a probabilidade de que o bloqueio unidirecional ocorra.) Dessa maneira, o aumento na dispersão da refratariedade contribui para a reentrada, e é possível suprimir essas arritmias com medicamentos que reduzam essa dispersão.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Mecanismos de ação

As arritmias são causadas por atividade marca-passo anormal ou por propagação anormal do impulso. Assim, a meta da terapia das arritmias consiste em reduzir a atividade marca-passo ectópica e modificar a condução ou a refratariedade nos circuitos de reentrada para desabilitar o movimento em círculo. Os principais mecanismos farmacológicos atualmente disponíveis à realização desses objetivos são (1) bloqueio dos canais de sódio, (2) bloqueio dos efeitos autônomos simpáticos no coração, (3) prolongamento do período refratário efetivo e (4) bloqueio do canal de cálcio.

Os antiarrítmicos reduzem a automaticidade dos marca-passos ectópicos mais do que a do nodo SA. Também reduzem a condução e a excitabilidade e aumentam o período refratário em maior extensão no tecido despolarizado do que no tecido normalmente polarizado. Isso é feito, sobretudo, com o bloqueio seletivo dos canais de sódio ou de cálcio nas células despolarizadas (Figura 14-9). Os medicamentos bloqueadores de canais, úteis do ponto de vista terapêutico, se ligam de imediato aos canais ativados (p. ex., durante a fase 0) ou aos inativados (p. ex., durante a fase 2), mas se ligam mal ou não se ligam aos canais em repouso. Portanto, esses medicamentos bloqueiam a atividade elétrica quando há taquicardia rápida (muitas ativações e inativações de canal por unidade de tempo) ou quando há perda significativa de potencial de repouso (muitos canais inativados durante o repouso). Costuma-se descrever esse tipo de ação medicamentosa como **dependente do uso** ou **dependente do estado**; isto é, os canais utilizados com frequência, ou que estejam em estado inativado, são mais suscetíveis ao bloqueio. Os canais nas células normais que são bloqueadas por um medicamento durante os ciclos de ativação-inativação normais rapidamente liberarão o fármaco dos seus receptores durante a fase de repouso do ciclo (Figura 14-9). Os canais no miocárdio cronicamente despolarizado (i.e., com potencial de repouso mais positivo do que –75 mV) se recuperam do bloqueio com muita lentidão, quando se recuperam (ver também o painel à direita, Figura 14-4).

Nas células com automaticidade anormal, a maior parte desses medicamentos atenua a inclinação da fase 4 ao bloquear os canais de sódio ou de cálcio, reduzindo, assim, a razão entre permeabilidade ao sódio (ou cálcio) e permeabilidade ao potássio. Em consequência, o potencial de membrana durante a fase 4 se estabiliza mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio. Além disso, alguns agentes podem aumentar o limiar (tornando-o mais positivo). Os fármacos bloqueadores do β-adrenoceptor reduzem indiretamente a inclinação da fase 4 ao bloquearem a ação cronotrópica positiva da norepinefrina no coração.

Nas arritmias por reentrada, que dependem de condução criticamente deprimida, a maioria dos agentes antiarrítmicos retarda ainda mais a condução por meio de um ou ambos os mecanismos: (1) redução do estado de equilíbrio no número de canais não bloqueados disponíveis, o que reduz as correntes excitatórias até um nível abaixo daquele necessário para a propagação (Figura 14-4, à esquerda); e (2) prolongamento do tempo de recuperação dos canais ainda capazes de atingir os estados de repouso e disponível, o que aumenta o período refratário efetivo (Figura 14-4, à direita). Como resultado, as

booksmedicos.org

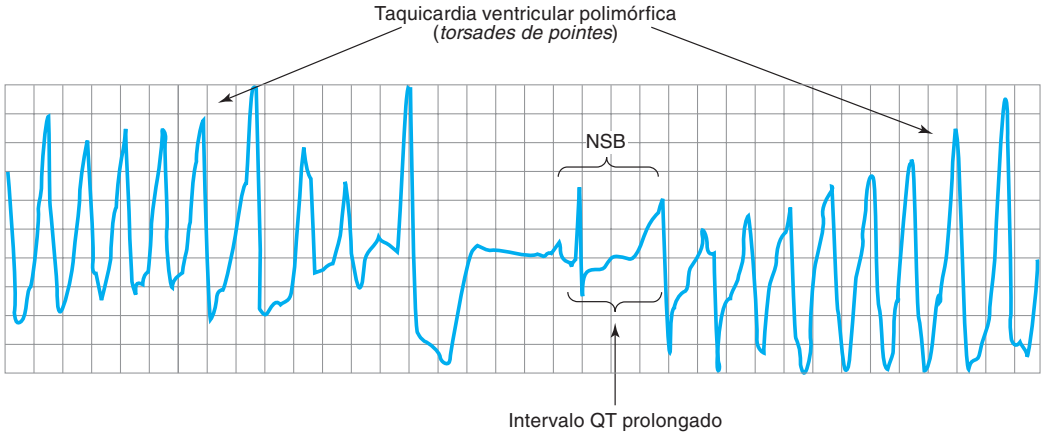


FIGURA 14-8 Eletrocardiograma de paciente com síndrome do QT longo durante dois episódios de *torsades de pointes*. A taquicardia ventricular polimórfica é observada no início do traçado e é revertida espontaneamente no meio do painel. Um único batimento sinusal normal (NSB) é seguido por um intervalo QT muito prolongado, sucedido imediatamente por outro episódio de taquicardia ventricular do tipo *torsades*. Os sintomas usuais incluem tontura ou perda transitória da consciência. (Reproduzida, com autorização, de Basic and Clinical Pharmacology, 10th edition, McGraw-Hill, 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

extrassístoles precoces não são propagadas; os impulsos mais tardios são propagados com maior lentidão e estão sujeitos ao bloqueio de condução bidirecional.

Com esses mecanismos, os fármacos antiarrítmicos podem suprimir a automaticidade ectópica e a condução anormal que ocorre nas células despolarizadas – tornando-as eletricamente silenciosas – ao mesmo tempo em que afetam minimamente a atividade elétrica nas regiões polarizadas do coração. No entanto, à medida que a dosagem é aumentada, os agentes também deprimem a condução no tecido normal, resultando, às vezes, em arritmias *induzidas por fármaco*. Além disso, a concentração terapêutica (antiarrítmica) do medicamento nas circunstâncias iniciais do tratamento pode tornar-se "pró-arrítmica" (arritmogênica) nos períodos com frequências cardíacas rápidas (maior produção de bloqueio), acidose (recuperação mais lenta do bloqueio para a maioria dos fármacos), hiperpotassemia ou isquemia.

■ AGENTES ANTIARRÍTMICOS ESPECÍFICOS

O esquema mais utilizado de classificação das ações do fármaco antiarrítmico reconhece quatro classes:

1. A ação de classe 1 é o bloqueio do canal de sódio. As subclasses dessa ação refletem os efeitos na duração do potencial de ação (APD, de *action potential duration*) e na cinética do bloqueio do canal de sódio. Os fármacos com ação de classe 1A prolongam a APD e dissociam-se do canal com cinética intermediária; os fármacos com ação de classe 1B encurtam a APD em alguns tecidos do coração e dissociam-se do canal com cinética rápida; os fármacos com ação de classe 1C apresentam efeitos mínimos sobre a APD e dissociam-se do canal com cinética lenta.
2. A ação da classe 2 é simpaticolítica. Os fármacos com essa ação reduzem a atividade β-adrenérgica no coração.
3. A ação de classe 3 manifesta-se como prolongamento da APD. A maioria dos fármacos com essa ação bloqueia o componente rápido da corrente de potássio retificadora tardia, I_{Kr}.
4. A ação de classe 4 é o bloqueio da corrente de cálcio cardíaca. Essa ação retarda a condução nas regiões em que a elevação do potencial de ação dependa do cálcio, por exemplo, nos nodos SA e AV.

Um determinado fármaco pode ter múltiplas classes de ação conforme indicado por seus efeitos de membrana e eletrocardiográficos (ECG) (Tabelas 14-2 e 14-3). Por exemplo, a amiodarona compartilha todas as quatro classes de ação. Comumente, os fármacos são discutidos de acordo com a classe de ação predominante. Certos agentes antiarrítmicos, como a adenosina e o magnésio, não se encaixam de imediato nesse esquema e são descritos em separado.

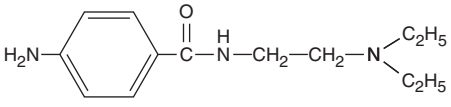
FÁRMACOS BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO (CLASSE 1)

Os fármacos com ação anestésica local bloqueiam os canais de sódio e reduzem a corrente de sódio, I_{Na}. Formam o grupo de agentes antiarrítmicos mais antigo e ainda são bastante empregados.

PROCAINAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

Ao bloquear os canais de sódio, a procainamida retarda a elevação do potencial de ação e a condução e prolonga a duração do QRS do ECG. O fármaco também prolonga a APD (uma ação de classe 3) por meio do bloqueio inespecífico dos canais de potássio. O fármaco pode ser um pouco menos efetivo do que a quinidina (ver adiante) na supressão da atividade marca-passo ectópica anormal, porém é mais efetivo no bloqueio dos canais de sódio nas células despolarizadas.



Procainamida

booksmedicos.org

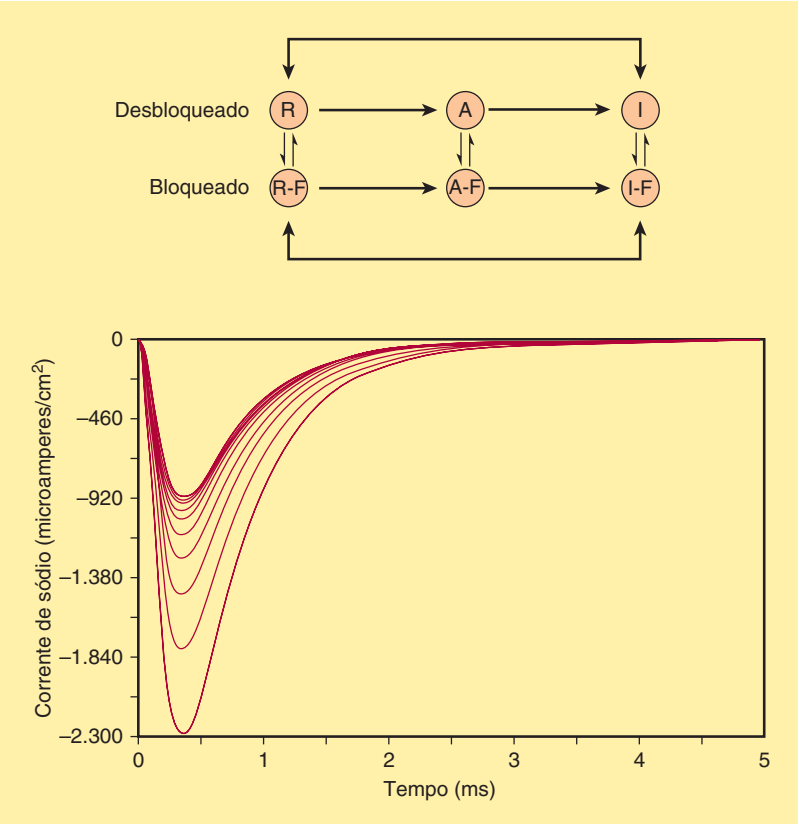


FIGURA 14-9 Bloqueio dos canais de sódio dependentes de estado e de frequência por agentes antiarrítmicos. **Parte superior:** diagrama de um mecanismo para ação depressora seletiva de medicamentos antiarrítmicos sobre os canais de sódio. A parte superior da figura mostra a população de canais que se movimenta em um ciclo de atividade durante um potencial de ação na ausência de fármacos: R (em repouso) → A (ativado) → I (inativado). A recuperação ocorre pela via I → R. Os fármacos antiarrítmicos (F) que agem bloqueando os canais de sódio podem ligar-se a seus receptores nos canais, conforme demonstrado pelas setas verticais, a fim de formarem complexos fármaco-canal, indicados como R-F, A-F e I-F. A ligação dos fármacos com o receptor varia com o estado do canal. A maior parte dos bloqueadores de canal de sódio se liga ao receptor dos canais ativo e inativado com muito mais força do que com o canal em repouso. Além disso, a recuperação do estado I-F para o estado R-F é muito mais lenta do que de I para R. Em consequência, a atividade rápida (mais ativações e inativações) e a despolarização do potencial de repouso (mais canais em estado I) irão favorecer o bloqueio dos canais e suprimir seletivamente as células arrítmicas. **Parte inferior:** redução progressiva da corrente de influxo de sódio (deflexões para baixo) na presença de um derivado da lidocaína. A curva maior é a corrente de sódio inicial provocada pela etapa de voltagem despolarizante; as amplitudes de corrente de sódio subsequentes são progressivamente reduzidas em razão do bloqueio prévio acumulado e do bloqueio a cada despolarização. (Adaptada com autorização de Starmer FC, Grant AO, Strauss HC: Mechanisms of use-dependent block of sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. Biophys J 1984;46:15. Copyright Elsevier.)

A procainamida possui ações depressoras diretas sobre os nodos SA e AV, e essas ações são apenas discretamente compensadas pelo bloqueio vagal induzido pelo fármaco.

Efeitos extracardíacos

A procainamida possui propriedades de bloqueio ganglionar. Essa ação reduz a resistência vascular periférica e pode provocar hipotensão, em particular com o uso intravenoso. No entanto, em concentrações terapêuticas, seus efeitos vasculares periféricos são menos evidentes do que aqueles da quinidina. Em geral, a hipotensão está associada à infusão excessivamente rápida de procainamida ou à presença de grave disfunção ventricular esquerda subjacente.

Toxicidade

Os efeitos cardiotóxicos da procainamida incluem prolongamento excessivo do potencial de ação, prolongamento do intervalo QT e indução da arritmia *torsades de pointes* e de síncope. Também pode ocorrer retardo excessivo da condução. É possível que sejam desencadeadas novas arritmias.

Um efeito colateral preocupante da terapia de longo prazo com procainamida é uma síndrome que se assemelha ao lúpus eritematoso, e que geralmente consiste em artralgia e artrite. Em alguns pacientes, também ocorre pleurite, pericardite ou doença pulmonar parenquimatosa. O lúpus renal raramente é induzido por procainamida. Durante a terapia de longo prazo, anormalidades sorológicas (p. ex., aumento do título de fator antinuclear) ocorrem em quase todos os pacientes, e essas alterações na ausência de sintomas não determinam interrupção da terapia medicamentosa. Aproximadamente um terço dos pacientes tratados com procainamida em longo prazo desenvolve esses sintomas reversíveis relacionados com lúpus.

Os outros efeitos colaterais incluem náusea e diarreia (em cerca de 10% dos casos), exantema, febre, hepatite (menos de 5%) e agranulocitose (aproximadamente 0,2%).

booksmedicos.org

TABELA 14-2 Ações dos fármacos antiarrítmicos na membrana

Fármaco	Bloqueio dos canais de sódio		Período refratário		Bloqueio do canal de cálcio	Efeito sobre a atividade marca-passo	Ação simpaticolítica
	Células normais	Células despolarizadas	Células normais	Células despolarizadas			
Adenosina	0	0	0	0	+	0	+
Amiodarona	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
Diltiazem	0	0	0	0	+++	↓↓	0
Disopiramida	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
Dofetilida	0	0	↑	?	0	0	0
Dronedarona	+	+	Nd	Nd	+	Nd	+
Esmolol	0	+	0	Nd	0	↓↓	+++
Flecainida	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
Ibutilida	0	0	↑	?	0	0	0
Lidocaína	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
Mexiletina	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
Procainamida	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
Propafenona	+	++	↑	↑↑	+	↓↓	+
Propranolol	0	+	↓	↑↑	0	↓↓	+++
Quinidina	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
Sotalol	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
Verapamil	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
Vernacalante[1]	+	+	+	+	Nd	0	Nd

[1]Não disponível nos Estados Unidos.

Nd, dados não disponíveis.

Farmacocinética e posologia

A procainamida pode ser administrada com segurança pelas vias intravenosa e intramuscular, sendo bem absorvida por via oral. Um metabólito, *N*-acetilprocainamida (NAPA), possui atividade de classe 3. O acúmulo excessivo de NAPA foi implicado com *torsades de pointes* durante o tratamento com procainamida, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Alguns indivíduos acetilam rapidamente a procainamida e produzem níveis altos de NAPA. Entretanto, a síndrome do lúpus parece ser menos comum nesses pacientes.

A procainamida é eliminada pelo metabolismo hepático como NAPA e pelos rins. Sua meia-vida é de apenas 3 a 4 horas, o que exige administração frequente ou o uso de uma apresentação de liberação lenta (a prática usual). A NAPA é eliminada pelos rins. Dessa maneira, a dose de procainamida deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência renal. O menor volume de distribuição e a redução da depuração renal associados à insuficiência cardíaca também exigem redução na dose. A meia-vida da NAPA é consideravelmente maior do que a da procainamida e, consequentemente, ela se acumula de forma mais lenta. Assim, é importante dosar os níveis plasmáticos tanto de procainamida como de NAPA, em especial nos pacientes com comprometimento circulatório ou renal.

Quando há necessidade de efeito rápido da procainamida, uma dose de ataque intravenosa de até 12 mg/kg pode ser administrada na velocidade de 0,3 mg/kg/min, ou de modo mais lento. A dose de ataque é seguida por manutenção de 2 a 5 mg/min, com monitoramento rigoroso dos níveis plasmáticos. O risco de toxicidade gastrintestinal (GI) ou cardíaca aumenta em concentrações plasmáticas superiores a 8 mcg/mL ou em concentrações de NAPA acima de 20 mcg/mL.

Para controle das arritmias ventriculares, geralmente há necessidade de uma dose total de procainamida de 2 a 5 g/dia. Em pacientes ocasionais que acumulem níveis altos de NAPA é possível administrar o medicamento com menor frequência. Isto também é possível em pacientes com doença renal, nos quais a eliminação da procainamida é mais lenta.

Uso terapêutico

A procainamida é efetiva contra a maioria das arritmias atriais e ventriculares. No entanto, muitos médicos tentam evitar a terapia em longo prazo considerando a necessidade de administração frequente e a ocorrência comum de efeitos relacionados ao lúpus. A procainamida é o fármaco de segunda ou terceira escolha (depois da lidocaína ou da amiodarona) na maioria das unidades de terapia coronariana para tratamento das arritmias ventriculares sustentadas associadas ao infarto agudo do miocárdio.

QUINIDINA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

A quinidina tem ações similares às da procainamida; retarda a fase de ascensão do potencial de ação e a condução, e prolonga

booksmedicos.org

TABELA 14-3 Propriedades farmacológicas clínicas dos fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Efeito sobre a frequência do nodo SA	Efeito sobre o período refratário do nodo AV	Intervalo PR	Duração do QRS	Intervalo QT	Utilidade em arritmias		Meia-vida
						Supra-ventriculares	Ventriculares	
Adenosina	↑↓	↑↑↑	↑↑↑	0	0	++++	?	< 10 s
Amiodarona	↓↓[1]	↑↑	Variável	↑	↑↑↑	+++	+++	(semanas)
Diltiazem	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	–	4-8 h
Disopiramida	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 h
Dofetilida	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	Nenhuma	7 h
Dronedarona					↑	+++	–	24 h
Esmolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	10 min
Flecainida	Nenhum,↓	↑	↑	↑↑↑	0	+[3]	++++	20 h
Ibutilida	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	?	6 h
Lidocaína	Nenhum[1]	Nenhum	0	0	0	Nenhuma[4]	+++	1-2 h
Mexiletina	Nenhum[1]	Nenhum	0	0	0	Nenhuma	+++	8-20 h
Procainamida	↓[1]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	3-4 h
Propafenona	0, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+	+++	5-7 h
Propranolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 h
Quinidina	↑↓[1,2]	↑↓[2]	↑↓[2]	↑↑	↑↑	+	+++	6 h
Sotalol	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7-12 h
Verapamil	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	–	7 h
Vernacalante		↑	↑			+++	–	2 h

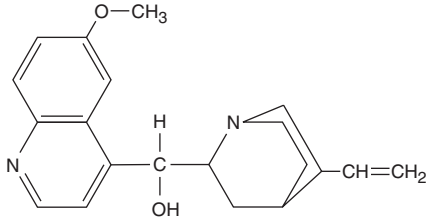
[1]Pode suprimir o nodo sinusal doente.

[2]Efeito anticolinérgico e ação depressora direta.

[3]Principalmente na síndrome de Wolff-Parkinson-White.

[4]Pode ser efetivo nas arritmias atriais causadas por digitálico.

a duração do QRS no ECG, ao bloquear os canais de sódio. O fármaco também prolonga a duração do potencial de ação por meio do bloqueio de vários canais de potássio. Entre seus efeitos cardíacos tóxicos estão: prolongamento excessivo do intervalo QT e indução da arritmia *torsades de pointes*. As concentrações tóxicas da quinidina também produzem bloqueio excessivo do canal de sódio com retardo da condução por todo o coração. Ela também tem efeitos antimuscarínicos discretos no coração.



Quinidina

Efeitos extracardíacos

Efeitos adversos GI, como diarreia, náuseas e vômitos, são observados em 33 a 50% dos pacientes. Uma síndrome com cefaleia, tontura e zumbido (**cinchonismo**) é percebida nas concentrações tóxicas do medicamento. Reações idiossincrásicas ou imunológicas, inclusive trombocitopenia, hepatite, edema angioneurótico e febre, são raras.

Farmacocinética e uso terapêutico

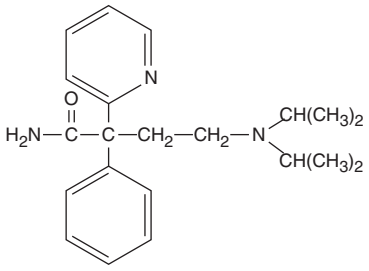
A quinidina é rapidamente absorvida no trato GI e eliminada por meio do metabolismo hepático. Raramente é utilizada considerando seus efeitos colaterais cardíacos e extracardíacos e a disponibilidade de agentes antiarrítmicos mais bem tolerados.

DISOPIRAMIDA (SUBGRUPO 1A)

Efeitos cardíacos

Os efeitos da disopiramida assemelham-se aos da procainamida e da quinidina. Seus efeitos cardíacos antimuscarínicos são ainda mais acentuados do que os da quinidina. Portanto, em casos de fibrilação ou *flutter* atrial há necessidade de administrar um medicamento que retarde a condução AV junto com a disopiramida.

booksmedicos.org



Disopiramida

Toxicidade

As concentrações tóxicas da disopiramida podem precipitar todos os distúrbios eletrofisiológicos descritos para a quinidina. Como resultado de seu efeito inotrópico negativo, a disopiramida pode desencadear insuficiência cardíaca em pacientes sem disfunção miocárdica anterior ou em pacientes com depressão preexistente da função ventricular esquerda. Em razão desse efeito, a disopiramida não é usada como agente antiarrítmico de primeira linha nos Estados Unidos. Ela não deve ser utilizada nos pacientes com insuficiência cardíaca.

A atividade da disopiramida semelhante à da atropina contribui para a maioria de seus efeitos adversos simpáticos: retenção urinária (mais frequentemente, mas não de maneira exclusiva, nos pacientes com hiperplasia prostática), boca seca, visão turva, constipação e agravamento de glaucoma preexistente. Esses efeitos podem requerer a interrupção do fármaco.

Farmacocinética e dosagem

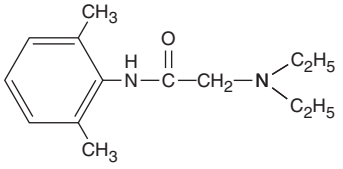
Nos Estados Unidos, a disopiramida está disponível apenas para uso oral. Sua posologia oral típica é 150 mg, 3 vezes ao dia, mas pode ser utilizado até 1 g/dia. Em pacientes com comprometimento renal, a dose deve ser reduzida. Em razão do perigo de desencadeamento de insuficiência cardíaca, não se recomendam doses de ataque.

Uso terapêutico

Embora tenha demonstrado efetividade em diversas arritmias supraventriculares, a disopiramida está aprovada nos Estados Unidos apenas para tratamento das arritmias ventriculares.

LIDOCAÍNA (SUBGRUPO 1B)

A lidocaína possui baixa incidência de toxicidade e alto grau de efetividade nas arritmias associadas ao infarto agudo do miocárdio. É utilizada apenas por via intravenosa.



Lidocaína

Efeitos cardíacos

A lidocaína bloqueia os canais de sódio ativados e inativados com cinética rápida (Figura 14-10); o bloqueio no estado inativado garante efeitos maiores sobre as células com potenciais de ação longos, como as células de Purkinje e ventriculares, em comparação com as células atriais. A cinética rápida nos potenciais de repouso normais resultam em recuperação do bloqueio entre os potenciais de ação e nenhum efeito sobre a condução. Nas células despolarizadas, o aumento na inativação e a cinética mais lenta de liberação resultam na depressão seletiva da condução. Pouco efeito é observado sobre o ECG no ritmo sinusal normal.

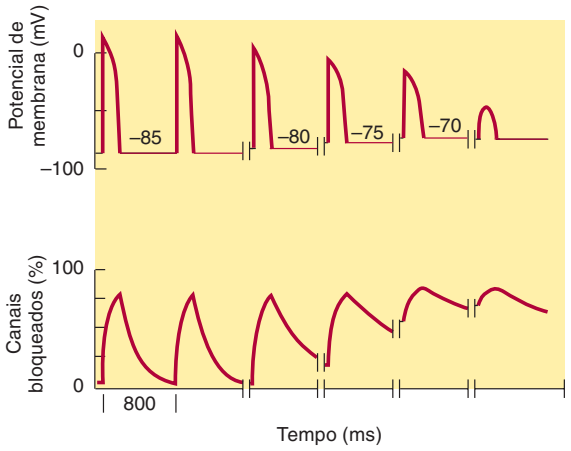


FIGURA 14-10 Simulação computadorizada do efeito do potencial de membrana em repouso sobre o bloqueio e o desbloqueio dos canais de sódio pela lidocaína à medida que a membrana se despolariza. **Traçado superior:** potenciais de ação em uma célula muscular ventricular. **Traçado inferior:** percentual de canais bloqueados pelo fármaco. Um segmento de 800 ms é apresentado. O intervalo de tempo extra é indicado por interrupções nos traçados. **À esquerda:** no potencial de repouso normal de –85 mV, o medicamento combina-se com os canais abertos (ativados) e inativados durante cada potencial de ação, mas o bloqueio é rapidamente revertido durante a diástole porque a afinidade do medicamento por seu receptor é muito baixa quando o canal se recupera para o estado de repouso a –85 mV. **No meio:** simula-se uma lesão metabólica, por exemplo, isquemia causada por obstrução coronariana, capaz de provocar despolarização gradual com o passar do tempo. Com os potenciais de ação subsequentes originados de potenciais mais despolarizados, a fração dos canais bloqueados aumenta porque mais canais permanecem no estado inativado com potenciais menos negativos (Figura 14-4, à esquerda), e a constante de tempo para desbloqueio durante a diástole aumenta rapidamente nos potenciais de repouso menos negativos (Figura 14-4, à direita). **À direita:** em razão da grande ligação do medicamento, ocorrem bloqueio da condução e perda de excitabilidade nesse tecido; isto é, o tecido "doente" (tecido despolarizado) é suprimido de modo seletivo.

Toxicidade

A lidocaína é um dos bloqueadores de canal de sódio menos cardiotóxicos entre os atualmente usados. Os efeitos pró-arrítmicos, inclusive parada do nodo SA, agravamento da condução comprometida e arritmias ventriculares, são raros com o emprego da lidocaína. Em altas doses, em especial nos pacientes com insuficiência cardíaca preexistente, a lidocaína pode causar hipotensão – em parte por deprimir a contratilidade miocárdica.

Os efeitos colaterais mais comuns da lidocaína – como aqueles de outros anestésicos locais – são neurológicos: parestesias, tremores, náuseas de origem central, vertigem, distúrbios auditivos, turvação da fala e convulsões. Esses efeitos ocorrem, mais comumente, em pacientes idosos ou vulneráveis, ou quando um bolo do fármaco é administrado com muita rapidez. Os efeitos são relacionados com a dose e, em geral, têm curta

booksmedicos.org

duração; as convulsões respondem ao diazepam intravenoso. Em geral, quando são evitados níveis plasmáticos acima de 9 mcg/mL, a lidocaína é bem tolerada.

Farmacocinética e dosagem

Em razão do seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem, apenas 3% da lidocaína administrada por via oral aparece no plasma. Assim, a lidocaína deve ser administrada por via parenteral. A lidocaína tem meia-vida de 1 a 2 horas. Nos adultos, uma dose de ataque de 150 a 200 mg, administrada ao longo de aproximadamente 15 minutos (como infusão única ou em uma série de doses em bolo lentas) deve ser seguida por infusão de manutenção de 2 a 4 mg por minuto para se alcançar um nível plasmático terapêutico de 2 a 6 mcg/mL. A dosagem dos níveis plasmáticos de lidocaína é de grande valor quando do ajuste da velocidade de infusão. Pacientes ocasionais com infarto do miocárdio ou com outra doença aguda requerem (e toleram) concentrações mais altas. Talvez isso se deva ao aumento da α_1-glicoproteína ácida plasmática, uma proteína reagente de fase aguda que se liga à lidocaína, gerando menor disponibilidade de fármaco livre para exercer seus efeitos farmacológicos.

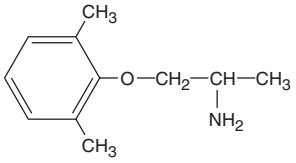
Em pacientes com insuficiência cardíaca, o volume de distribuição e a depuração corporal total da lidocaína podem estar diminuídos. Portanto, as doses de ataque e de manutenção devem ser reduzidas. Como esses efeitos contrabalançam um ao outro, a meia-vida pode não estar aumentada o quanto previsto em função apenas das alterações da depuração. Em pacientes com doença hepática, a depuração plasmática encontra-se muito reduzida, e o volume de distribuição, aumentado; nesses casos, a meia-vida de eliminação pode estar aumentada em três vezes ou mais. Na doença hepática, a dose de manutenção deve ser reduzida, mas podem ser administradas as doses de ataque usuais. A meia-vida de eliminação determina o intervalo de tempo até o estado de equilíbrio. Embora as concentrações em estado de equilíbrio sejam alcançadas em 8 a 10 horas nos pacientes normais e naqueles com insuficiência cardíaca, podem ser necessárias 24 a 36 horas nos pacientes com doença hepática. Os fármacos que diminuem o fluxo sanguíneo hepático (p. ex., propranolol, cimetidina) reduzem a depuração da lidocaína e, dessa forma, aumentam o risco de toxicidade, a menos que as velocidades de infusão sejam reduzidas. Nas infusões que duram mais de 24 horas, a depuração é reduzida, e as concentrações plasmáticas aumentam. A doença renal não tem efeito importante sobre a distribuição da lidocaína.

Uso terapêutico

A lidocaína é o agente preferencial para reversão de taquicardia ventricular e para prevenção de fibrilação ventricular após cardioversão em quadro de isquemia aguda. No entanto, o uso *profilático* de rotina da lidocaína pode, na realidade, aumentar a mortalidade total, possivelmente por aumentar a incidência de assistolia, e não faz parte do padrão de tratamento. Muitos médicos administram lidocaína intravenosa apenas nos pacientes com arritmia.

MEXILETINA (SUBGRUPO 1B)

A mexiletina é um congênere da lidocaína ativo por via oral. Suas ações eletrofisiológicas e antiarrítmicas assemelham-se às da lidocaína. (O anticonvulsivante fenitoína [Capítulo 24] também exerce efeitos eletrofisiológicos similares e foi usado como antiarrítmico.) A mexiletina é utilizada no tratamento de arritmias ventriculares. Sua meia-vida de eliminação é de 8 a 20 horas e permite a administração 2 a 3 vezes ao dia. A posologia indicada para a mexiletina é 600 a 1.200 mg/dia. Efeitos colaterais relacionados com a dose costumam ser observados com a dose terapêutica. Eles são predominantemente neurológicos, incluindo tremor, visão turva e letargia. A náusea também é um efeito comum.

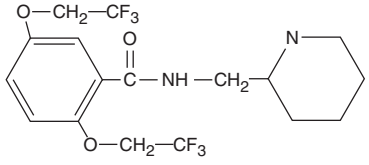


Mexiletina

A mexiletina também mostrou eficácia significativa no alívio de dor crônica, em especial da dor decorrente de neuropatia diabética e de lesão de nervo. A posologia padrão é 450 a 750 mg/dia por via oral. Essa aplicação não é oficial, não constando da bula do produto (*off label*).

FLECAINIDA (SUBGRUPO 1C)

A flecainida é um bloqueador potente dos canais de sódio e potássio com cinética de desbloqueio lenta. (Embora bloqueie determinados canais de potássio, não prolonga o potencial de ação ou o intervalo QT.) Atualmente, é usada em pacientes que apresentem arritmias supraventriculares, mas com coração de resto normal. Não tem efeitos antimuscarínicos.



Flecainida

A flecainida é muito efetiva na supressão de contrações ventriculares prematuras. No entanto, pode causar exacerbação grave da arritmia, mesmo quando doses normais são administradas a pacientes com taquiarritmias ventriculares preexistentes e àqueles com infarto do miocárdio prévio e ectopia ventricular. Isso foi bem demonstrado no ensaio Cardiac Arrhytmia Suppression Trial (CAST), encerrado prematuramente em razão do aumento de duas vezes e meia na taxa de mortalidade dos pacientes que receberam flecainida e medicamentos similares do grupo 1C. A flecainida é bem absorvida e possui meia-vida de cerca de 20 horas. A eliminação ocorre por meio tanto do metabolismo hepático como do renal. A posologia utilizada para a flecainida é 100 a 200 mg, 2 vezes ao dia.

PROPAFENONA (SUBGRUPO 1C)

A propafenona possui algumas semelhanças estruturais com o propranolol e apresenta atividade de bloqueio β fraca. Seu espectro de ação é muito similar ao da quinidina, mas não prolonga o potencial de ação. Sua cinética de bloqueio do canal de sódio é semelhante à da flecainida. A propafenona é metabolizada no fígado, com meia-vida média de 5 a 7 horas. A posologia diária utilizada para a propafenona é 450 a 900 mg

booksmedicos.org

ao dia fracionados em três doses. O fármaco é utilizado sobretudo para arritmias supraventriculares. Os efeitos colaterais mais comuns são gosto metálico e constipação; também pode ocorrer exacerbação da arritmia.

MORICIZINA (SUBGRUPO 1C)

A moricizina é um derivado fenotiazínico antiarrítmico que foi utilizado para o tratamento de arritmias ventriculares. É um bloqueador do canal de sódio relativamente potente que não prolonga a duração do potencial de ação. A moricizina foi retirada do mercado nos Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS β-ADRENOCEPTORES (CLASSE 2)

O **propranolol** e os medicamentos similares possuem propriedades antiarrítmicas em virtude de sua ação bloqueadora do β-receptor e de efeitos diretos na membrana. Conforme descrito no Capítulo 10, alguns desses fármacos possuem seletividade para os receptores β_1 cardíacos; outros possuem atividade simpatomimética intrínseca; alguns possuem efeitos de membrana diretos acentuados; e outros prolongam o potencial de ação cardíaco. As contribuições relativas do bloqueio β e dos efeitos de membrana diretos para os efeitos antiarrítmicos desses fármacos não estão totalmente esclarecidas. Embora os β-bloqueadores sejam muito bem tolerados, sua eficácia para supressão de despolarizações ectópicas ventriculares é menor do que a dos bloqueadores dos canais de sódio. No entanto, há boas evidências de que esses agentes podem evitar infarto recorrente e morte súbita em pacientes que tenham se recuperado de infarto agudo do miocárdio (ver Capítulo 10).

O **esmolol** é um β-bloqueador de ação curta usado sobretudo como antiarrítmico em caso de arritmia intraoperatória e outras arritmias agudas. (Ver Capítulo 10 para mais informações.) O **sotalol** é um β-bloqueador não seletivo que prolonga o potencial de ação (ação de classe 3).

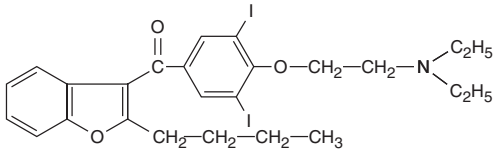
FÁRMACOS QUE PROLONGAM O PERÍODO REFRATÁRIO EFETIVO AO PROLONGAREM O POTENCIAL DE AÇÃO (CLASSE 3)

Esses fármacos prolongam os potenciais de ação, geralmente bloqueando os canais de potássio no músculo cardíaco ou estimulando a corrente de influxo, por exemplo, por meio dos canais de sódio. O prolongamento do potencial de ação pela maioria desses fármacos implica a propriedade indesejável de "dependência de uso reverso": o prolongamento do potencial de ação é minimamente acentuado nas frequências mais rápidas (quando é desejável) e mais acentuado nas frequências lentas, quando pode contribuir para o risco de *torsades de pointes*.

Embora a maioria dos fármacos da classe produza prolongamento do QT, há considerável variabilidade entre eles quanto à tendência pró-arrítmica para provocar *torsades de pointes*, apesar do prolongamento significativo do intervalo QT. Estudos recentes sugerem que o prolongamento excessivo do QT isoladamente pode não ser o melhor preditor de *torsades de pointes* induzido por fármaco. Outros fatores importantes, além do prolongamento do QT, incluem estabilidade do potencial de ação e desenvolvimento de um formato triangular (triangulação), dependência de uso reverso e dispersão do tempo de repolarização nos ventrículos.

AMIODARONA

Nos Estados Unidos, a amiodarona está aprovada para uso oral e intravenoso no tratamento de arritmias ventriculares graves. No entanto, o medicamento também é bastante efetivo no tratamento de arritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial. Em consequência de seu amplo espectro de ação antiarrítmica, é muito utilizado em uma grande variedade de arritmias. A amiodarona possui farmacocinética incomum e efeitos colaterais extracardíacos importantes. **A dronedarona**, um análogo sem átomos de iodo, foi recentemente aprovada pela FDA para tratamento de *flutter* e fibrilação atrial. A **celivarona**, outro derivado benzofurano não iodado similar à dronedarona, está atualmente sendo submetida a ensaios clínicos para avaliar seus efeitos na prevenção da recorrência da taquicardia ventricular.



Amiodarona

Efeitos cardíacos

A amiodarona prolonga bastante a duração do potencial de ação (e o intervalo QT no ECG) por meio do bloqueio de I_{Kr}. Com a administração crônica, o I_{Ks} também é bloqueado. A duração do potencial de ação é prolongada de maneira uniforme em uma ampla faixa de frequências cardíacas, ou seja, o medicamento não possui ação dependente do uso reverso. Apesar de sua atual classificação como agente de classe 3, a amiodarona também bloqueia significativamente os canais de sódio inativados. Sua ação de prolongamento do potencial de ação reforça esse efeito. A amiodarona também apresenta ações adrenérgica e bloqueadoras do canal de cálcio fracas. As consequências dessas ações incluem redução da frequência cardíaca e retardo da condução no nodo AV. O amplo espectro de ações pode contribuir para sua eficácia relativamente alta e para a baixa incidência de *torsades de pointes*, apesar do prolongamento significativo do intervalo QT.

Efeitos extracardíacos

A amiodarona provoca vasodilatação periférica. Essa ação é evidente após administração intravenosa e pode estar relacionada com a ação do veículo.

Toxicidade

A amiodarona pode produzir bradicardia sintomática e bloqueio cardíaco nos pacientes com doença preexistente do nodo AV ou sinusal. O medicamento acumula-se em muitos tecidos, inclusive em coração (10 a 50 vezes mais do que no plasma), pulmão, fígado e pele, concentrando-se nas lágrimas. A toxicidade pulmonar relacionada com a dose é o efeito colateral mais importante. Mesmo com uma dose baixa de 200 mg/dia ou menos, observa-se fibrose pulmonar fatal em 1% dos pacientes. É

booksmedicos.org

possível ocorrer disfunção hepática e hepatite por hipersensibilidade durante tratamento com amiodarona, e as provas de função hepática devem ser regularmente monitoradas. Os depósitos cutâneos resultam em fotodermatose e coloração cutânea cinza azulada nas regiões expostas ao sol, como as malares. Após algumas semanas de tratamento, microdepósitos assintomáticos estão presentes na córnea de quase todos os pacientes tratados com amiodarona. Os halos desenvolvem-se nos campos visuais periféricos de alguns pacientes. Geralmente não é necessária a suspensão do fármaco. Raramente, uma neurite óptica evolui para cegueira.

A amiodarona bloqueia a conversão periférica de tiroxina (T_4) à tri-iodotironina (T_3). Também é uma possível fonte de grandes quantidades de iodo inorgânico. A amiodarona pode causar hipo ou hipertireoidismo. A função tireoidiana deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento e monitorada periodicamente. Como foram descritos efeitos em quase todos os sistemas orgânicos, o tratamento com amiodarona deve ser reavaliado sempre que ocorrerem novos sintomas, inclusive agravamento da arritmia.

Farmacocinética

A amiodarona é absorvida de forma variável, com biodisponibilidade de 35 a 65%. O metabolismo é hepático e o principal metabólito, a desetilamiodarona, é bioativo. A meia-vida de eliminação é complexa, com um componente rápido de 3 a 10 dias (50% do fármaco) e um componente mais lento de várias semanas. Após a interrupção do medicamento, seus efeitos são mantidos por 1 a 3 meses. Níveis teciduais mensuráveis podem ser observados até 1 ano após a interrupção. Uma dose de ataque total de 10 g comumente é atingida com doses diárias de 0,8 a 1,2 g. A dose de manutenção é de 200 a 400 mg por dia. Os efeitos farmacológicos podem ser rapidamente alcançados com a dose de ataque intravenosa. O efeito de prolongamento do QT é discreto com essa via de administração, ao passo que bradicardia e bloqueio AV podem ser significativos.

A amiodarona apresenta muitas interações medicamentosas importantes, e todos os medicamentos utilizados devem ser revistos quando se inicia o tratamento e quando a dose é ajustada. A amiodarona é um substrato do citocromo CYP3A4 hepático, e seus níveis aumentam com o uso de medicamentos que inibam essa enzima, por exemplo, o bloqueador do receptor H_2 da histamina, a cimetidina. Os medicamentos que induzem a CYP3A4, como a rifampicina, reduzem a concentração de amiodarona quando administrados concomitantemente. A amiodarona inibe várias enzimas do citocromo P450 e pode resultar em aumento nos níveis de muitos medicamentos, inclusive estatinas, digoxina e varfarina. A dose de varfarina deve ser reduzida em um terço ou metade após o início do uso da amiodarona, com controle rigoroso do tempo de protrombina.

Uso terapêutico

Doses baixas (100 a 200 mg/dia) de amiodarona são efetivas na manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial. O medicamento é efetivo na prevenção da taquicardia ventricular recorrente. A amiodarona não está associada a aumento na mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana ou com insuficiência cardíaca. Em muitos centros, o cardioversor desfibrilador implantável (CDI) sucedeu à terapia medicamentosa como a modalidade primária de tratamento da taquicardia ventricular, mas a amiodarona pode ser utilizada como terapia auxiliar para reduzir a frequência de descargas desconfortáveis do cardioversor desfibrilador. O medicamento aumenta o limiar do marca-passo e o de desfibrilação, e esses dispositivos requerem redefinição de parâmetros após ter-se atingido a dose de manutenção.

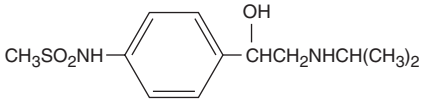
DRONEDARONA

A dronedarona é um análogo estrutural da amiodarona, em que os átomos de iodo foram removidos do anel fenil e um grupamento metanossulfonil foi acrescentado ao anel benzofurano. O desenho destinou-se a eliminar a ação do fármaco original sobre o metabolismo da tiroxina e a modificar a meia-vida do fármaco. Nenhuma disfunção tireoidiana ou toxicidade pulmonar foi reportada nos estudos de curto prazo. No entanto, foi relatada toxicidade hepática, inclusive dois casos graves que exigiram transplante de fígado. Como a amiodarona, a dronedarona tem ações em múltiplos canais, inclusive bloqueando I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Ca} e I_{Na}. Ela também possui ação de bloqueio β-adrenérgico. O medicamento tem meia-vida de 24 horas e pode ser administrado duas vezes ao dia em uma dose fixa de 400 mg. A absorção da dronedarona aumenta duas ou três vezes quando é administrada com alimentos, o que deve ser comunicado aos pacientes como parte das instruções de administração. A eliminação da dronedarona é principalmente não renal. Ela inibe a secreção tubular da creatinina, o que resulta em aumento de 10 a 20% na creatinina sérica; contudo, a taxa de filtração glomerular não é afetada e não há necessidade de ajuste da dose. A dronedarona é tanto um substrato como um inibidor da CYP3A4, não devendo ser administrada junto com inibidores potentes dessa enzima, como azois e agentes antifúngicos similares e inibidores da protease.

A dronedarona restaura o ritmo sinusal em um pequeno percentual de pacientes (< 15%) com fibrilação atrial. Ela produziu redução de 10 a 15 bpm da frequência ventricular em comparação com placebo. Em um relato publicado, a dronedarona duplicou o intervalo entre os episódios de recorrência de fibrilação atrial em pacientes com fibrilação atrial paroxística. Estudos iniciais sugeriram redução na mortalidade ou no número de hospitalizações em pacientes com fibrilação atrial. No entanto, um estudo dos efeitos da dronedarona na fibrilação atrial permanente foi interrompido em 2011 em razão do risco aumentado de morte, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca. De maneira similar, um estudo da dronedarona na insuficiência cardíaca avançada foi interrompido prematuramente em razão do aumento na mortalidade. O fármaco tem uma advertência "tarja preta" contra seu uso na insuficiência cardíaca descompensada aguda ou avançada (classe IV).

SOTALOL

O sotalol possui ações tanto de bloqueio do receptor β-adrenérgico (classe 2) como de prolongamento do potencial de ação (classe 3). O medicamento é formulado como uma mistura racêmica do D- e L-sotalol. A totalidade da atividade de bloqueio β-adrenérgico reside no isômero L; os isômeros D e L compartilham os efeitos de prolongamento do potencial de ação. A ação bloqueadora β-adrenérgica não é cardiosseletiva e é máxima nas doses abaixo daquelas necessárias para o prolongamento do potencial de ação.



Sotalol

booksmedicos.org

O sotalol é bem absorvido por via oral, com biodisponibilidade de quase 100%. Não é metabolizado no fígado e não se liga às proteínas plasmáticas. A excreção se faz predominantemente pelos rins na forma inalterada com meia-vida de cerca de 12 horas. Em razão de sua farmacocinética relativamente simples, o sotalol apresenta poucas interações medicamentosas diretas. Seu efeito colateral cardíaco mais significativo é uma extensão de sua ação farmacológica: incidência dose-relacionada de *torsades de pointes*, que se aproxima de 6% na maior dose diária recomendada. Os pacientes com insuficiência cardíaca franca podem experimentar depressão adicional da função ventricular esquerda durante o tratamento com sotalol.

O sotalol está aprovado para tratamento das arritmias ventriculares com risco de vida e para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial. Também está aprovado para tratamento de arritmias supraventriculares e ventriculares no grupo etário pediátrico. O sotalol reduz o limiar para desfibrilação cardíaca.

DOFETILIDA

A dofetilida tem ação de prolongamento do potencial de ação de classe 3. Essa ação é efetuada por um bloqueio dose-dependente do componente rápido da corrente retificadora tardia de potássio (I_{Kr}), e o bloqueio da I_{Kr} aumenta na hipopotassemia. A dofetilida não produz bloqueio relevante de outros canais de potássio ou do canal de sódio. Em razão da recuperação lenta do bloqueio, sua extensão tem baixa dependência da frequência de estimulação. No entanto, a dofetilida apresenta menor prolongamento do potencial de ação nas frequências rápidas em razão da maior importância de outros canais de potássio, como I_{Ks}, nas frequências mais altas.

A dofetilida tem biodisponibilidade de 100%. O verapamil aumenta a concentração plasmática máxima de dofetilida ao aumentar o fluxo sanguíneo intestinal. Cerca de 80% da dose oral é eliminada na forma inalterada pelos rins; o restante é eliminado na urina como metabólitos inativos. Os inibidores do mecanismo de secreção de cátion renal, por exemplo, a cimetidina, prolongam a meia-vida de dofetilida. Como os efeitos de prolongamento do QT e os riscos de pró-arritmia ventricular estão diretamente relacionados com a concentração plasmática, a dose de dofetilida deve se basear na depuração estimada da creatinina. O tratamento com a dofetilida deve ser iniciado no hospital após a medição basal do intervalo QT corrigido para a frequência (QT_c), e dos eletrólitos séricos. Um QTc basal acima de 450 ms (500 ms na presença de atraso da condução intraventricular), bradicardia abaixo de 50 bpm e hipopotassemia são contraindicações relativas para sua utilização.

A dofetilida está aprovada para manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial. Também é efetiva na restauração do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial.

IBUTILIDA

A ibutilida, semelhante à dofetilida, retrada a despolarização cardíaca por meio do bloqueio do componente rápido (I_{Kr}) da corrente de potássio retificadora tardia. A ativação da corrente de influxo lento de sódio também foi sugerida como um mecanismo adicional para o prolongamento do potencial de ação. Após administração intravenosa, a ibutilida é rapidamente eliminada via metabolismo hepático, e a meia-vida média de eliminação é de 6 horas. Os metabólitos são excretados pelos rins.

A ibutilida intravenosa é utilizada para conversão aguda do *flutter* atrial e da fibrilação atrial em ritmo sinusal normal. O fármaco é mais efetivo no *flutter* atrial do que na fibrilação atrial, com um intervalo de tempo médio até a reversão de 20 minutos. O efeito colateral mais importante é o prolongamento excessivo do intervalo QT e *torsades de pointes*. Os pacientes requerem monitoração contínua do ECG por 4 horas após a infusão de ibutilida ou até que o QT_c retorne ao valor basal.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (CLASSE 4)

Esses fármacos, dos quais o verapamil é o protótipo, foram introduzidos primeiro como agentes antianginosos e são discutidos em mais detalhes no Capítulo 12. O verapamil e o diltiazem também possuem efeitos antiarrítmicos. As di-hidropiridinas (p. ex., nifedipino) não compartilham a eficácia antiarrítmica e podem *precipitar* arritmias.

VERAPAMIL

Efeitos cardíacos

O verapamil bloqueia os canais de cálcio do tipo L ativados e inativados. Assim, seu efeito é mais acentuado nos tecidos que sofrem despolarização com frequência, naqueles que estão menos polarizados em repouso, e naqueles em que a ativação dependa apenas da corrente de cálcio, como os nodos SA e AV. O tempo de condução e o período refratário efetivo do nodo AV são consistentemente prolongados nas concentrações terapêuticas. Em geral, o verapamil retarda a condução no nodo SA por meio de sua ação direta, mas sua ação hipotensora ocasionalmente resulta em pequeno aumento reflexo da frequência SA.

O verapamil pode suprimir as pós-despolarizações precoces e tardias, antagonizando as respostas lentas que se originam no tecido gravemente despolarizado.

Efeitos extracardíacos

O verapamil causa vasodilatação periférica, o que pode ser benéfico na hipertensão e nos distúrbios vasospásticos periféricos. Suas ações sobre a musculatura lisa produzem inúmeros efeitos extracardíacos (ver Capítulo 12).

Toxicidade

Os efeitos cardiotóxicos do verapamil estão relacionados com a dose e, em geral, são evitáveis. Um erro comum tem sido administrar o verapamil intravenoso em paciente com taquicardia ventricular erroneamente diagnosticada como supraventricular. Nesse quadro, pode ocorrer hipotensão e fibrilação ventricular. Os efeitos inotrópicos negativos do verapamil podem limitar sua utilidade clínica nos corações doentes (ver Capítulo 12). O verapamil pode induzir bloqueio AV quando utilizado em grandes doses ou em pacientes com doença nodal AV. Esse bloqueio pode ser tratado com atropina e com estimulantes do receptor β.

Os efeitos extracardíacos adversos incluem constipação, desânimo, nervosismo e edema periférico.

booksmedicos.org

Farmacocinética e dosagem

A meia-vida do verapamil é de aproximadamente 4 a 7 horas. Ele é extensamente metabolizado pelo fígado; após administração oral, sua biodisponibilidade é de apenas 20%. Portanto, o verapamil deve ser administrado com cautela nos pacientes com disfunção hepática ou perfusão hepática comprometida.

Nos pacientes adultos sem insuficiência cardíaca ou doença do nodo SA ou AV, o verapamil parenteral pode ser utilizado para reversão de taquicardia supraventricular, embora a adenosina seja o agente de primeira escolha. A posologia para o verapamil é um bolo inicial de 5 mg administrado durante 2 a 5 minutos, seguido, alguns minutos depois, por um segundo bolo de 5 mg, se necessário. Depois disso, doses de 5 a 10 mg podem ser administradas a cada 4 a 6 horas ou o medicamento pode ser administrado em infusão constante de 0,4 mcg/kg/min.

As doses orais efetivas são mais altas do que a intravenosa em razão do metabolismo de primeira passagem, e variam desde 120 a 640 mg diários, fracionados em três ou quatro doses.

Uso terapêutico

Nas arritmias, a taquicardia supraventricular é a principal indicação do verapamil. A adenosina ou o verapamil são preferidos em relação a antigos tratamentos (propranolol, digoxina, edrofônio e agentes vasoconstritores) e à cardioversão para reversão da arritmia. O verapamil também pode reduzir a frequência ventricular na fibrilação e no *flutter* atriais ("controle da frequência"). Apenas raramente ele reverte *flutter* e fibrilação atriais para ritmo sinusal. O verapamil é, por vezes, útil nas arritmias ventriculares. Contudo, a administração intravenosa em paciente com taquicardia ventricular sustentada pode provocar colapso hemodinâmico.

DILTIAZEM

O diltiazem parece similar em eficácia ao verapamil no controle das arritmias supraventriculares, incluindo controle da frequência na fibrilação atrial. Uma forma intravenosa de diltiazem está disponível para essa última indicação e raramente causa hipotensão ou bradiarritmias.

MISCELÂNEA DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS E OUTROS FÁRMACOS QUE ATUAM NOS CANAIS

Determinados agentes usados no tratamento de arritmias não se adequam à organização convencional nas classes 1 a 4. São eles: digitálicos (ver Capítulo 13), adenosina, magnésio e potássio. Também está claro que determinados fármacos não antiarrítmicos, como os que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, óleo de peixe e estatinas, podem reduzir a recorrência de taquicardias e de fibrilação em pacientes com doença arterial coronariana ou com insuficiência cardíaca congestiva.

ADENOSINA

Mecanismo e uso clínico

A adenosina é um nucleosídeo que ocorre naturalmente em todo o organismo. Sua meia-vida no sangue é inferior a 10 segundos. Seu mecanismo de ação envolve ativação de uma corrente retificadora de K^+ para o interior da célula e inibição da corrente de cálcio. Os resultados dessas ações são hiperpolarização acentuada e supressão dos potenciais de ação cálcio-dependentes. Quando administrada na forma de dose em bolo, a adenosina inibe diretamente a condução do nodo AV e aumenta o período refratário desse nodo, mas apresenta efeitos menores sobre o nodo SA. Atualmente, a adenosina é o fármaco preferencial para conversão imediata da taquicardia supraventricular paroxística em ritmo sinusal em razão de sua alta eficácia (90 a 95%) e duração de ação muito curta. Em geral, é administrada em dose de 6 mg em bolo, seguida, quando necessário, por uma dose de 12 mg. Uma variante incomum da taquicardia ventricular é sensível à adenosina. O medicamento é menos efetivo na presença de bloqueadores do receptor de adenosina, como a teofilina ou a cafeína, e seus efeitos são potencializados por inibidores da captação de adenosina, como o dipiridamol.

Terapia não farmacológica das arritmias cardíacas

Há mais de 100 anos foi identificado em modelos *in vitro* simples (p. ex., anéis de tecidos de condução) que a reentrada era interrompida de forma permanente com a transecção do circuito de reentrada. Atualmente, esse conceito é aplicado nas arritmias cardíacas com trajetos anatômicos definidos (p. ex., reentrada atrioventricular usando vias acessórias, reentrada do nodo atrioventricular, *flutter* atrial e algumas formas de taquicardia ventricular) por meio do tratamento com **ablação por cateter de radiofrequência** ou com frio extremo, **crioablação**. O mapeamento das vias de reentrada com ablação pode ser realizado por meio de cateteres que chegam ao coração a partir de artérias e veias periféricas. Estudos recentes demonstraram que é possível surgir fibrilação atrial paroxística e persistente de uma ou mais veias pulmonares. Ambas as formas de fibrilação atrial podem ser curadas isolando-se eletricamente as veias pulmonares por meio de ablação por cateter de radiofrequência ou durante a cirurgia cardíaca concomitante.

Outra forma de terapia não farmacológica é o **cardioversor desfribilador implantável (CDI)** um aparelho que pode detectar de modo automático e tratar arritmias potencialmente fatais, como a fibrilação ventricular. Os CDI são bastante utilizados em pacientes que foram reanimados com essas arritmias, e vários estudos mostraram que o tratamento com CDI reduz a mortalidade nos pacientes com doença arterial coronariana que apresentam fração de ejeção ≤ 30% e nos pacientes com insuficiência cardíaca de classe II ou III e nenhuma história prévia de arritmias. O crescente emprego de terapias antiarrítmicas não farmacológicas reflete tanto os avanços nas tecnologias relevantes como a apreciação crescente dos perigos da terapia de longo prazo com os fármacos atualmente disponíveis.

booksmedicos.org

Toxicidade

A adenosina provoca rubor em cerca de 20% dos pacientes e falta de ar ou sensação de queimação no tórax (talvez relacionada com broncospasmo) em mais de 10%. É possível haver indução de bloqueio AV de alto grau, mas com duração muito curta. Também pode ocorrer fibrilação atrial. Entre as toxicidades menos comuns estão cefaleia, hipotensão, náuseas e parestesias.

IVABRADINA

A expressão localizada da corrente "*funny*" I_f no nodo SA e sua importante função na atividade marca-passo representam um alvo terapêutico interessante para controle da frequência cardíaca. A ivabradina é um bloqueador seletivo da I_f. Ela retarda a atividade marca-passo reduzindo a despolarização diastólica nas células do nodo sinusal. Trata-se de um bloqueador de canal aberto com bloqueio dependente do uso. Diferentemente de outros agentes redutores da frequência cardíaca, como os β–bloqueadores, ela não afeta a contratilidade do miocárdio, a repolarização ventricular ou a condução intracardíaca. Nas concentrações terapêuticas, o bloqueio da I_f não é completo. Consequentemente, mantém-se o controle autonômico do ritmo marca-passo do nodo sinusal.

O aumento da frequência cardíaca é um determinante importante do limiar isquêmico em pacientes com doença coronariana e um indicador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Foram demonstrados efeitos antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina em pacientes com doença arterial coronariana e angina estável crônica. Em ensaios clínicos controlados, a ivabradina se mostrou tão efetiva quanto os β-bloqueadores no controle da angina. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda e frequência cardíaca acima de 70 bpm, a ivabradina reduziu a frequência cardíaca média e os desfechos compostos de mortalidade e hospitalização cardiovasculares.

A taquicardia sinusal inapropriada é um distúrbio raro caracterizado por múltiplos sintomas, incluindo palpitações, tontura, intolerância ortostática e frequências cardíacas altas. O tratamento convencional inclui β-bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio não di-hidropiridínicos. Relatos recentes de casos e um ensaio clínico demonstraram que a ivabradina é uma alternativa efetiva para redução da frequência cardíaca em pacientes com taquicardia sinusal inapropriada. O medicamento é administrado em doses de 5 a 10 mg de acordo com a necessidade. Foram descritos distúrbios visuais atribuíveis ao bloqueio dos canais I_f na retina. Esse efeito colateral é limitado pela baixa permeabilidade da ivabradina na barreira hematencefálica. A ivabradina é usada em outros países mas ainda não foi aprovada nos Estados Unidos.

RANOLAZINA

A ranolazina foi originalmente desenvolvida como agente antianginoso. Estudos subsequentes demonstraram propriedades antiarrítmicas dependentes do bloqueio de múltiplos canais iônicos. O fármaco bloqueia a corrente precoce I_{Na} e o componente tardio da corrente de Na^+ I_{NaL}, sendo que a última tem sensibilidade dez vezes maior ao medicamento. O bloqueio de ambos os componentes da corrente de sódio é dependente de frequência e de voltagem. A ranolazina também bloqueia o componente rápido da corrente retificadora tardia de K^+ I_{Kr}. O bloqueio de ambas I_{NaL} e I_{Kr} resulta em efeitos oposto sobre a APD; o efeito resultante depende da contribuição relativa de I_{NaL} e I_{Kr} para a APD. Em miócitos ventriculares normais, o efeito líquido é o prolongamento da APD e do intervalo QT. Em miócitos isolados de camundongos com mutações associadas a QT longo, o efeito resultante é o encurtamento da APD. Em miócitos atriais normais, o efeito resultante é o prolongamento da APD. Em frequências rápidas, por exemplo, durante taquicardia, o potencial de ação atrial surge em uma membrana incompletamente repolarizada e resulta em redução da I_{Na} dependente da voltagem. Em concentrações terapêuticas, a ranolazina tem relativamente pouco efeito sobre a I_{Ca} e sobre as correntes remanescentes de K^+.

Demonstrou-se que a ranolazina tem propriedades antiarrítmicas nas arritmias atriais e ventriculares. Ela previne a indução e talvez reverta a fibrilação atrial. Atualmente está sendo testada em ensaios clínicos associada à dronedarona, para supressão de fibrilação atrial. A ranolazina mostrou-se capaz de suprimir taquicardia ventricular em modelos de isquemia e em um grande ensaio clínico sobre seus efeitos em casos de doença arterial coronariana. Esse medciamento ainda não foi aprovado pela FDA como agente antiarrítmico.

MAGNÉSIO

Originalmente empregado em pacientes com arritmia induzida por digitálico que estavam com hipomagnesemia, a infusão de magnésio mostrou ter efeitos antiarrítmicos em alguns pacientes com níveis séricos normais de magnésio. Os mecanismos desses efeitos não são conhecidos, porém sabe-se que o magnésio influencia a Na^+/K^+-ATPase, os canais de sódio, determinados canais de potássio e os canais de cálcio. A terapia com magnésio parece indicada nos pacientes com arritmias induzidas por digitálico, quando houver hipomagnesemia; também está indicada em alguns pacientes com *torsades de pointes,* mesmo quando o magnésio sérico está normal. A dosagem utilizada é de 1 g (como sulfato) administrada por via intravenosa durante 20 minutos e repetida uma vez, quando necessário. A compreensão plena da ação e das indicações do magnésio como fármaco antiarrítmico aguarda maiores pesquisas.

POTÁSSIO

A relevância das concentrações dos íons potássio dentro e fora da membrana da célula cardíaca já foi discutida neste capítulo. Os efeitos do aumento do K^+ sérico podem ser resumidos como: (1) ação despolarizante do potencial de repouso; e (2) ação estabilizadora do potencial de membrana, sendo a última causada por aumento da permeabilidade ao potássio. A hipopotassemia resulta em aumento do risco de pós-despolarizações precoces e tardias, e de atividade marca-passo ectópica, em especial na presença de digitálico. A hiperpotassemia deprime os marca-passos ectópicos (há necessidade hiperpotassemia grave para suprimir o nodo SA) e retarda a condução. Como o potássio, tanto insuficiente como em excesso, é potencialmente arritmogênico, a terapia vai no sentido da normalização dos gradientes de potássio e das reservas no organismo.

booksmedicos.org

Uma ligação entre fibrose cística e coração?

A fibrose cística é uma doença hereditária autossômica recessiva grave que causa disfunção na secreção de Cl^- nos pulmões. A disfunção na secreção de Cl^- é causada por mutações no gene do canal de Cl^- CFTR (do inglês, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), o que resulta na formação de muco espesso e desidratado e em infecções bacterianas crônicas. Embora tenham sido identificadas mais de 1.600 tipos de mutações no gene *CFTR*, a maioria das terapias para fibrose cística pulmonar tem como alvo as consequências a jusante da doença, secundárias à perda de função do canal de Cl^- CFTR. Recentemente, a FDA aprovou o uso de um novo medicamento potenciador de CFTR, o **ivacaftor**, para tratamento de um subgrupo de pacientes com fibrose cística (4%) com uma mutação específica (G551D). O ivacaftor melhora a função do canal CFTR resultando em melhora da função pulmonar. Outro modulador do CFTR, **crofelemer**, que inibe os canais de Cl^- CFTR, foi recentemente aprovado pela FDA para tratamento de diarreia induzida por fármacos antivirais.

Surpreendentemente, pesquisas recentes demonstraram a expressão de canais de Cl^- CFTR no coração, onde parecem modular a duração do potencial de ação e potencial de membrana durante estimulação simpática. Diversos modelos animais de doenças cardíacas sugeriram que os canais de Cl^- CFTR podem ter participação na hipertrofia do coração e na insuficiência cardíaca, e que talvez tenham efeito cardioprotetor contra isquemia e lesão de reperfusão. As funções fisiológica e fisiopatológica dos canais de Cl^- CFTR no coração humano ainda devem ser mais claramente definidos. Não se sabe se há alterações cardíacas significativas nos pacientes com fibrose cística, portanto, resta determinar os possíveis efeitos dos dois novos moduladores do canal CFTR, ivacaftor e crofelemer, sobre a função cardíaca.

FÁRMACOS QUE ATUAM NOS CANAIS DE CLORETO

Foram identificados diversos tipos de canal de cloreto. No momento não há fármacos que atuem sobre os canais de cloreto sendo utilizados clinicamente com indicações cardíacas. Entretanto, os canais de cloreto envolvidos na **fibrose cística** e em outras doenças têm grande importância clínica e têm sido objeto de pesquisas intensivas (ver Quadro "Uma ligação entre fibrose cística e coração?").

■ PRINCÍPIOS NO USO CLÍNICO DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

A margem entre eficácia e toxicidade é particularmente estreita nos fármacos antiarrítmicos. Os riscos e os benefícios devem ser considerados com cuidado (ver Quadro "Princípios do uso dos fármacos antiarrítmicos aplicados à fibrilação atrial").

Avaliação pré-tratamento

Várias etapas importantes devem ser empregadas antes do início de qualquer terapia antiarrítmica:

1. **Eliminar a causa.** Os fatores precipitantes devem ser reconhecidos e eliminados, quando possível. Aqui estão incluídos não apenas as anormalidades da homeostasia interna, como hipoxia ou anormalidades eletrolíticas (sobretudo hipopotassemia ou hipomagnesemia), mas também terapia medicamentosa e estados de doenças subjacentes, como hipertireoidismo ou doença cardíaca. É importante separar esse substrato anormal dos fatores deflagradores, como isquemia miocárdica ou dilatação cardíaca aguda, que podem ser tratados e revertidos por diferentes meios.
2. **Fazer um diagnóstico consistente.** Um diagnóstico consistente de arritmia deve ser estabelecido. Por exemplo, o uso do verapamil em pacientes com taquicardia ventricular erroneamente diagnosticada como supraventricular pode levar à hipotensão catastrófica e à parada cardíaca. À medida que métodos cada vez mais sofisticados para caracterização dos mecanismos de arritmia subjacentes se tornam disponíveis e são validados, pode ser possível direcionar determinados fármacos no sentido dos mecanismos de arritmia específicos.
3. **Determinar a condição basal.** A cardiopatia subjacente é um determinante fundamental para a seleção de medicamentos para uma determinada arritmia em um paciente em particular. É primordial saber se o coração apresenta alguma anormalidade estrutural. Poucos antiarrítmicos têm sua segurança comprovada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com cardiopatia isquêmica. Na realidade, alguns medicamentos implicam risco pró-arrítmico comprovado em determinados estados patológicos, como os antiarrítmicos da classe 1C, em pacientes com cardiopatia isquêmica. Uma linha de base confiável deve ser estabelecida contra a qual se vá julgar a eficácia de qualquer intervenção antiarrítmica subsequente. Diversos métodos estão disponíveis para a quantificação dessa linha de base, incluindo a monitoração ambulatorial prolongada, os estudos eletrofisiológicos que reproduzem uma determinada arritmia, a reprodução de uma determinada arritmia por exercício em esteira e a monitoração transtelefônica para registro de arritmias esporádicas, mas sintomáticas.
4. **Questionar a necessidade da terapia.** A simples identificação de uma anormalidade do ritmo cardíaco não requer necessariamente tratamento da arritmia. Uma excelente justificativa para o tratamento conservador foi fornecida pelo Cardiac Arrhytmia Suppression Trial (CAST), mencionada anteriormente.

Riscos e benefícios

Os benefícios da terapia antiarrítmica são, na realidade, relativamente difíceis de estabelecer. Dois tipos de benefícios podem ser identificados: redução dos sintomas relacionados com a arritmia, como palpitações, síncope ou parada cardíaca, e redução na

booksmedicos.org

Princípios do uso dos fármacos antiarrítmicos aplicados à fibrilação atrial

A fibrilação atrial é a arritmia sustentada mais comumente observada na prática clínica. Sua prevalência aumenta de cerca de 0,5% nos indivíduos com menos de 65 anos até 10% nos indivíduos com mais de 80 anos. Em geral, o diagnóstico é simples por meio de ECG. O ECG também possibilita a identificação de infarto prévio do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda e pré-excitação ventricular. O hipertireoidismo é uma causa importante e tratável de fibrilação atrial, e há indicação para solicitar as provas de função tireoidiana quando do diagnóstico para excluir essa possibilidade. Tendo como guias a história clínica e o exame físico, a presença ou a extensão da cardiopatia subjacente devem ser avaliadas, preferivelmente com técnicas não invasivas, como a ecocardiografia.

O tratamento da fibrilação atrial é iniciado para aliviar os sintomas do paciente e evitar complicações como tromboembolia e insuficiência cardíaca induzida por taquicardia, resultado das frequências cardíacas descontroladas por longo tempo. O objetivo inicial do tratamento é o controle da frequência ventricular. Geralmente isso é obtido com um bloqueador do canal de cálcio, de forma isolada e ou em combinação com um bloqueador β-adrenérgico. A digoxina pode ser útil na presença de insuficiência cardíaca. Um segundo objetivo é a restauração e a manutenção do ritmo sinusal normal. Diversos estudos mostram que o controle da frequência (manutenção da frequência ventricular na faixa de 60 a 80 bpm) apresenta melhor resultado na relação risco-benefício em comparação com o controle do ritmo (conversão para ritmo sinusal normal) na saúde em longo prazo dos pacientes com fibrilação atrial. Nos casos em que se considera indicado o controle do ritmo, o ritmo sinusal geralmente é restaurado por cardioversão DC nos Estados Unidos; em alguns países, utiliza-se um fármaco antiarrítmico de classe 1. Para os pacientes com fibrilação atrial paroxística, o ritmo sinusal normal pode ser restaurado com uma grande dose oral única de propafenona ou de flecainida, desde que a segurança seja inicialmente comprovada em ambiente monitorado. A ibutilida intravenosa pode restaurar o ritmo sinusal de imediato. Para a restauração do ritmo sinusal em quadro de emergência, como na fibrilação atrial associada à hipotensão ou à angina, a cardioversão DC é a modalidade preferida. Um fármaco antiarrítmico de classe 1 ou de classe 3 é, então, empregado para manutenção do ritmo sinusal normal.

mortalidade em longo prazo em pacientes assintomáticos. Entre os medicamentos aqui destacados, apenas os β-bloqueadores foram associados à efetiva redução da mortalidade em pacientes relativamente assintomáticos, mas não se estabeleceu o mecanismo subjacente a esse efeito (ver Capítulo 10).

A terapia antiarrítmica implica inúmeros riscos. Em alguns casos, o risco de uma reação adversa está relacionado com doses ou concentrações plasmáticas altas. Como exemplos, temos o tremor induzido pela lidocaína ou o cinchonismo induzido pela quinidina. Em outros casos, as reações adversas não estão relacionadas com concentrações plasmáticas altas (p. ex., agranulocitose induzida pela procainamida). Em muitas reações adversas graves aos medicamentos antiarrítmicos, a *combinação* de terapia medicamentosa e cardiopatia subjacente parece importante.

Diversas síndromes específicas de provocação de arritmia por fármacos antiarrítmicos também foram identificadas, cada qual com seu mecanismo fisiopatológico básico e seus fatores de risco. Medicamentos como quinidina, sotalol, ibutilida e dofetilida, que atuam – pelo menos em parte – retardando a repolarização e prolongando os potenciais de ação cardíacos, podem resultar em prolongamento acentuado de QT e *torsades de pointes*. O tratamento de *torsades de pointes* requer reconhecimento da arritmia, suspensão de qualquer agente agressor, correção da hipopotassemia e tratamento com manobras para aumentar a frequência cardíaca (marca-passo ou isoproterenol); o magnésio intravenoso também parece efetivo, mesmo em pacientes com níveis de magnésio normais.

Os fármacos que retardam acentuadamente a condução, como a flecainida ou altas concentrações de quinidina, podem resultar em aumento da frequência de arritmias por reentrada, notavelmente na taquicardia ventricular em pacientes com infarto do miocárdio prévio, nos quais talvez haja um circuito de reentrada potencial. Aqui, o tratamento consiste em reconhecimento do problema, suspensão do agente agressor e aplicação de sódio intravenoso para reversão do bloqueio unidirecional.

Condução da terapia antiarrítmica

A urgência da situação clínica determina a via e a velocidade do início da medicação. Quando se faz necessária ação imediata do fármaco dá-se preferência à via intravenosa. Níveis terapêuticos do medicamento podem ser atingidos por meio da administração de múltiplos bolos intravenosos *lentos*. A terapia medicamentosa pode ser considerada efetiva quando a arritmia visada é suprimida (de acordo com a medida empregada para quantificá-la na linha de base) sem que haja efeitos tóxicos. Em contrapartida, a terapia medicamentosa não deve ser considerada ineficaz a menos que ocorram efeitos tóxicos quando as arritmias não estejam suprimidas.

O monitoramento das concentrações plasmáticas do medicamento auxilia no controle da terapia antiarrítmica. As concentrações plasmáticas do fármaco também são importantes para confirmar a aderência ao tratamento em longo prazo e para a detecção de interações medicamentosas que possam resultar em concentrações muito elevadas com doses baixas do medicamento, ou em concentrações muito baixas com doses altas.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos antiarrítmicos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CLASSE 1A				
• Procainamida	Bloqueio do I_{Na} (primário) e do I_{Kr} (secundário)	Reduz a velocidade de condução e a frequência do marca-passo • prolonga a duração do potencial de ação e dissocia-se do canal de I_{Na} com cinética intermediária • efeitos depressores diretos sobre os nodos SA e AV	Maioria das arritmias atriais e ventriculares • fármaco de segunda escolha para a maioria das arritmias ventriculares sustentadas associadas ao infarto agudo do miocárdio	Oral, IV, IM • eliminada por metabolismo hepático em *N*-acetilprocainamida (NAPA; ver o texto) e eliminação renal • NAPA implicada em *torsades de pointes* nos pacientes com insuficiência renal • *Toxicidade*: hipotensão • terapia de longo prazo produz sintomas reversíveis relacionados ao lúpus
• *Quinidina: similar à procainamida, porém mais tóxica (cinchonismo, torsades); raramente utilizada nas arritmias; ver Capítulo 52 para malária*				
• *Disopiramida: similar à procainamida, mas com efeitos antimuscarínicos significativos; pode desencadear insuficiência cardíaca; não é comumente utilizada*				
CLASSE 1B				
• Lidocaína	Bloqueio do canal de sódio (I_{Na})	Bloqueia os canais ativados e inativados com cinética rápida • não prolonga e pode encurtar o potencial de ação	Reverte taquicardias ventriculares e impede fibrilação ventricular depois de cardioversão	IV • metabolismo hepático de primeira passagem • reduzir a dose nos pacientes com insuficiência cardíaca ou com doença hepática • *Toxicidade*: sintomas neurológicos
• *Mexiletina: congênere ativo da lidocaína por via oral; usada em arritmias ventriculares, síndromes de dor crônica*				
CLASSE 1C				
• Flecainida	Bloqueio do canal de sódio (I_{Na})	Dissocia-se do canal com cinética lenta • nenhuma alteração na duração do potencial de ação	Arritmias supraventriculares em pacientes com coração normal • não utilizar em condições isquêmicas (pós-infarto do miocárdio)	Oral • metabolismo hepático e renal • meia-vida ~ 20 h • *Toxicidade*: pró-arrítmico
• *Propafenona: ativa por via oral, atividade β-bloqueadora fraca; arritmias supraventriculares; metabolismo hepático*				
• *Moricizina: derivado fenotiazínico, ativo por via oral; arritmias ventriculares, pró-arrítmico. Retirado do mercado nos Estados Unidos*				
CLASSE 2				
• Propranolol	Bloqueio do β-adrenoceptor	Efeitos diretos sobre a membrana (bloqueio do canal de sódio) e prolongamento da duração do potencial de ação • retarda a automaticidade do nodo SA e a velocidade de condução do nodo AV	Arritmias atriais e prevenção do infarto recorrente e de morte súbita	Oral, parenteral • duração 4-6 h • *Toxicidade:* asma, bloqueio AV, insuficiência cardíaca aguda • *Interações:* com outros depressores cardíacos e fármacos hipotensores
• *Esmolol: de ação curta, apenas IV; utilizado para arritmias intraoperatórias e outras arritmias agudas*				
CLASSE 3				
• Amiodarona	Bloqueio dos canais I_{Kr}, I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, β-adrenoceptores	Prolonga a duração do potencial e ação e o intervalo QT • reduz a frequência cardíaca e a condução do nodo AV • baixa incidência de *torsades de pointes*	Arritmias ventriculares graves e arritmias supraventriculares	Oral, IV • absorção e acúmulo tecidual variável • metabolismo hepático, eliminação complexa e lenta • *Toxicidade:* bradicardia e bloqueio cardíaco no coração doente, vasodilatação periférica, toxicidade pulmonar e hepática • hipertireoidismo ou hipotireoidismo • *Interações:* muitas, baseadas no metabolismo do CYP
• Dofetilida	Bloqueio de I_{Kr}	Prolonga o potencial de ação, período refratário efetivo	Manutenção ou restauração do ritmo sinusal na fibrilação atrial	Oral • excreção renal • *Toxicidade: torsades de pointes* (iniciar no hospital) • *Interações:* efeito aditivo com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT
• *Sotalol: bloqueador β-adrenérgico e I_{Kr}, propriedades de prolongamento direto do potencial de ação, usar para arritmias ventriculares, fibrilação atrial*				
• *Ibutilida: bloqueador do canal de potássio, pode ativar a corrente de influxo; uso IV para conversão em casos de fibrilação e flutter atriais*				
• *Dronedarona: derivado da amiodarona; ações em múltiplos canais, reduz a mortalidade nos pacientes com fibrilação atrial*				
• *Vernacalante: sendo pesquisado nos Estados Unidos, ações em múltiplos canais nos átrios, prolonga a refratariedade atrial, efetivo na fibrilação atrial*				

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CLASSE 4				
• Verapamil	Bloqueio do canal de cálcio ($I_{Ca\text{-}L}$)	Reduz a automaticidade do nodo SA e a velocidade de condução do nodo AV • diminui a contratilidade cardíaca • reduz a pressão arterial	Taquicardias supraventriculares, hipertensão, angina	Oral, IV • metabolismo hepático • cautela em pacientes com disfunção hepática • *Toxicidade e interações:* ver Capítulo 12
• *Diltiazem: equivalente ao verapamil*				
MISCELÂNEA				
• Adenosina	Ativa o retificador de influxo I_K • bloqueia I_{Ca}	Muito breve, comumente bloqueio AV completo	Taquicardias supraventriculares paroxísticas	Apenas IV • duração 10 a 15 segundos • *Toxicidade:* rubor, opressão torácica, tontura • *Interações:* mínimas
• Magnésio	Mal comprrendido • interage com Na^+/K^+-ATPase, canais de K^+, e Ca^{2+}	Normaliza ou aumenta o Mg^{2+} plasmático.	*Torsades de pointes* • arritmias induzidas por digitálico	IV • duração dependente da dose • *Toxicidade:* fraqueza muscular com superdosagem
• Potássio	Aumenta a permeabilidade ao K^+, correntes de K^+	Reduz a frequência dos marca-passos ectópicos • reduz a velocidade de condução no coração	Arritmias induzidas por digitálico • arritmias associadas à hipopotassemia	Oral, IV • *Toxicidade:* arritmias reentrantes, fibrilação ou parada na superdosagem

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO
Disopiramida
Flecainida
Gluconato de quinidina (62% quinidina base)
Lidocaína
Mexiletina
Procainamida
Propafenona
Sulfato de quinidina (83% quinidina base)
Poligalacturonato de quinidina (60% quinidina base)
β-BLOQUEADORES APROVADOS PARA USO COMO ANTIARRÍTMICOS
Acebutolol
Esmolol
Propranolol
AGENTES QUE PROLONGAM O POTENCIAL DE AÇÃO
Amiodarona
Dofetilida
Dronedarona
Ibutilida
Sotalol
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO
Diltiazem
Verapamil
MISCELÂNEA
Adenosina
Sulfato de magnésio
FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE OS CANAIS DE CLORETO
Ivacaftor (indicado para uso na fibrose cística)
Crofelemer (indicado para uso na diarreia induzida por medicamentos anti-HIV)

REFERÊNCIAS

Burashnikov A, Antzelevitch C: Role of late sodium channel block in the management of atrial fibrillation. Cardiovas Drugs Ther 2013;27:79.

Chen YH et al: KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science 2003;299:251.

Chinitz JS et al: Rate or rhythm control for atrial fibrillation: Update and controversies. Am J Med 2012;125:1049.

Cho HC, Marban E: Biological therapies for cardiac arrhythmias-can genes and cells replace drugs and devices? Circ Res 2010;106:674.

Das MK, Zipes DP: Antiarrhythmic and nonantiarrhythmic drugs for sudden cardiac death prevention. J Cardiovasc Pharmacol 2010;55:438.

DiFrancesco D: The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 2010;106:434.

Duan D: Phenomics of cardiac chloride channels: The systemic study of chloride channel function in the heart. J Physiol 2009;587:2163.

Echt DS et al for the CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781.

Fedida D: Vernakalant (RSD1235): A novel, atrial-selective antifibrillatory agent. Expert Opin Investig Drugs 2007;16:519.

Fuster V et al: ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2006;114:700.

Grant AO: Cardiac ion channels. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2009;2:185.

Hondeghem LM: Relative contributions of TRIaD and QT to proarrhythmia. J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18:655.

IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri: Genetic mutations and inherited arrhythmias. http://www.fsm.it/cardmoc.

Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001;104:569.

Kolettis TM: Coronary artery disease and ventricular arrhythmias: Pathophysiology and treatment. Curr Opin Pharm 2013;13:210.

Li A, Behr ER: Advances in the management of atrial fibrillation. Clin Med 2012;12:544.

Marrus SB, Nerbonne JM: Mechanisms linking short- and long-term electrical remodeling in the heart … is it a stretch? Channels 2008;2:117.

McPhail GL, Clancy JP: Ivacaftor: The first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. Drugs Today 2013;49:253.

Mohler PJ, Gramolini AO, Bennett V: Ankyrins. J Cell Biol 2002;115:1565.

Morady F: Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: State of the art. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:124.

Splawski I, et al: Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8089.

Roden DM: Long QT syndrome. N Engl J Med 2008;358:169.

booksmedicos.org

Roubille F, Tardif J-C: New therapeutic targets in cardiology, heart failure and arrhythmia: HCN channels. Circulation 2013;127:1986.
Starmer FC, Grant AO, Strauss HC: Mechanisms of use-dependent block of-sodium channels in excitable membranes by local anesthetics. Biophys J 1984;46:15.
Subbiah RN, Campbell TJ, Vandenberg JI: Inherited cardiac arrhythmia syndromes: What have they taught us about arrhythmias and anti-arrhythmic therapy? Clin Exp Pharmacol Physiol 2004;31:906.
Tradtrantip L, Namkung W, Verkman AS: Crofelemer, an antisecretory antidiarrheal proanthocyandin oligomer extracted from Croton lechleri, targets two distinct intestinal chloride channels. Mol Pharmacol 2010;77:69.
Veerakul G, Nademanec K: Brugada syndrome: Two decades of progress. Circ J 2012;76:2713.
Vizzardi E, et al: A focus on antiarrhythmic properties of ranolazine. J Cardiovasc Pharm Ther 2012;17:353.
Wehrens XHT, Lehnart SE, Marks AR: Ryanodine receptor-targeted anti-arrhythmic therapy. NY Acad Sci 2005;1047:366.
Wolbrette D et al: Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: Approval and efficacy. Vasc Health Risk Manag 2010;6:517.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta sintomas significativos durante os episódios recorrentes de fibrilação atrial. A frequência cardíaca máxima não é particularmente alta. A manutenção do ritmo sinusal parece importante neste paciente. O ecocardiograma revela comprometimento da função ventricular esquerda. Seria apropriada a seleção de um fármaco tolerado na insuficiência cardíaca e com capacidade comprovada de converter ou evitar a fibrilação atrial (p. ex., dofetilida ou amiodarona).

booksmedicos.org

CAPÍTULO

15

Agentes diuréticos

Ramin Sam, MD, David Pearce, MD, e Harlan E. Ives, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 65 anos apresenta história de diabetes e doença renal crônica com nível de creatinina basal de 2,8 mg/dL. Apesar de estar tomando cinco anti-hipertensivos diferentes, a sua pressão arterial é de 176/92 mmHg e, ao exame, demonstra edema de 2 a 3+. Há um ano, toma furosemida na dose de 80 mg duas vezes ao dia. Na consulta, a hidroclorotiazida na dose de 25 mg ao dia é acrescentada para melhor controle da pressão arterial e dos sinais/sintomas de sobrecarga hídrica. Duas semanas depois, o paciente chega ao serviço de emergência com sintomas de fraqueza, anorexia e mal-estar generalizado. Nesse momento, a pressão arterial é de 91/58 mmHg, e o paciente perdeu 15 kg em duas semanas. Os exames laboratoriais são significativos, com creatinina sérica de 10,8. O que causou a insuficiência renal aguda? Qual o motivo da perda de peso? Que precauções poderiam ter sido tomadas para evitar essa hospitalização?

As anormalidades no volume de líquidos e na composição dos eletrólitos representam distúrbios clínicos comuns e importantes. Os fármacos que bloqueiam as funções específicas de transporte dos túbulos renais constituem ferramentas clínicas valiosas no tratamento desses distúrbios. Embora diversos agentes que aumentam o volume de urina (diuréticos) tenham sido descritos desde a antiguidade, apenas em 1937 os inibidores de anidrase carbônica foram descritos pela primeira vez, e somente em 1957 um agente diurético muito mais útil e poderoso (clorotiazida) tornou-se disponível.

Tecnicamente, um "diurético" aumenta o volume de urina, ao passo que um "natriurético" provoca aumento na excreção renal de sódio, e um "aquarético" aumenta a excreção de água sem solutos. Como quase sempre aumentam também a excreção de água, os natriuréticos são comumente denominados diuréticos. Os diuréticos osmóticos e os antagonistas do hormônio antidiurético (ver "Agentes que alteram a excreção de água") são aquaréticos que não atuam diretamente como natriuréticos.

Este capítulo é dividido em três seções. Na primeira, são descritos os principais mecanismos de transporte dos túbulos renais. O néfron é dividido, do ponto de vista estrutural e funcional, em vários segmentos (Figura 15-1, Tabela 15-1). São também discutidos vários autacoides, que exercem múltiplos efeitos complexos na fisiologia renal (adenosina, prostaglandinas e urodilatina, um autacoide renal estreitamente relacionado com o peptídeo natriurético atrial). Na segunda seção, descreve-se a farmacologia dos agentes diuréticos. Muitos fármacos diuréticos exercem efeitos sobre proteínas transportadoras específicas de membrana nas células epiteliais dos túbulos renais. Outros diuréticos exercem efeitos osmóticos, que impedem a reabsorção de água (manitol), inibem as enzimas (acetazolamida) ou interferem em receptores de hormônios nas células epiteliais renais (vaptanas ou antagonistas da vasopressina). A fisiologia de cada segmento do néfron está estreitamente ligada à farmacologia básica dos fármacos que atuam nesse local, que se aborda na segunda seção. Por fim, na terceira seção, são analisadas as aplicações clínicas dos diuréticos.

■ MECANISMOS DE TRANSPORTE DOS TÚBULOS RENAIS

TÚBULO PROXIMAL

O bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), o cloreto de sódio (NaCI), a glicose, os aminoácidos e outros solutos orgânicos são reabsorvidos por meio de sistemas de transporte específicos na porção inicial do túbulo proximal (túbulo contorcido proximal, **TCP**). Os íons potássio (K^+) são reabsorvidos por meio da via paracelular. A água sofre reabsorção passiva por meio de uma via transcelular (mediada por um canal de água específico, a aquaporina 1 [AQP1]) e por uma via paracelular (provavelmente

booksmedicos.org

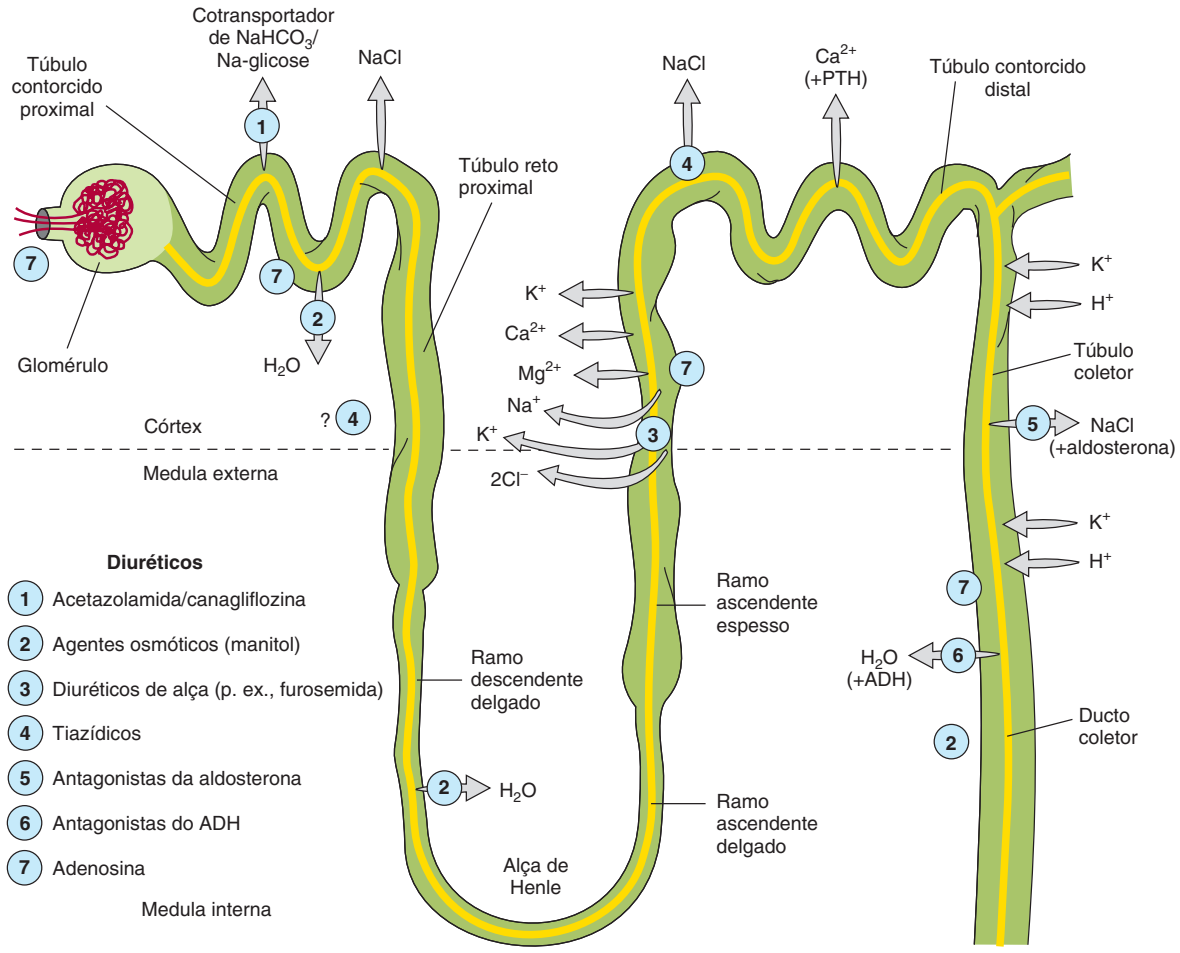


FIGURA 15-1 Sistemas de transporte tubular e locais de ação dos diuréticos. ADH, hormônio antidiurético; PTH, paratormônio.

mediada pela claudina-2). A permeabilidade do TCP à água é muito alta e, portanto, a osmolalidade do líquido do túbulo proximal é mantida em um nível quase constante, e o gradiente do lúmen tubular para o interstício circundante é muito pequeno. À medida que o líquido tubular é processado ao longo da extensão do túbulo proximal, as concentrações luminais desses solutos diminuem em relação à concentração de inulina, um marcador experimental que é filtrado, mas não é secretado nem absorvido pelos túbulos renais. Cerca de 66% dos íons de sódio (Na^+) filtrados, 85% do $NaHCO_3$, 65% do K^+, 60% da água e praticamente toda a glicose e os aminoácidos filtrados são reabsorvidos no túbulo proximal.

Entre os diversos solutos reabsorvidos no túbulo proximal, os mais relevantes para a ação diurética são o $NaHCO_3$ e o NaCl. Até recentemente, entre os agentes diuréticos disponíveis, apenas um grupo (os inibidores da anidrase carbônica, que bloqueiam a reabsorção de $NaHCO_3$) atua de forma predominante no TCP. A reabsorção de bicarbonato de sódio pelo TCP é iniciada pela ação de um **permutador de Na^+/H^+ (NHE3)** localizado na membrana luminal das células epiteliais do túbulo proximal (Figura 15-2). Esse sistema de transporte possibilita a entrada de Na^+ na célula a partir do lúmen tubular, em troca de um próton (H^+) proveniente do interior da célula. Como em todas as porções do néfron, a Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral bombeia o Na^+ reabsorvido no interstício, mantendo, assim, uma baixa concentração intracelular de Na^+. O H^+ secretado no lúmen combina-se com o bicarbonato (HCO_3^-) para formar H_2CO_3 (ácido carbônico), que é rapidamente desidratado à CO_2 e H_2O pela anidrase carbônica. O dióxido de carbono produzido pela desidratação do H_2CO_3 penetra na célula tubular proximal por difusão simples, onde é, então, reidratado a H_2CO_3, processo também facilitado pela anidrase carbônica intracelular. Após dissociação do H_2CO_3, o H^+ torna-se disponível para transporte pelo permutador de Na^+/H^+, e o HCO_3^- é transportado para fora da célula por um transportador da membrana basolateral (Figura 15-2). Por conseguinte, a reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal depende da atividade da anidrase carbônica. Essa enzima pode ser inibida pela acetazolamida e por outros inibidores da anidrase carbônica.

Recentemente, foram aprovados inibidores do **cotransportador de sódio-glicose** isoforma 2 (**SGLT2**; Figura 15-2) para o tratamento do diabetes melito. Embora não estejam indicados como diuréticos, esses fármacos possuem propriedades diuréticas acompanhadas de aumento na excreção de sódio e de glicose (ver adiante).

A adenosina, que é liberada em consequência de hipoxia e consumo de ATP, é uma molécula com quatro receptores diferentes que exerce efeitos complexos sobre o transporte de Na^+ em vários segmentos do néfron. Embora reduza a taxa de

booksmedicos.org

TABELA 15-1 Principais segmentos do néfron e suas funções

Segmento	Funções	Permeabilidade à água	Principais transportadores e alvos farmacológicos na membrana apical	Diurético com ação principal
Glomérulo	Formação do filtrado glomerular	Extremamente alta	Nenhum	Nenhum
Túbulo contorcido proximal (TCP)	Reabsorção de 65% do $Na^+/K^+/Ca^{2+}$ e Mg^{2+} filtrados; 85% do $NaHCO_3$ e quase 100% da glicose e dos aminoácidos. Reabsorção isosmótica de água	Muito alta	Na/H^1 (NHE3), anidrase carbônica; cotransportador de Na/glicose 2 (SGLT2)	Inibidores da anidrase carbônica, antagonistas da adenosina (em fase de investigação)
Túbulo proximal, segmentos retos	Secreção e reabsorção de ácidos e bases orgânicos, incluindo ácido úrico e a maioria dos diuréticos	Muito alta	Transportadores de ácidos (p. ex., ácido úrico) e bases	Nenhum
Ramo descendente delgado da alça de Henle	Reabsorção passiva de água	Alta	Aquaporinas	Nenhum
Ramo ascendente espesso (RAE) da alça de Henle	Reabsorção ativa de 15 a 25% do $Na^+/K^+/Cl^-$ filtrados; reabsorção secundária de Ca^+ e Mg^{2+}	Muito baixa	Na/K/2Cl (NKCC2)	Diuréticos de alça
Túbulo contorcido distal (TCD)	Reabsorção ativa de 4 a 8% do Na^+ e Cl^- filtrados; a reabsorção de Ca^{2+} está sob controle do paratormônio	Muito baixa	Na/Cl (NCC)	Tiazídicos
Túbulo coletor cortical (TCC)	Reabsorção de Na^+ (2 a 5%) acoplada à secreção de K^+ e H^+	Variável[2]	Canais de Na (CENa), canais de K,[1] transportador de H^+,[1] aquaporinas	Diuréticos poupadores de K^+ Antagonistas da adenosina (em fase de investigação)
Tubo coletor medular	Reabsorção de água sob o controle da vasopressina	Variável[2]	Aquaporinas	Antagonistas da vasopressina

[1]Não constitui um alvo dos fármacos atualmente disponíveis.

[2]Controlada pela atividade da vasopressina.

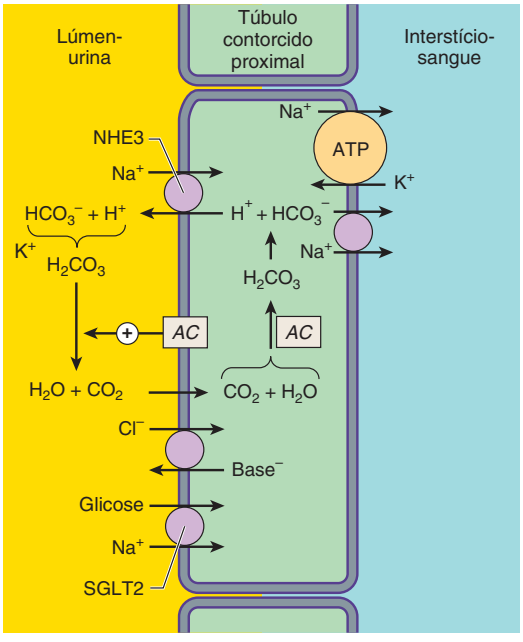


FIGURA 15-2 Troca de Na^+/H^+ (via NHE3) na membrana apical e reabsorção de bicarbonato nas células do túbulo contorcido proximal. A Na^+/K^+-ATPase é encontrada na membrana basolateral, para manter os níveis intracelulares de sódio e de potássio dentro da faixa normal. Em virtude de seu rápido equilíbrio, as concentrações dos solutos são aproximadamente iguais no líquido intersticial e no sangue. A anidrase carbônica (AC) é encontrada em outros locais, além da borda em escova da membrana luminal. SGLT2, transportador de Na^+/glicose.

filtração glomerular (TFG) para diminuir o consumo de energia pelo rim, a adenosina, na realidade, aumenta a reabsorção proximal de Na^+ por meio da estimulação da atividade do NHE3. Há pouco tempo, foi constatado que uma nova classe de fármacos, os antagonistas dos receptores A_1 de adenosina, atenua significativamente tanto a atividade do NHE3 no túbulo proximal como a reabsorção de NaCl no ducto coletor, exercendo, assim, um potente efeito vasomotor na microvasculatura renal (ver em "Autacoides renais", "Farmacologia dos agentes diuréticos" e "Insuficiência cardíaca").

Como o HCO_3^- e os solutos orgânicos já foram, em grande parte, removidos do líquido tubular na porção terminal do túbulo proximal, o líquido luminal residual contém predominantemente NaCl. Nessas condições, a reabsorção de Na^+ prossegue, porém o H^+ secretado pelo permutador de Na^+/H^+ não pode mais se ligar ao HCO_3^-. O H^+ livre determina uma queda do pH luminal, ativando um permutador de Cl^-/base pouco definido (Figura 15-2). O efeito líquido das trocas paralelas de Na^+/H^+ e de Cl^-/base consiste na reabsorção de NaCl. Até essa etapa, não existe nenhum agente diurético que atue reconhecidamente nesse conjunto de processos.

Os sistemas secretores de ácidos orgânicos estão localizados no terço médio da porção reta do túbulo proximal (segmento S_2). Esses sistemas secretam uma variedade de ácidos orgânicos (ácido úrico, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], diuréticos, antibióticos) do sangue para o líquido luminal. Por conseguinte, esses sistemas ajudam a liberar diuréticos no lado luminal do túbulo, onde atua a maioria deles. Os sistemas secretores de bases orgânicas (creatinina, colina, etc.) também estão localizados nos segmentos inicial (S_1) e proximal (S_2).

booksmedicos.org

ALÇA DE HENLE

No limite entre as porções interna e externa da medula externa, o túbulo proximal deságua no ramo descendente delgado da alça de Henle. A água é extraída a partir do ramo descendente dessa alça por forças osmóticas encontradas no interstício medular hipertônico. À semelhança do túbulo proximal, os solutos luminais impermeáveis, como o manitol, opõem-se à extração de água e, portanto, exercem uma atividade aquarética. O ramo *ascendente* delgado é relativamente impermeável à água, porém permeável a alguns solutos.

O **ramo ascendente espesso (RAE),** que é uma continuação do ramo delgado da alça de Henle, reabsorve ativamente o NaCl do lúmen (cerca de 25% do sódio filtrado); entretanto, ao contrário do túbulo proximal e do ramo descendente delgado da alça de Henle, é quase impermeável à água. Por conseguinte, a reabsorção de sal no RAE dilui o líquido tubular, daí a sua designação de *segmento diluidor*. As porções medulares do RAE contribuem para a hipertonicidade medular e, portanto, também desempenham uma importante função na concentração da urina pelo ducto coletor.

O sistema de transporte do NaCl na membrana luminal do RAE é um **cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$** (denominado **NKCC2** ou **NK2CL**) (Figura 15-3). Esse transportador é seletivamente bloqueado por agentes diuréticos, conhecidos como diuréticos "de alça" (ver adiante). Apesar de o transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ ser ele próprio eletricamente neutro (ocorre cotransporte de dois cátions e de dois ânions), a ação do transportador contribui para o acúmulo excessivo de K^+ no interior da célula. A retrodifusão desse K^+ para dentro do lúmen tubular (por meio do canal ROMK) produz um potencial elétrico de lúmen positivo, que fornece a força propulsora para a reabsorção de cátions – incluindo magnésio e cálcio – pela via paracelular. Por conseguinte, a inibição do transporte de sal no RAE por diuréticos de alça, que reduz o potencial positivo no lúmen, causa aumento na excreção urinária de cátions divalentes, além do NaCl.

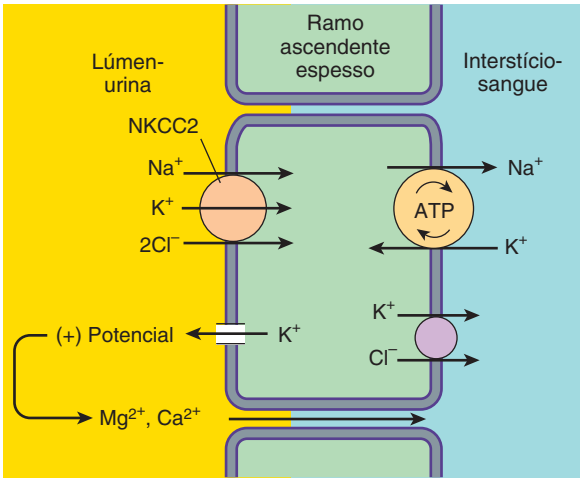


FIGURA 15-3 Vias de transporte de íons por meio das membranas luminal e basolateral da célula do ramo ascendente espesso. O potencial elétrico positivo no lúmen, criado pela retrodifusão de K^+, promove a reabsorção de cátions divalentes (e monovalentes) por meio da via paracelular. O NKCC2 é o principal transportador da membrana luminal.

TÚBULO CONTORCIDO DISTAL

Apenas cerca de 10% do NaCl filtrado são reabsorvidos no túbulo contorcido distal (**TCD**). À semelhança do RAE da alça de Henle, esse segmento é relativamente impermeável à água, e a reabsorção de NaCl dilui ainda mais o líquido tubular. O mecanismo de transporte do NaCl no TCD é um **cotransportador de Na^+/Cl^- (NCC**, Figura 15-4) eletricamente neutro e sensível aos tiazídicos.

Como o K^+ não é reciclado através da membrana apical do TCD, como ocorre no RAE, não existe nenhum potencial positivo no lúmen desse segmento, e o Ca^{2+} e o Mg^{2+} não são extraídos do lúmen tubular por forças elétricas. Com efeito, o Ca^{2+} é ativamente reabsorvido pelas células epiteliais do TCD por meio de um canal de Ca^{2+} apical e de um permutador de Na^+/Ca^{2+} basolateral (Figura 15-4). Esse processo é regulado pelo PTH.

SISTEMA DE TÚBULOS COLETORES

O sistema de túbulos coletores, que conecta o TCD à pelve renal e ao ureter, consiste em vários segmentos tubulares sequenciais: o túbulo conector, o túbulo coletor e o ducto coletor (formado pela conexão de dois ou mais túbulos coletores). Embora esses segmentos tubulares possam ser anatomicamente distintos, as gradações fisiológicas são mais graduais e, em termos de atividade diurética, é mais fácil considerar esse complexo como um único segmento do néfron contendo vários tipos distintos de células. O sistema de túbulos coletores é responsável por apenas 2 a 5% da reabsorção de NaCl pelo rim. A despeito dessa

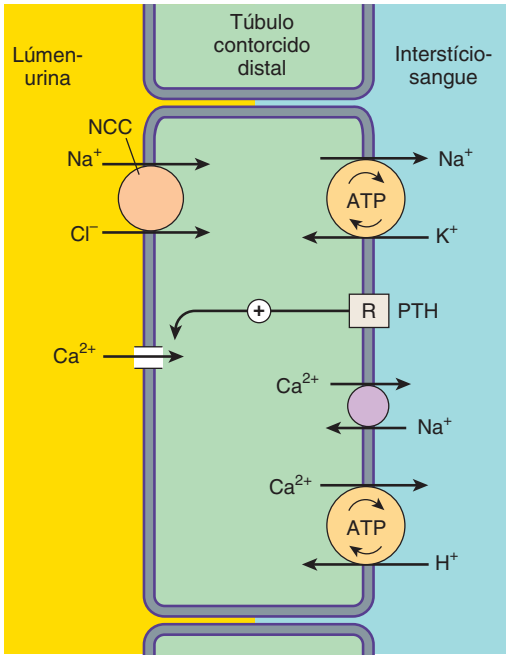


FIGURA 15-4 Vias de transporte de íons através das membranas luminal e basolateral da célula do túbulo contorcido distal. Como em todas as células tubulares, existe uma Na^+/K^+-ATPase na membrana basolateral. O NCC é o principal transportador de sódio e cloreto na membrana luminal. (R, receptor do paratormônio [PTH].)

booksmedicos.org

pequena contribuição, ele desempenha uma importante função na fisiologia renal e na ação dos diuréticos. Como último local de reabsorção de NaCl, o sistema coletor é responsável pela regulação rigorosa do volume de líquido corporal e por determinar a concentração final de Na^+ da urina. Além disso, o sistema coletor constitui o local onde os mineralocorticoides exercem uma influência significativa. Por fim, trata-se do local mais importante de secreção de K^+ pelo rim e onde ocorrem praticamente todas as alterações induzidas por diuréticos no equilíbrio de K^+.

O mecanismo de reabsorção do NaCl do sistema de túbulos coletores difere dos mecanismos encontrados em outros segmentos tubulares. As **células principais** constituem os maiores locais de transporte de Na^+, K^+ e água (Figuras 15-5 e 15-6), ao passo que as **células intercaladas** (α, β) são os principais locais de secreção de H^+ (células α) ou bicarbonato (células β). As células intercaladas α e β são muito semelhantes, exceto pelas localizações da H^+-ATPase e do permutador Cl^-/HCO_3^- na membrana, que são invertidas. Ao contrário das células encontradas em outros segmentos do néfron, as células principais não contêm sistemas de cotransporte apicais para o Na^+ e outros íons. As membranas das células principais exibem canais iônicos separados para o Na^+ e para o K^+. Como esses canais excluem ânions, o transporte de Na^+ ou de K^+ resulta em um movimento efetivo de cargas através da membrana. Como a entrada de Na^+ na célula principal predomina sobre a secreção de K^+ no lúmen, verifica-se o desenvolvimento de um potencial elétrico de 10 a 50 mV negativo no lúmen. O sódio que penetra na célula principal a partir do líquido tubular é então transportado de volta ao sangue por meio da Na^+/K^+-ATPase basolateral (Figura 15-5). O potencial elétrico negativo no lúmen de 10 a 50 mV impulsiona o transporte de Cl^- de volta ao sangue pela via paracelular e também extrai o K^+ das células por meio do canal de K^+ da membrana apical. Por conseguinte, existe uma importante relação entre o aporte de Na^+ no sistema de túbulos coletores e a consequente secreção de K^+. Os diuréticos que atuam na parte proximal aumentam o aporte de Na^+ a esse local e intensificam a secreção de K^+. Se o Na^+ chega ao sistema coletor com um ânion que não pode ser reabsorvido tão facilmente quanto o Cl^- (p. ex., HCO_3^-), ocorre aumento do potencial no lúmen negativo e a secreção de K^+ é intensificada. Esse mecanismo, combinado com o aumento da secreção de aldosterona devido à depleção de volume, constitui a base da maior parte da perda de K^+ induzida por diuréticos. Os antagonistas da adenosina, que atuam não apenas no túbulo proximal, como também no ducto coletor, constituem, talvez, os únicos diuréticos que violam esse princípio (ver adiante). A reabsorção de Na^+ através do **canal epitelial de Na (CENa)** e a secreção acoplada de K^+ são reguladas pela aldosterona. Esse hormônio esteroide, por meio de suas ações sobre a transcrição gênica, aumenta a atividade dos canais da membrana apical e da Na^+/K^+-ATPase basolateral. Isso leva a um aumento do potencial elétrico transepitelial e a um notável aumento tanto na reabsorção de Na^+ como na secreção de K^+.

O sistema de túbulos coletores também constitui o local onde a concentração final da urina é determinada. Além de seu papel no controle da absorção de Na^+ e secreção de K^+ (ver Figura 15-5), as células principais também contêm um sistema regulado de canais de água (Figura 15-6). O hormônio antidiurético (ADH, também denominado argenina vasopressina, AVP) controla a permeabilidade dessas células à água por meio da regulação da inserção de canais de água pré-formados

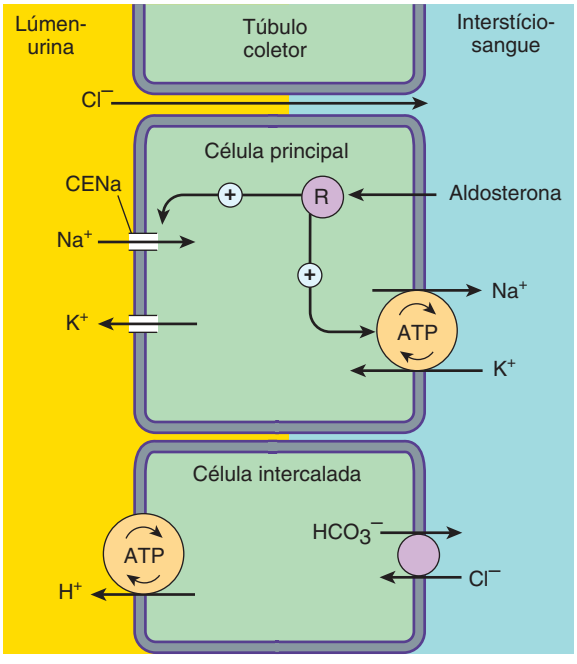


FIGURA 15-5 Vias de transporte de íons através das membranas luminal e basolateral das células do túbulo e ducto coletores. A difusão de Na^+ para dentro da célula por meio do canal epitelial de sódio (CENa) produz um potencial negativo no lúmen, que impulsiona a reabsorção de Cl^- e o efluxo de K^+. (R, receptor de aldosterona.)

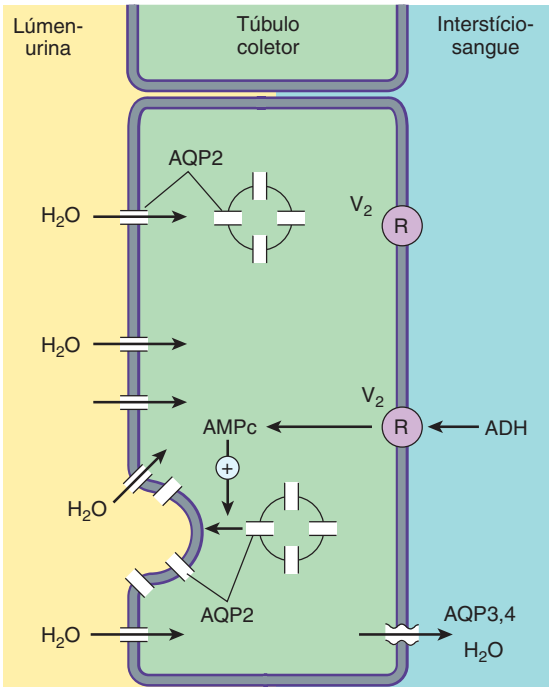


FIGURA 15-6 Transporte de água através das membranas luminal e basolateral das células do ducto coletor. Acima, existe uma baixa permeabilidade à água na ausência de hormônio antidiurético (ADH). Embaixo, na presença de ADH, as aquaporinas são inseridas dentro da membrana apical, aumentando acentuadamente a permeabilidade à água. (AQP2, canais de água de aquaporina apicais; AQP3,4, canais de água de aquaporina basolaterais; V_2, receptor V_2 de vasopressina.)

booksmedicos.org

(**aquaporina-2, AQP2**) dentro da membrana apical. Os receptores de vasopressina na rede vascular e no sistema nervoso central (SNC) consistem em receptores V_1, enquanto aqueles encontrados nos rins são receptores V_2. Os receptores V_2 atuam por meio de um processo mediado pelo AMPc acoplado à proteína G_s. Na ausência de ADH, o túbulo coletor (e o ducto) torna-se impermeável à água, com consequente produção de urina diluída. O ADH aumenta acentuadamente a permeabilidade à água, levando à formação de uma urina final mais concentrada. O ADH também estimula a inserção de moléculas do transportador de ureia UT1 (UT-A, UTA-1) dentro das membranas apicais das células dos ductos coletores na medula.

A concentração da ureia na medula desempenha uma importante função na manutenção da alta osmolalidade da medula e na concentração da urina. A secreção do ADH é regulada pela osmolalidade sérica e pelo estado de volume. As vaptanas (ver "Agentes que alteram a excreção de água"), uma nova classe de fármacos, são antagonistas do ADH.

AUTACOIDES RENAIS

Vários compostos produzidos localmente exercem efeitos fisiológicos nos rins e, portanto, são designados como *fatores autacoides* ou *parácrinos*. Vários desses autacoides (adenosina, prostaglandinas, urodilatina) parecem exercer efeitos importantes sobre a farmacologia dos agentes diuréticos. Como são complexos, esses efeitos serão tratados independentemente dos segmentos tubulares específicos já discutidos.

ADENOSINA

A adenosina é um ribonucleosídeo não fosforilado, cujas ações nos rins foram muito estudadas. Como em todos os tecidos, as concentrações renais de adenosina aumentam em resposta à hipoxia e ao consumo de ATP. Na maioria dos tecidos, a hipoxia resulta em vasodilatação compensatória e, se o débito cardíaco for suficiente, em aumento do fluxo sanguíneo. Os rins têm diferentes exigências, visto que o aumento do fluxo sanguíneo leva a um aumento da TFG e resulta em maior aporte de solutos nos túbulos. Por sua vez, esse maior aporte aumentaria o trabalho dos túbulos e o consumo de ATP. Em contrapartida, nos rins hipóxicos, a adenosina, na realidade, diminui o fluxo sanguíneo e a TFG. Como a medula é sempre mais hipóxica do que o córtex, a adenosina aumenta a reabsorção de Na^+ a partir do fluxo reduzido no córtex, de modo que o aporte nos segmentos medulares é ainda mais reduzido.

Existem quatro receptores distintos de adenosina (A_1, A_{2a}, A_{2b} e A_3), todos os quais foram encontrados nos rins. Entretanto, provavelmente apenas um deles (A_1) é importante no que concerne à farmacologia dos diuréticos. O receptor A_1 de adenosina é encontrado na arteríola aferente pré-glomerular, bem como no TCP e na maior parte dos outros segmentos tubulares. Sabe-se que a adenosina afeta o transporte de íons no TCP, no RAE medular e nos túbulos coletores. Além disso, a adenosina (por meio dos receptores A_1 na arteríola aferente) diminui o fluxo sanguíneo para o glomérulo (e a TFG) e também constitui a molécula-chave de sinalização no processo de retroalimentação tubuloglomerular (ver "Insuficiência cardíaca").

Além de seus efeitos sobre a TFG, a adenosina altera significativamente o transporte de Na^+ em vários segmentos. No túbulo proximal, a adenosina possui um efeito bifásico na atividade do NHE3: aumento em baixas concentrações e inibição em concentrações muito altas. Entretanto, foi constatado, de modo geral, que os antagonistas dos receptores de adenosina bloqueiam o aumento de atividade do NHE3, exibindo, portanto, atividade diurética (ver adiante). É particularmente interessante o fato de que, diferentemente de outros diuréticos que exercem ação proximal aos túbulos coletores, os antagonistas da adenosina não provocam perda de K^+. Esse achado importante sugere que, além de seus efeitos sobre o NHE3, os antagonistas da adenosina também devem atenuar a secreção de K^+ no túbulo coletor cortical (TCC). Os receptores A_1 de adenosina foram encontrados no túbulo coletor, porém o mecanismo preciso pelo qual a adenosina atenua a secreção de K^+ não está bem elucidado.

PROSTAGLANDINAS

As prostaglandinas contribuem de modo significativo para a fisiologia renal e para a função de muitos outros órgãos (ver Capítulo 18). Cinco subtipos de prostaglandinas (PGE_2, PGI_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$ e tromboxano [TXA_2]) são sintetizados no rim e apresentam receptores neste órgão. A função de alguns desses receptores na fisiologia renal ainda não está bem elucidada. Entretanto, foi constatado que a PGE_2 (que atua sobre EP_1, EP_3 e, possivelmente, EP_2) desempenha um papel na atividade de certos diuréticos. Entre suas inúmeras ações, a PGE_2 diminui a reabsorção de Na^+ no RAE da alça de Henle e o transporte de água mediado pelo ADH nos túbulos coletores. Essas ações da PGE_2 contribuem de forma significativa para a eficácia diurética dos diuréticos de alça. Por conseguinte, o bloqueio da síntese de prostaglandinas por AINE pode interferir na atividade dos diuréticos de alça.

PEPTÍDEOS

Existe um interesse crescente pelos peptídeos natriuréticos (ANP, BNP e CNP, ver Capítulo 17), que induzem natriurese por meio de vários mecanismos diferentes. O ANP e o BNP são sintetizados no coração, ao passo que o CNP se origina sobretudo no SNC. Alguns desses peptídeos exercem efeitos tanto vasculares (ver Capítulo 17) como no transporte de sódio nos rins, que participam na produção de natriurese. Um quarto peptídeo natriurético, a urodilatina, assemelha-se bastante, do ponto de vista estrutural, ao ANP, porém é sintetizada e atua apenas nos rins. A urodilatina é produzida nas células epiteliais tubulares distais e diminui a reabsorção de Na^+ por meio de seus efeitos sobre os canais de captação de Na^+ e Na^+/K^+-ATPase na porção distal do sistema de túbulos coletores. Além disso, em razão desses efeitos sobre o músculo liso vascular, a urodilatina reduz o tônus vasomotor aferente glomerular e aumenta o tônus vasomotor eferente. Esses efeitos provocam um aumento da TFG, que contribui para a atividade natriurética. A ularitida é um peptídeo recombinante que simula a atividade de urodilatina. No momento, encontra-se em fase de intensa investigação e poderá se tornar disponível para uso clínico no futuro próximo.

Os peptídeos cardíacos ANP e BNP têm efeitos vasculares sistêmicos pronunciados. Os receptores ANP_A e ANP_B, também conhecidos como NPR_A e NPR_B, são moléculas transmembrana, com atividade catalítica de guanililciclase nos domínios citoplasmáticos. É interessante assinalar que ambos os peptídeos aumentam a TFG por meio de seus efeitos sobre o tônus vasomotor arteriolar glomerular, além de exibir atividade diurética. O CNP

booksmedicos.org

possui baixa atividade diurética. Três agentes desse grupo estão em uso clínico ou em fase de investigação: a **nesiritida** (BNP), a **carperitida** (ANP, disponível apenas no Japão) e a **ularitida** (urodilatina, em fase de pesquisa). A ularitida intravenosa tem sido muito estudada para uso na insuficiência cardíaca aguda. Pode melhorar acentuadamente os parâmetros cardiovasculares e promover a diurese sem reduzir a depuração de creatinina. Há também evidências de que a nesiridida (que simula o BNP) pode aumentar a atividade de outros diuréticos, enquanto ajuda a manter a função renal estável. Entretanto, o estudo Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) não demonstrou nenhuma melhora nos resultados com a nesiritida, em comparação com cuidados regulares em pacientes com insuficiência cardíaca.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES DIURÉTICOS

INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA

A anidrase carbônica é encontrada em muitos locais do néfron, porém as células epiteliais do TCP (Figura 15-2) constituem o local predominante dessa enzima, onde ela catalisa a desidratação do H_2CO_3 a CO_2 na membrana luminal e a reidratação do CO_2 a H_2CO_3 no citoplasma, conforme anteriormente descrito. Ao bloquear a anidrase carbônica, os inibidores reduzem a reabsorção de $NaHCO_3$ e causam diurese.

Os inibidores de anidrase carbônica foram os precursores dos diuréticos modernos. Foram descobertos em 1937, quando se constatou que as sulfonamidas bacteriostáticas causavam diurese alcalina e acidose metabólica hiperclorêmica. Com o desenvolvimento de fármacos mais modernos, os inibidores da anidrase carbônica raramente são usados como diuréticos, embora ainda tenham várias aplicações específicas, que são tratadas adiante. O protótipo dos inibidores da anidrase carbônica é a **acetazolamida**.

Farmacocinética

Os inibidores da anidrase carbônica são bem absorvidos após administração oral. Verifica-se um aumento aparente do pH urinário, devido à diurese de HCO_3^-, em 30 minutos; esse aumento torna-se máximo em 2 horas e persiste por 12 horas após uma dose única. A excreção do fármaco ocorre por secreção no segmento S_2 do túbulo proximal. Por esse motivo, é necessário reduzir a dose na presença de insuficiência renal.

Farmacodinâmica

A inibição da atividade da anidrase carbônica deprime profundamente a reabsorção do HCO_3^- no TCP. Em sua dose máxima segura, 85% da capacidade de reabsorção de HCO_3^- do TCP superficial são inibidos. Algum HCO_3^- ainda pode ser absorvido em outros locais do néfron por mecanismos que não dependem da anidrase carbônica, de modo que o efeito global da administração de uma dose máxima de acetazolamida consiste em inibição de cerca de 45% da reabsorção renal total de HCO_3^-. Entretanto, a inibição da anidrase carbônica provoca perda significativa de HCO_3^- e acidose metabólica hiperclorêmica (Tabela 15-2). Devido à redução do HCO_3^- no filtrado glomerular e ao fato de que a depleção de HCO_3^- leva à reabsorção aumentada de NaCl pelos segmentos remanescentes do néfron, a eficácia diurética da acetazolamida diminui significativamente com o seu uso no decorrer de vários dias.

TABELA 15-2 Alterações dos padrões eletrolíticos urinários e do pH corporal em resposta a agentes diuréticos

Grupo	Eletrólitos urinários			pH corporal
	NaCl	$NaHCO_3$	K^+	
Inibidores da anidrase carbônica	+	+++	+	↓
Diuréticos de alça	++++	0	+	↑
Tiazídicos	++	+	+	↑
Diuréticos de alça mais tiazídicos	+++++	+	++	↑
Agentes poupadores de K^+	+	(+)	–	↓

+, aumento; – diminuição; 0, nenhuma alteração; ↓, acidose; ↑, alcalose.

Na atualidade, as principais aplicações clínicas da acetazolamida envolvem o transporte de líquido e de HCO_3^- dependente da anidrase carbônica em locais diferentes do rim. O corpo ciliar do olho secreta HCO_3^- do sangue no humor aquoso. De forma semelhante, a formação do líquido cerebrospinal (LCS) pelo plexo corióideo envolve a secreção de HCO_3^-. Embora esses processos removam o HCO_3^- do sangue (em direção oposta à do túbulo proximal), eles também são inibidos de modo semelhante pelos inibidores da anidrase carbônica.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-3)

A. Glaucoma

A redução da formação de humor aquoso pelos inibidores da anidrase carbônica diminui a pressão intraocular. Esse efeito é valioso no tratamento do glaucoma em alguns pacientes, constituindo, assim, a indicação mais comum para o uso dos inibidores da anidrase carbônica (ver Tabela 10-3). Dispõe-se de agentes topicamente ativos, que reduzem a pressão intraocular, sem produzir efeitos renais ou sistêmicos (**dorzolamida, brinzolamida**).

B. Alcalinização urinária

O ácido úrico e a cistina são relativamente insolúveis e podem formar cálculos na urina ácida. Por conseguinte, na cistinúria, um distúrbio da reabsorção de cistina, a solubilidade da cistina pode ser aumentada por meio da elevação do pH urinário para 7 a 7,5 com o uso de inibidores da anidrase carbônica. No caso do ácido úrico, o pH só precisa ser elevado para 6 a 6,5. Na ausência de administração de HCO_3^-, esses efeitos da acetazolamida têm uma duração de apenas 2 a 3 dias, de modo que a terapia prolongada requer o uso de HCO_3^- oral. A alcalinização

TABELA 15-3 Inibidores da anidrase carbônica usados por via oral no tratamento do glaucoma

Fármaco	Dose oral habitual
Diclorfenamida	50 mg, 1-3 vezes/dia
Metazolamida	50-100 mg 2-3 vezes/dia

booksmedicos.org

excessiva da urina pode levar à formação de cálculos a partir de sais de cálcio (ver adiante), de modo que é preciso acompanhar o pH urinário durante o tratamento com acetazolamida.

C. Alcalose metabólica

Em geral, a alcalose metabólica é tratada por meio da correção das anormalidades do K^+ corporal total, volume intravascular ou níveis de mineralocorticoides. Entretanto, quando a alcalose se deve ao uso excessivo de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca grave, a reposição do volume intravascular pode estar contraindicada. Nessas circunstâncias, a acetazolamida é útil para corrigir a alcalose, bem como para produzir uma pequena diurese adicional com vistas à correção da sobrecarga de volume. A acetazolamida também pode ser usada para a rápida correção da alcalose metabólica, que pode surgir após a correção da acidose respiratória.

D. Doença das montanhas aguda

Podem ocorrer fraqueza, tontura, insônia, cefaleia e náuseas em viajantes que ascendem rapidamente acima de 3.000 m. Em geral, os sintomas são leves e duram poucos dias. Nos casos mais graves, a formação de edema pulmonar ou cerebral rapidamente progressivo comporta risco de vida. Ao diminuir a formação de LCS e ao reduzir o pH do LCS e do cérebro, a acetazolamida pode aumentar a ventilação e diminuir os sintomas da doença das montanhas. Essa leve acidose metabólica central e do LCS é também útil no tratamento da apneia do sono.

E. Outros usos

Os inibidores da anidrase carbônica têm sido utilizados como adjuvantes para o tratamento da epilepsia e em algumas formas de paralisia periódica hipopotassêmica. Mostram-se também úteis no tratamento de pacientes com extravasamento do LCS (em geral causado por tumor ou por traumatismo cranioencefálico, porém com frequência idiopática). Ao reduzir a taxa de formação do LCS e a pressão intracraniana, os inibidores da anidrase carbônica podem diminuir significativamente a taxa de extravasamento do LCS. Por fim, esses fármacos também aumentam a excreção urinária de fosfato durante a hiperfosfatemia grave.

Toxicidade

A. Acidose metabólica hiperclorêmica

A acidose decorre, previsivelmente, da redução crônica das reservas corporais de HCO_3^- por inibidores da anidrase carbônica (Tabela 15-2), e limita a eficácia diurética desses fármacos a 2 ou 3 dias. Ao contrário do efeito diurético, a acidose persiste enquanto o fármaco for administrado.

B. Cálculos renais

Ocorrem fosfatúria e hipercalciúria durante a resposta de bicarbonatúria aos inibidores da anidrase carbônica. A excreção renal de fatores solubilizantes (p. ex., citrato) também pode diminuir com uso crônico. Os sais de fosfato de cálcio são relativamente insolúveis em pH alcalino, o que significa um aumento do potencial de formação de cálculos renais a partir desses sais.

C. Perda renal de potássio

Pode ocorrer perda de potássio, uma vez que o Na^+ aumentado apresentado ao túbulo coletor (com HCO_3^-) é parcialmente reabsorvido, aumentando o potencial elétrico negativo no lúmen desse segmento e intensificando a secreção de K^+. Esse efeito pode ser anulado pela administração simultânea de cloreto de potássio ou de um diurético poupador de K^+. Em teoria, a perda de potássio representa um problema com qualquer diurético que apresente um aporte aumentado de Na^+ ao túbulo coletor. Entretanto, os novos antagonistas dos receptores A_1 de adenosina (ver adiante) parecem evitar essa toxicidade, reduzindo a reabsorção de Na^+ nos túbulos coletores, bem como nos túbulos proximais.

D. Outras toxicidades

É comum a ocorrência de sonolência e parestesias após a administração de altas doses de acetazolamida. Os inibidores da anidrase carbônica podem acumular-se em pacientes com insuficiência renal, resultando em toxicidade do sistema nervoso. Além disso, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (febre, erupções cutâneas, supressão da medula óssea e nefrite intersticial).

Contraindicações

A alcalinização da urina induzida pelos inibidores da anidrase carbônica diminui a excreção urinária de NH_4^+ (ao convertê-lo em NH_3 rapidamente reabsorvido) e pode contribuir para o desenvolvimento de **hiperamonemia** e **encefalopatia hepática** em pacientes com cirrose.

INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO GLICOSE 2 (SGLT2)

No indivíduo normal, o túbulo contorcido proximal reabsorve quase toda a glicose filtrada pelos glomérulos. Ocorre reabsorção de 90% da glicose por meio do SGLT2 (Figura 15-2), porém a inibição desse transportador com o uso dos fármacos atualmente disponíveis resulta em excreção de glicose de apenas 30 a 50% da quantidade filtrada. Embora o cotransportador de sódio/glicose do túbulo proximal seja conhecido há muitos anos, só recentemente é que foram desenvolvidos inibidores desse canal de transporte. Dois inibidores do SGLT2 (**dapagliflozina** e **canagliflozina**) estão atualmente disponíveis. Foi demonstrado que a angiotensina II induz a produção de SGLT2 por meio do receptor AT_1. Por conseguinte, o bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona pode resultar em menor disponibilidade de SGLT2.

Farmacocinética

Os inibidores do SGLT2 são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI). A meia-vida de eliminação da dapagliflozina é de 10 a 12 horas, e até 70% da dose administrada é excretada na urina na forma de 3-O-glicuronídeo (apenas cerca de 2% do fármaco é excretado de modo inalterado na urina). Embora os níveis do fármaco estejam mais elevados na presença de insuficiência renal mais grave, a excreção urinária de glicose também deve declinar à medida que a doença renal crônica se agrava. Recomenda-se que a dose de canagliflozina não ultrapasse 100 mg/dia com uma TFG estimada de 45 a 59. Os fármacos não são recomendados para pacientes com insuficiência renal mais grave ou com doença hepática avançada. Deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas com esses fármacos. Por exemplo, a administração concomitante de rifampicina reduz a exposição total da dapagliflozina em 22%.

booksmedicos.org

Indicações clínicas e reações adversas

Atualmente, a única indicação para o uso desses fármacos consiste na terapia de terceira linha para o diabetes melito (ver Capítulo 41). Os inibidores do SGLT2 reduzem a hemoglobina A_{1c} em 0,5 a 1%, de modo semelhante a outros agentes hipoglicemiantes orais. Embora os inibidores do SGLT2 não estejam indicados para outros diagnósticos, eles exercem outros efeitos menores. Os inibidores do SGLT2 resultam em perda de peso média de 3,2 kg *versus* ganho de peso de 1,2 kg com a glipizida. Ainda não foi claramente estabelecido o quanto isso se deve ao efeito diurético, porém é notável que os inibidores do SGLT2 também induzam uma queda da pressão arterial sistólica de 5,1 mmHg em média, em comparação com um aumento da pressão sistólica de aproximadamente 1 mmHg após iniciar a administração de sitagliptina.

A terapia com inibidores do SGLT2 está associada a uma baixa incidência de hipoglicemia (3,5% *versus* 40,8% com glipizida). Há um aumento de seis vezes na incidência de infecção fúngica genital em mulheres e um risco ligeiramente maior de infecções do trato urinário (8,8% *versus* 6,1%).

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES A_1 DE ADENOSINA

Além de seu efeito potencialmente benéfico na prevenção da retroalimentação tubuloglomerular (ver adiante em "Insuficiência cardíaca"), os antagonistas dos receptores de adenosina interferem na ativação do NHE3 do TCP, como no aumento mediado pela adenosina da secreção de K^+ no túbulo coletor. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores de adenosina devem ser diuréticos muito úteis.

Sabe-se, há muito tempo, que a **cafeína** e a **teofilina** são diuréticos fracos, em virtude de seu efeito de inibição modesta e inespecífica dos receptores de adenosina. Um antagonista dos receptores A_1 mais seletivo, a **rolofilina**, teve seu estudo abandonado recentemente, devido à toxicidade para o SNC e efeitos negativos inesperados sobre a TFG. A rolofilina tampouco demonstrou quaisquer efeitos favoráveis sobre a congestão ou sobre a função renal no estudo PROTECT (pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca aguda descompensada e sobrecarga de volume para avaliar o efeito do tratamento sobre a congestão e a função renal). Entretanto, foram sintetizados inibidores da adenosina mais recentes, que são muito mais potentes e específicos. Vários desses inibidores (Aventri [BG9928], SLV320 e BG9719) estão em fase de estudo e, caso se constate que são menos tóxicos do que a rolofilina, talvez se tornem disponíveis como diuréticos que evitam os efeitos de perda de K^+ e diminuição da TFG em consequência da retroalimentação tubuloglomerular.

DIURÉTICOS DE ALÇA

Os diuréticos de alça inibem seletivamente a reabsorção de NaCl no RAE. Devido à grande capacidade de absorção de NaCl desse segmento e ao fato de que a ação diurética desses fármacos não é limitada pelo desenvolvimento de acidose, como no caso dos inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos de alça são os mais eficazes agentes diuréticos atualmente disponíveis.

TABELA 15-4 Doses típicas de diuréticos de alça

Fármaco	Dose oral diária total[1]
Bumetanida	0,5-2 mg
Ácido etacrínico	50-200 mg
Furosemida	20-80 mg
Torsemida	5-20 mg

[1]Como dose única ou em duas doses fracionadas.

Química

Os dois protótipos desse grupo de fármacos são a **furosemida** e o **ácido etacrínico** (Tabela 15-4). As estruturas desses diuréticos são apresentadas na Figura 15-7. Além da furosemida, a **bumetanida** e a **torsemida** são diuréticos de alça à base de sulfonamidas.

O ácido etacrínico – que não é um derivado das sulfonamidas – é um derivado do ácido fenoxiacético, que contém uma cetona e um grupo metileno adjacentes (Figura 15-7). O grupo metileno (sombreado na figura) forma um produto de adição com o grupo sulfidrila livre da cisteína. O produto de adição de cisteína parece constituir uma forma ativa do fármaco.

Os **diuréticos mercuriais** orgânicos também inibem o transporte de sal no RAE, porém não são mais usados, devido à sua toxicidade.

Farmacocinética

Os diuréticos de alça são absorvidos rapidamente. São eliminados pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular. A absorção da torsemida oral é mais rápida (1 hora) do que a da furosemida (2 a 3 horas), sendo quase tão completa quando comparada com a sua administração intravenosa. A duração do efeito da furosemida é habitualmente de 2 a 3 horas. O efeito da torsemida dura 4 a 6 horas. A meia-vida depende da função renal. Como os diuréticos de alça atuam sobre o lado luminal do túbulo, a sua atividade diurética correlaciona-se com a sua secreção pelo túbulo proximal. A redução na secreção de diuréticos de alça pode resultar da administração simultânea

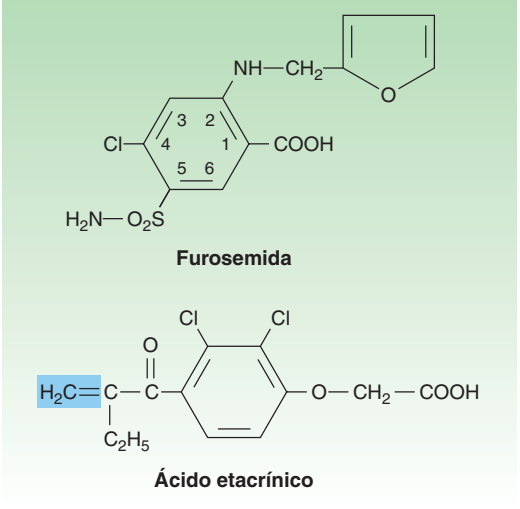


FIGURA 15-7 Dois diuréticos de alça. O grupo metileno sombreado no ácido etacrínico é reativo e pode combinar-se com grupos sulfidrila livres.

booksmedicos.org

TABELA 15-5 Potência relativa dos diuréticos de alça

Fármaco	Dose equivalente[1]
Furosemida	20 mg
Torsemida	10 mg
Bumetanida	0,5 mg
Ácido etacrínico	Cerca de 50 mg

[1]Doses aproximadas visto que a biodisponibilidade da furosemida é variável.

de determinados fármacos, como AINEs ou probenecida, que competem pela secreção de ácidos fracos no túbulo proximal. Foram identificados metabólitos do ácido etacrínico e da furosemida, mas não se sabe se apresentam alguma atividade diurética. A torsemida tem pelo menos um metabólito ativo, com meia-vida consideravelmente mais prolongada que a do composto original. Devido à biodisponibilidade variável da furosemida e à biodisponibilidade mais consistente da torsemida e da bumetanida, as dosagens equivalentes desses agentes não são previsíveis, porém seus valores estimados estão relacionados na Tabela 15-5.

Farmacodinâmica

Os diuréticos de alça inibem o NKCC2, o transportador luminal de $Na^+/K^+/2Cl^-$, no RAE da alça de Henle. Ao inibir esse transportador, os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de NaCl e também diminuem o potencial positivo no lúmen que deriva da reciclagem do K^+ (Figura 15-3). Esse potencial positivo normalmente impulsiona a reabsorção de cátions divalentes no RAE (Figura 15-3), e, ao reduzir esse potencial, os diuréticos de alça causam aumento na excreção de Mg^{2+} e de Ca^{2+}. O uso prolongado desses fármacos pode provocar hipomagnesemia significativa em alguns pacientes. Como a absorção intestinal de Ca^{2+} induzida pela vitamina D e a sua reabsorção renal induzida pelo PTH podem estar aumentadas, os diuréticos de alça geralmente não produzem hipocalcemia. Todavia, em distúrbios que causam hipercalcemia, a excreção de Ca^{2+} pode ser aumentada de modo proveitoso mediante tratamento com diuréticos de alça combinados com infusões de soro fisiológico.

Foi também constatado que os diuréticos de alça induzem a expressão da cicloxigenase COX-2, que participa na síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Pelo menos uma dessas prostaglandinas, a PGE_2, inibe o transporte de sal no RAE e, portanto, participa nas ações renais dos diuréticos de alça. Os AINEs (p. ex., indometacina), que atenuam a atividade de COX-2, podem interferir nas ações dos diuréticos de alça ao reduzirem a síntese de prostaglandinas nos rins. Essa interferência é mínima nos indivíduos normais sob os demais aspectos, mas pode ser significativa em pacientes com síndrome nefrótica ou com cirrose hepática.

Os diuréticos de alça exercem efeitos diretos sobre o fluxo sanguíneo por meio de vários leitos vasculares. A furosemida aumenta o fluxo sanguíneo renal por meio das ações das prostaglandinas na rede vascular dos rins. Foi também constatado que tanto a furosemida como o ácido etacrínico reduzem a congestão pulmonar e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo na insuficiência cardíaca, antes da ocorrência de um aumento mensurável no débito urinário. Esses efeitos sobre o tônus vascular periférico também se devem à liberação de prostaglandinas renais que são induzidas pelos diuréticos.

Indicações clínicas e dosagem

As indicações mais importantes para o uso de diuréticos de alça incluem **edema pulmonar agudo**, **outras condições edematosas** e **hipercalcemia aguda**. O uso de diuréticos de alça nessas condições é discutido adiante em "Farmacologia clínica". Outras indicações para o uso de diuréticos de alça incluem hiperpotassemia, insuficiência renal aguda e superdosagem de ânions.

A. Hiperpotassemia

Na hiperpotassemia leve – ou após tratamento agudo da hiperpotassemia grave com outras medidas –, os diuréticos de alça podem aumentar significativamente a excreção urinária de K^+. Essa resposta é intensificada pela administração simultânea de NaCl e de água.

B. Insuficiência renal aguda

Os diuréticos de alça podem aumentar a taxa de fluxo urinário e a excreção de K^+ na insuficiência renal aguda. Entretanto, são incapazes de impedir a insuficiência renal ou de encurtar a sua duração. Os diuréticos de alça podem, na verdade, agravar a formação de cilindros no mieloma e na nefropatia por cadeias leves, visto que a concentração distal aumentada de Cl^- intensifica a secreção de proteína de Tamm-Horsfall que, em seguida, agrega-se com as proteínas de Bence Jones do mieloma.

C. Superdosagem de ânions

Os diuréticos de alça mostram-se úteis no tratamento da ingestão tóxica de brometo, fluoreto e iodeto, que são absorvidos no RAE. Deve-se administrar soro fisiológico para repor as perdas urinárias de Na^+ e fornecer Cl^-, de modo a evitar a depleção do volume de líquido extracelular.

Toxicidade

A. Alcalose metabólica hipopotassêmica

Com a inibição da reabsorção de sal no RAE, os diuréticos de alça aumentam o aporte de Na^+ ao ducto coletor. Esse aporte aumentado leva a um aumento da secreção de K^+ e H^+ pelo ducto, causando alcalose metabólica hipopotassêmica (Tabela 15-2). Essa toxicidade é uma função da magnitude da diurese e pode ser revertida mediante reposição de K^+ e correção da hipovolemia.

B. Ototoxicidade

Em certas ocasiões, os diuréticos de alça causam perda auditiva relacionada com a dose, que é habitualmente reversível. É mais comum em pacientes com diminuição da função renal ou que também estão usando outros agentes ototóxicos, como os antibióticos aminoglicosídeos.

C. Hiperuricemia

Os diuréticos de alça podem causar hiperuricemia e precipitar ataques de gota. Esse problema é causado por um aumento de reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal associado à hipovolemia. Isso pode ser evitado com o uso de doses mais baixas para impedir o desenvolvimento de hipovolemia.

D. Hipomagnesemia

A depleção de magnésio é uma consequência previsível do uso crônico de diuréticos de alça e ocorre com mais frequência em pacientes com deficiência nutricional de magnésio. Pode ser revertida pela administração de preparações de magnésio por via oral.

booksmedicos.org

E. Reações alérgicas e outras reações

Todos os diuréticos de alça, com a exceção do ácido etacrínico, são sulfonamidas. Por conseguinte, a erupção cutânea, a eosinofilia e, com menos frequência, a nefrite intersticial constituem efeitos colaterais ocasionais desses fármacos. Em geral, esses efeitos tóxicos regridem rapidamente após a interrupção do fármaco. As reações alérgicas são muito menos comuns com o uso do ácido etacrínico.

Como a alça de Henle é indiretamente responsável pela reabsorção de água pelo ducto coletor, os diuréticos de alça podem causar desidratação grave. A hiponatremia é menos comum do que com o uso dos tiazídicos (ver adiante); entretanto, os pacientes que aumentam a ingestão de água em resposta à sede induzida pela hipovolemia podem desenvolver hiponatremia grave com o uso de diuréticos de alça. Os diuréticos de alça podem causar hipercalciúria, que pode levar à hipocalcemia leve e hiperparatireoidismo secundário. Por outro lado, os diuréticos de alça podem ter o efeito oposto (hipercalcemia) em pacientes com depleção de volume que apresentam outra causa – previamente oculta – de hipercalcemia, como carcinoma de mama metastático ou carcinoma de pulmão de células escamosas.

Contraindicações

A furosemida, a bumetanida e a torsemida podem exibir reatividade cruzada alérgica em pacientes sensíveis a outras sulfonamidas, porém esse problema parece ser muito raro. O uso excessivo de qualquer diurético é perigoso na cirrose hepática, na insuficiência renal limítrofe ou na insuficiência cardíaca.

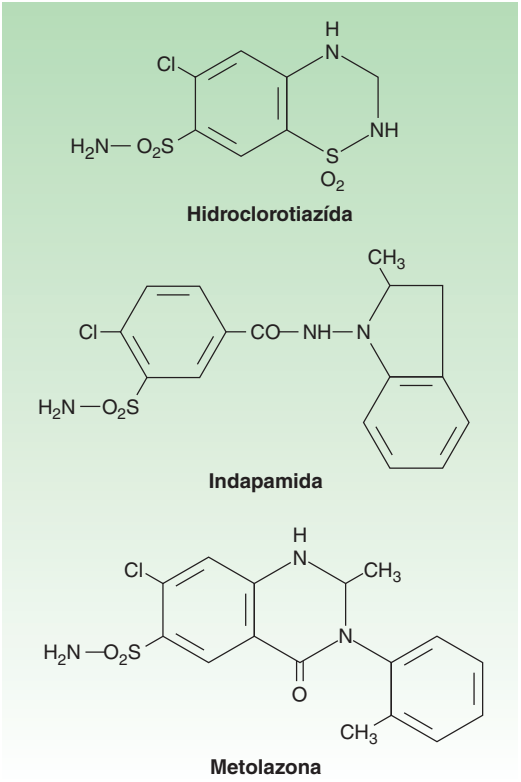


FIGURA 15-8 Hidroclorotiazida e agentes relacionados.

TIAZÍDICOS

Os diuréticos tiazídicos foram descobertos em 1957, como resultado dos esforços envidados para sintetizar inibidores da anidrase carbônica mais potentes. Depois, ficou claro que os tiazídicos inibem o transporte de NaCl, mais do que de $NaHCO_3^-$, e a sua ação é predominantemente no TCD, e não no TCP. Alguns membros desse grupo conservam uma atividade significativa de inibição da anidrase carbônica (p. ex., clortalidona). O protótipo dos tiazídicos é a **hidroclorotiazida** (**HCTZ**).

Química e farmacocinética

À semelhança dos inibidores da anidrase carbônica e de três diuréticos de alça, todos os tiazídicos apresentam um grupo sulfonamida não substituído (Figura 15-8).

Todos os tiazídicos podem ser administrados por via oral; entretanto, existem diferenças no seu metabolismo. A **clorotiazida**, o fármaco original do grupo, não é muito lipossolúvel e deve ser administrada em doses relativamente altas. Trata-se da única tiazida disponível para administração parenteral. A HCTZ é consideravelmente mais potente e deve ser usada em doses muito mais baixas (Tabela 15-6). A **clortalidona** sofre absorção lenta e tem duração de ação mais prolongada. Apesar da indapamida ser excretada sobretudo pelo sistema biliar, uma quantidade suficiente da forma ativa é depurada pelos rins para exercer seu efeito diurético no TCD. Todos os tiazídicos são secretados pelo sistema secretor de ácidos orgânicos no túbulo proximal e competem com a secreção de ácido úrico para esse sistema. Em consequência, o uso de tiazídicos pode reduzir a secreção de ácido úrico e elevar seus níveis séricos.

Farmacodinâmica

Os tiazídicos inibem a reabsorção de NaCl do lado luminal das células epiteliais no TCD, bloqueando o transportador de Na^+/Cl^- (NCC). Diferentemente da situação observada no RAE, onde os diuréticos de alça inibem a reabsorção de Ca^{2+}, os tiazídicos aumentam efetivamente a reabsorção de Ca^{2+}. Foi postulado que esse aumento resulta de efeitos nos túbulos contorcidos tanto proximais quanto distais. No túbulo proximal, a depleção de volume induzida pelos tiazídicos leva ao aumento

TABELA 15-6 Tiazídicos e diuréticos relacionados

Fármaco	Dose oral diária total	Frequência de administração diária
Bendroflumetiazida	2,5-10 mg	Dose única
Clorotiazida	0,5-2 g	Duas doses fracionadas
Clortalidona[1]	25-50 mg	Dose única
Hidroclorotiazida	25-100 mg	Dose única
Hidroflumetiazida	12,5-50 mg	Duas doses fracionadas
Indapamida[1]	2,5-10 mg	Dose única
Meticlotiazida	2,5-10 mg	Dose única
Metolazona[1]	2,5-10 mg	Dose única
Politiazida	1-4 mg	Dose única
Quinetazona[1]	25-100 mg	Dose única
Triclormetiazida	1-4 mg	Dose única

[1]Não se trata de um tiazídico, mas de uma sulfonamida qualitativamente semelhante aos tiazídicos.

booksmedicos.org

da reabsorção de Na^+ e reabsorção passiva de Ca^{2+}. No TCD, a redução do Na^+ intracelular pelo bloqueio da entrada de Na^+ induzido pelos tiazídicos aumenta a troca de Na^+/Ca^{2+} na membrana basolateral (Figura 15-4), bem como a reabsorção global de Ca^{2+}. Embora os diuréticos tiazídicos raramente provoquem hipercalcemia em consequência dessa reabsorção aumentada, podem desmascarar a existência de hipercalcemia de outras etiologias (p. ex., hiperparatireoidismo, carcinoma, sarcoidose). Os tiazídicos mostram-se algumas vezes úteis na prevenção dos cálculos renais contendo cálcio causados por hipercalciúria.

A ação dos tiazídicos depende, em parte, da produção renal de prostaglandinas. Conforme descrito sobre os diuréticos de alça, as ações dos tiazídicos também podem ser inibidas pelos AINEs em certas condições.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-6)

As principais indicações para o uso de diuréticos tiazídicos são as seguintes (1) hipertensão; (2) insuficiência cardíaca; (3) nefrolitíase devido à hipercalciúria idiopática; e (4) diabetes insípido nefrogênico. O uso dos tiazídicos em cada uma dessas condições é descrito adiante, em "Farmacologia clínica dos agentes diuréticos".

Toxicidade

A. Alcalose metabólica hipopotassêmica e hiperuricemia

Essas toxicidades assemelham-se àquelas observadas com os diuréticos de alça (ver anteriormente e Tabela 15-2).

B. Comprometimento da tolerância aos carboidratos

Pode ocorrer hiperglicemia em pacientes diabéticos ou que apresentam testes de tolerância à glicose levemente anormais. Surge com doses mais altas de HCTZ (> 50 mg/dia), porém não tem sido observada com doses de 12,5 mg/dia ou menos. O efeito é devido ao comprometimento da liberação pancreática de insulina e diminuição da utilização tecidual de glicose. Os tiazídicos exercem um efeito fraco dependente de dose e não direcionado para alvo, estimulando os canais de K^+ sensíveis ao ATP e causando hiperpolarização das células beta, com consequente inibição da liberação de insulina. Esse efeito é exacerbado pela hipopotassemia, e, portanto, a hiperglicemia induzida por tiazídicos pode ser parcialmente revertida com a correção da hipopotassemia.

C. Hiperlipidemia

Os tiazídicos produzem um aumento de 5 a 15% nos níveis séricos de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Esses níveis podem retornar aos valores basais após uso prolongado.

D. Hiponatremia

A hiponatremia representa um importante efeito colateral dos diuréticos tiazídicos. É causada por uma combinação de elevação do ADH induzida pela hipovolemia, redução da capacidade de diluição do rim e aumento da sede. Pode ser evitada com a redução da dose do fármaco ou limitando a ingestão de água.

E. Reações alérgicas

Os tiazídicos são sulfonamidas que compartilham uma reatividade cruzada com outros membros desse grupo químico. Raramente ocorrem fotossensibilidade ou dermatite generalizada. As reações alérgicas graves são extremamente raras, porém incluem anemia hemolítica, trombocitopenia e pancreatite necrosante aguda.

F. Outras toxicidades

Podem ocorrer fraqueza, fatigabilidade e parestesias semelhantes àquelas observadas com os inibidores da anidrase carbônica. Foi relatada a ocorrência de impotência, que provavelmente está relacionada com a depleção de volume.

Contraindicações

O uso excessivo de qualquer diurético é perigoso em pacientes com cirrose hepática, insuficiência renal limítrofe ou insuficiência cardíaca (ver adiante).

DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Os diuréticos poupadores de potássio impedem a secreção de K^+ ao antagonizar os efeitos da aldosterona nos túbulos coletores. Pode ocorrer inibição por antagonismo farmacológico direto dos receptores de mineralocorticoides (**espironolactona**, **eplerenona**) ou por inibição do influxo de Na^+ através dos canais iônicos na membrana luminal (**amilorida**, **triantereno**). Por fim, a ularitida (urodilatina recombinante), que atualmente ainda se encontra em fase de investigação, atenua a captação de Na^+ e a Na^+/K^+-ATPase nos túbulos coletores e aumenta a TFG por meio de seus efeitos vasculares. A nesiritida, que está comercialmente disponível apenas para uso intravenoso, aumenta a TFG e diminui a reabsorção de Na^+ nos túbulos tanto proximais quanto coletores.

Química e farmacocinética

As estruturas da espironolactona e amilorida são apresentadas na Figura 15-9.

A espironolactona é um esteroide sintético que atua como antagonista competitivo da aldosterona. O início e a duração de sua ação são determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo. Ocorre inativação considerável da espironolactona no fígado. De modo geral, a espironolactona apresenta um início de ação bastante lento, exigindo vários dias para a

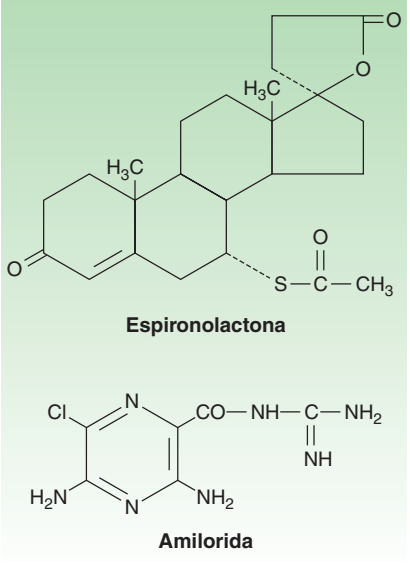


FIGURA 15-9 Diuréticos poupadores de potássio.

booksmedicos.org

obtenção do efeito terapêutico integral. A eplerenona é um análogo da espironolactona, com seletividade muito maior para o receptor de mineralocorticoide. É várias centenas de vezes menos ativa nos receptores de androgênio e de progesterona do que a espironolactona e, portanto, apresenta consideravelmente menos efeitos adversos (p. ex., ginecomastia).

A amilorida e o triantereno são inibidores diretos do influxo de Na^+ no TCC. O triantereno é metabolizado no fígado, porém a excreção renal constitui uma importante via de eliminação para a forma ativa e os metabólitos. Em virtude de seu extenso metabolismo, o triantereno apresenta meia-vida mais curta e precisa ser administrado com mais frequência do que a amilorida (que não é metabolizada).

Farmacodinâmica

Os diuréticos poupadores de potássio reduzem a absorção de Na^+ nos túbulos e ductos coletores. A absorção de potássio (e a sua secreção) nesse local é regulada pela aldosterona, conforme descrito anteriormente. Os antagonistas da aldosterona interferem nesse processo. São observados efeitos semelhantes em relação ao processamento do H^+ pelas células intercaladas do túbulo coletor, explicando, em parte, a acidose metabólica observada com o uso de antagonistas da aldosterona (Tabela 15-2).

A espironolactona e a eplerenona ligam-se aos receptores de mineralocorticoides e reduzem a atividade da aldosterona. A amilorida e o triantereno não bloqueiam a aldosterona, porém interferem diretamente na entrada de Na^+ por meio dos canais epiteliais de Na^+ (CENa, Figura 15-5), na membrana apical do túbulo coletor. Como a secreção de K^+ está acoplada com a entrada de Na^+ nesse segmento, esses agentes também são diuréticos poupadores de K^+ efetivos.

As ações dos antagonistas da aldosterona dependem da produção renal de prostaglandinas. As ações dos diuréticos poupadores de K^+ podem ser inibidas pelos AINEs em certas condições.

Indicações clínicas e dosagem (Tabela 15-7)

Os diuréticos poupadores de potássio são mais úteis em estados de excesso de mineralocorticoides ou hiperaldosteronismo (também denominado aldosteronismo), devido à hipersecreção primária (síndrome de Conn, produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico) ou à presença de hiperaldosteronismo secundário (em decorrência de insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica ou outras condições associadas a uma diminuição do volume intravascular efetivo). O uso de diuréticos, como tiazídicos ou diuréticos de alça, pode causar contração do volume ou exacerbá-la, podendo provocar hiperaldosteronismo secundário. Na presença de secreção aumentada de mineralocorticoides e de aporte excessivo de Na^+ nas porções distais do néfron, ocorre perda renal de K^+. Os diuréticos poupadores de potássio de qualquer tipo podem ser utilizados nesse contexto para atenuar a resposta secretora do K^+.

Foi também constatado que a eplerenona em doses baixas (25 a 50 mg/dia) pode interferir em alguns dos efeitos fibróticos e inflamatórios da aldosterona. Ao fazê-lo, a eplerenona pode retardar a progressão da albuminúria nos pacientes diabéticos. É notável assinalar que a eplerenona reduz os defeitos de perfusão miocárdica após infarto do miocárdio. Em um estudo clínico, a eplerenona reduziu a taxa de mortalidade em 15% (em comparação com o placebo) em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada, após infarto do miocárdio.

TABELA 15-7 Diuréticos poupadores de potássio e preparações combinadas

Agente poupador de potássio	Hidroclorotiazida
Espironolactona 25 mg	50 mg
Espironolactona 25, 50 ou 100 mg	–
Triantereno 37,5 mg	25 mg
Triantereno 50 ou 100 mg	–
Eplerenona[1] 25, 50 ou 100 mg	–
Triantereno 75 mg	50 mg
Triantereno 37,5 mg	25 mg
Amilorida 5 mg	–
Amilorida 5 mg	50 mg

[1]A eplerenona está atualmente aprovada para uso apenas na hipertensão.

A síndrome de Liddle é um raro distúrbio autossômico dominante, que resulta em ativação dos canais de sódio nos ductos coletores corticais, causando aumento da reabsorção de sódio e secreção de potássio pelos rins. Foi constatado que a amilorida é benéfica nessa condição, ao passo que a espironolactona carece de eficácia.

Toxicidade

A. Hiperpotassemia

Ao contrário da maioria dos outros diuréticos, os diuréticos poupadores de K^+ reduzem a excreção urinária de K^+ (Tabela 15-2) e podem causar hiperpotassemia leve, moderada ou até mesmo potencialmente fatal. O risco dessa complicação é acentuadamente aumentado pela presença de doença renal (em que a excreção máxima de K^+ pode estar reduzida) ou pelo uso de outros fármacos que diminuem ou inibem a atividade da renina (β-bloqueadores, AINEs, alisquireno) ou da angiotensina II (inibidores da enzima conversora da angiotensina [ECA], inibidores dos receptores de angiotensina). Como a maioria dos outros agentes diuréticos leva à perda de K^+, a hiperpotassemia é mais comum quando são utilizados diuréticos poupadores de K^+ como único agente diurético, particularmente em pacientes com insuficiência renal. Com o uso de associações de doses fixas de diuréticos poupadores de K^+ e tiazídicos, observa-se uma melhora da hipopotassemia induzida pelos tiazídicos e da alcalose metabólica. Entretanto, devido a variações na biodisponibilidade dos componentes das formas com doses fixas, os efeitos colaterais associados aos tiazídicos frequentemente predominam. Por esse motivo, é preferível ajustar as doses dos dois fármacos separadamente.

B. Acidose metabólica hiperclorêmica

Ao inibir a secreção de H^+ paralelamente à secreção de K^+, os diuréticos poupadores de K^+ podem causar acidose semelhante àquela observada na acidose tubular renal tipo IV.

C. Ginecomastia

Os esteroides sintéticos podem causar anormalidades endócrinas por meio de suas ações sobre outros receptores de esteroides. Foi relatada a ocorrência de ginecomastia, impotência e hiperplasia prostática benigna (muito raramente) com o uso da espironolactona. Esses efeitos não foram observados com a eplerenona, possivelmente pelo fato de que esse fármaco é muito mais seletivo do que a espironolactona para o receptor de

booksmedicos.org

mineralocorticoides e praticamente inativo nos receptores de androgênios ou de progesterona.

D. Insuficiência renal aguda

Foi relatado que a associação de triantereno com indometacina provoca insuficiência renal aguda. O problema não foi observado com outros diuréticos poupadores de K^+.

E. Cálculos renais

O triantereno é apenas ligeiramente solúvel e pode precipitar na urina, causando a formação de cálculos renais.

Contraindicações

Os agentes poupadores de potássio podem causar hiperpotassemia grave e até mesmo fatal em pacientes suscetíveis. Pacientes com insuficiência renal crônica são particularmente vulneráveis e raramente devem ser tratados com esses diuréticos. A administração oral com K^+ deve ser interrompida se forem administrados diuréticos poupadores de K^+. O uso concomitante de outros fármacos que atenuam o sistema de renina-angiotensina (β-bloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina) aumenta a probabilidade de hiperpotassemia. Os pacientes com doença hepática podem apresentar comprometimento do metabolismo do triantereno e da espironolactona, tornando necessário um ajuste cuidadoso da dose. Os inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, fluconazol, diltiazem e suco de pomelo) podem aumentar acentuadamente os níveis sanguíneos de eplerenona, mas não de espironolactona.

AGENTES QUE ALTERAM A EXCREÇÃO DE ÁGUA (AQUARÉTICOS)

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

O túbulo proximal e o ramo descendente da alça de Henle são livremente permeáveis à água (Tabela 15-1). Qualquer agente osmoticamente ativo que é filtrado pelo glomérulo, mas não reabsorvido, provoca retenção de água nesses segmentos e promove uma diurese hídrica. Esses fármacos podem ser usados para reduzir a pressão intracraniana e para promover a remoção imediata de toxinas renais. O protótipo dos diuréticos osmóticos é o **manitol**. A glicose não é usada clinicamente como diurético, mas, com frequência, produz diurese osmótica (glicosúria) em pacientes com hiperglicemia.

Farmacocinética

O manitol é pouco absorvido pelo trato GI e, quando administrado por via oral, provoca mais diarreia osmótica do que diurese. Para obter um efeito sistêmico, o manitol precisa ser administrado por via intravenosa. O manitol não é metabolizado e é excretado por filtração glomerular em 30 a 60 minutos, sem qualquer reabsorção ou secreção tubular significativa. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal, até mesmo quando leve (ver adiante).

Farmacodinâmica

Os diuréticos osmóticos exercem seu principal efeito no túbulo proximal e no ramo descendente na alça de Henle. Por meio de seus efeitos osmóticos, opõem-se também à ação do ADH no túbulo coletor. A presença de um soluto não reabsorvível, como o manitol, impede a reabsorção normal de água ao interpor uma força osmótica contrária. Em consequência, ocorre aumento do volume urinário. O aumento do fluxo de urina diminui o tempo de contato entre o líquido e o epitélio tubular, reduzindo, assim, a absorção de Na^+, bem como a da água. A natriurese resultante é de menor magnitude do que a diurese hídrica, levando, por fim, à perda excessiva de água e ao desenvolvimento de hipernatremia.

Indicações clínicas e dosagem

Redução da pressão intracraniana e intraocular

Os diuréticos osmóticos alteram as forças de Starling, de modo que a água abandone as células, com redução do volume intracelular. Esse efeito é utilizado para reduzir a pressão intracraniana em condições neurológicas, bem como para reduzir a pressão intraocular antes de procedimentos oftalmológicos. Administra-se uma dose de 1 a 2 g/kg de manitol por via intravenosa. A pressão intracraniana, que precisa ser monitorada, deve cair em 60 a 90 minutos. Algumas vezes, a rápida redução da osmolalidade sérica no início da diálise (com a remoção das toxinas urêmicas) resulta em sintomas. Muitos nefrologistas também utilizam o manitol para prevenir reações adversas quando iniciam a diálise no paciente. As evidências quanto à sua eficácia nessa situação são limitadas.

Toxicidade

A. Expansão do volume extracelular

O manitol distribui-se rapidamente no compartimento extracelular e retira água das células. Antes da diurese, essa ação leva à expansão do volume de líquido extracelular e ao desenvolvimento de hiponatremia. Esse efeito pode complicar a insuficiência cardíaca e produzir edema pulmonar franco. É comum observar a ocorrência de cefaleia, náuseas e vômitos em pacientes tratados com diuréticos osmóticos.

B. Desidratação, hiperpotassemia e hipernatremia

O uso excessivo de manitol sem reposição hídrica adequada pode, em última análise, levar à desidratação grave, perda de água livre e hipernatremia. À medida que a água é retirada das células, a concentração intracelular de K^+ aumenta, resultando em perdas celulares e hiperpotassemia. Essas complicações podem ser evitadas por meio de uma cuidadosa atenção para a composição iônica do soro e o equilíbrio hídrico.

C. Hiponatremia

Quando usado em pacientes com grave comprometimento renal, o manitol administrado por via parenteral não pode ser excretado e é retido no sangue. Isso provoca a retirada osmótica de água das células, com consequente hiponatremia.

AGONISTAS DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (ADH, VASOPRESSINA)

A **vasopressina** e a **desmopressina** são utilizadas no tratamento do diabetes insípido central. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 37. Sua ação renal parece ser mediada primariamente por meio dos receptores V_2 de ADH, embora os receptores V_{1a} também possam estar envolvidos.

booksmedicos.org

ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Diversas condições clínicas, incluindo insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH) causam retenção de água em consequência da secreção excessiva de ADH. Pacientes com ICC em uso de diuréticos frequentemente desenvolvem hioponatremia secundária à secreção excessiva de ADH. Em consequência, pode ocorrer hiponatremia perigosa.

Até recentemente, dois agentes não seletivos, o lítio (ver o Capítulo 29) e a demeclociclina (um agente antimicrobiano do grupo das tetraciclinas, discutido no Capítulo 44), eram usados pela sua interferência bem conhecida na atividade do ADH. O mecanismo envolvido nessa interferência não foi totalmente estabelecido para esses dois fármacos. A demeclociclina é usada mais frequentemente do que o lítio, devido aos inúmeros efeitos colaterais decorrentes da administração de lítio. Entretanto, a demeclociclina está sendo, hoje, rapidamente substituída por vários antagonistas específicos dos receptores de ADH (**vaptanas**), que têm produzido resultados clínicos alentadores.

Existem três receptores de vasopressina conhecidos, V_{1a}, V_{1b} e V_2. Os receptores V_1 são expressos na rede vascular e no SNC, ao passo que os receptores V_2 estão expressos especificamente nos rins. A **conivaptana** (atualmente disponível apenas para uso intravenoso) exibe atividade contra os receptores V_2 (ver adiante). Os agentes orais **tolvaptana**, lixivaptana e satavaptana são seletivamente ativos contra o receptor V_2. A lixivaptana e a satavaptana ainda se encontram em fase de investigação clínica, porém a tolvaptana, que foi aprovada pela FDA, é muito efetiva no tratamento da hiponatremia e como adjuvante na terapia diurética padrão em pacientes com ICC.

Farmacocinética

A meia-vida da conivaptana e da demeclociclina é de 5 a 10 horas, já a da tolvaptana é de 12 a 24 horas.

Farmacodinâmica

Os antagonistas dos hormônios antidiuréticos inibem os efeitos do hormônio no túbulo coletor. A conivaptana e a tolvaptana são antagonistas diretos dos receptores do ADH, enquanto tanto o lítio como a demeclociclina reduzem o AMPc induzido pelo ADH por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos.

Indicações clínicas e dosagem

A. Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH)

Os antagonistas do hormônio antidiurético são utilizados no tratamento da SIADH, quando a restrição hídrica não consegue corrigir a anormalidade. Isso ocorre geralmente no contexto ambulatorial, em que não se pode forçar a restrição de água, mas também pode ocorrer no hospital, quando são necessárias grandes quantidades de líquido intravenoso para outros propósitos. A demeclociclina (600 a 1.200 mg/dia) ou a tolvaptana (15 a 60 mg/dia) podem ser usadas para a SIADH. Os níveis plasmáticos apropriados de demeclociclina (2 mcg/mL) devem ser mantidos por meio de monitoração, porém os níveis de tolvaptana não são rotineiramente monitorados. Diferentemente da demeclociclina ou da tolvaptana, a conivaptana é administrada por via intravenosa e não é adequada para uso crônico em pacientes ambulatoriais. A lixivaptana e a satavaptana poderão em breve estar disponíveis para uso oral.

B. Outras causas para a elevação do hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético também está elevado em resposta a uma diminuição do volume sanguíneo circulante efetivo, como ocorre frequentemente na insuficiência cardíaca. Quando o tratamento com reposição de volume não é desejável, pode ocorrer hiponatremia. À semelhança da SIADH, a restrição hídrica constitui frequentemente o tratamento de escolha. Em pacientes com insuficiência cardíaca, essa abordagem muitas vezes não é bem-sucedida, em razão do aumento da sede e à grande quantidade de fármacos orais usados. Para pacientes com insuficiência cardíaca, a conivaptana por via intravenosa pode ser bastante útil, visto que foi constatado que o bloqueio dos receptores V_{1a} por esse fármaco leva à diminuição da resistência vascular periférica e ao aumento do débito cardíaco.

C. Doença renal policística autossômica dominante

Acredita-se que o desenvolvimento de cistos na doença renal policística seja mediado pelo AMPc. A vasopressina é um importante estímulo para a produção de AMPc no rim. Foi aventada a hipótese de que a inibição dos receptores V_2 nos rins poderia retardar a progressão da doença renal policística. Em um ensaio clínico prospectivo multicêntrico de grande porte, a tolvaptana foi capaz de reduzir o aumento de tamanho dos rins e retardar a progressão da insuficiência renal durante um período de acompanhamento de três anos. Todavia, nesse ensaio clínico, o grupo tratado com tolvaptana teve uma incidência de 9% de resultados anormais nas provas de função hepática, em comparação com 2% no grupo placebo. Esses resultados levaram à interrupção do fármaco em alguns pacientes.

Toxicidade

A. Diabetes insípido nefrogênico

Se o nível sérico de Na^+ não for monitorado de forma rigorosa, qualquer antagonista do ADH pode causar hipernatremia grave e diabetes insípido nefrogênico. Se o lítio estiver sendo usado para algum transtorno psiquiátrico, o diabetes insípido nefrogênico pode ser tratado com um diurético tiazídico ou amilorida (ver "Diabetes insípido", adiante).

B. Insuficiência renal

Foi relatado que tanto o lítio como a demeclociclina causam insuficiência renal aguda. A terapia prolongada com lítio também pode provocar nefrite intersticial crônica.

C. Outros efeitos tóxicos

O ressecamento da boca e a sede são comuns com muitos desses fármacos. A tolvaptana pode causar hipotensão. Foram observados múltiplos efeitos colaterais associados à terapia com lítio, que são discutidos no Capítulo 29. A demeclociclina deve ser evitada em pacientes com doença hepática (ver Capítulo 44), bem como em crianças com menos de 12 anos. A tolvaptana também pode causar elevação das provas de função hepática.

ASSOCIAÇÕES DE DIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE ALÇA E TIAZÍDICOS

Alguns pacientes mostram-se refratários às doses habituais dos diuréticos de alça ou tornam-se refratários depois de uma resposta inicial. Como esses fármacos apresentam meia-vida curta (2 a 6 horas), a refratariedade pode decorrer de um intervalo

booksmedicos.org

excessivo entre as doses. A retenção renal de Na^+ pode aumentar muito durante o período em que o fármaco não é mais ativo. Depois que o intervalo entre as doses de diuréticos de alça é reduzido, ou a dose é aumentada ao máximo, o uso de dois fármacos que atuam em diferentes locais do néfron pode produzir notável sinergismo. Os diuréticos de alça e os tiazídicos em combinação com frequência produzem diurese, quando nenhum dos fármacos isoladamente mostra-se efetivo, mesmo que em grau mínimo. Existem várias razões para esse fenômeno.

Em primeiro lugar, a reabsorção de sal no RAE ou no TCD pode aumentar quando o outro é bloqueado. Por conseguinte, a inibição de ambos pode produzir mais do que uma resposta diurética aditiva. Em segundo lugar, os diuréticos tiazídicos com frequência provocam natriurese leve no túbulo proximal, que é habitualmente mascarada pela reabsorção aumentada no RAE. Por conseguinte, a associação de diuréticos de alça e tiazídicos pode bloquear, em certo grau, a reabsorção de Na^+ a partir de todos esses segmentos.

A metolazona é um fármaco semelhante aos tiazídicos, administrada habitualmente para pacientes refratários aos agentes de alça isoladamente; todavia, é provável que outros tiazídicos tenham a mesma eficácia. Além disso, a metolazona só está disponível em uma preparação oral, ao passo que a clorotiazida pode ser administrada por via parenteral.

A combinação de diuréticos de alça e tiazídicos pode mobilizar grandes quantidades de líquido, mesmo em pacientes que não responderam a agentes administrados isoladamente. Por conseguinte, é essencial proceder a uma rigorosa monitoração hemodinâmica. Não se recomenda o uso ambulatorial de rotina. Além disso, a perda de K^+ é muito comum e pode exigir a administração parenteral de K^+, com cuidadosa monitoração do estado hidreletrolítico.

DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO E DIURÉTICOS DO TÚBULO PROXIMAL, DIURÉTICOS DE ALÇA OU TIAZÍDICOS

Com frequência, verifica-se o desenvolvimento de hipopotassemia em pacientes em uso de inibidores da anidrase carbônica, diuréticos de alça ou tiazídicos. Esse problema geralmente pode ser solucionado com uma restrição nutricional de NaCl ou com o uso de suplementos nutricionais de KCl. Quando a hipopotassemia não pode ser tratada dessa maneira, a adição de um diurético poupador de K^+ pode reduzir significativamente a excreção de K^+. Embora em geral seja segura, essa abordagem deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal, bem como naqueles em uso de antagonistas da angiotensina, como inibidores da ECA, nos quais pode ocorrer hiperpotassemia potencialmente fatal em resposta aos diuréticos poupadores de K^+.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES DIURÉTICOS

A Tabela 15-2 fornece um resumo dos efeitos dos diuréticos sobre a excreção urinária de eletrólitos.

ESTADOS EDEMATOSOS

Uma razão comum para a administração de diuréticos consiste em reduzir o edema periférico ou pulmonar que se acumulou em consequência de doenças cardíacas, renais ou vasculares que reduzem o fluxo sanguíneo para os rins. Essa redução é percebida como um volume sanguíneo arterial efetivo insuficiente e leva à retenção de sal e de água, o que expande o volume sanguíneo e, por fim, leva à formação de edema. O uso criterioso de diuréticos pode mobilizar esse edema intersticial, sem reduzir de modo significativo o volume plasmático. Entretanto, a terapia diurética excessiva pode comprometer o volume arterial efetivo e reduzir a perfusão dos órgãos vitais. Por conseguinte, o uso de diuréticos para a mobilização do edema exige uma cuidadosa monitoração do estado hemodinâmico do paciente, bem como um conhecimento da fisiopatologia da doença subjacente.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Quando o débito cardíaco encontra-se diminuído em consequência de insuficiência cardíaca, as alterações resultantes na pressão arterial e no fluxo sanguíneo para os rins são percebidas como hipovolemia e levam à retenção renal de sal e de água. Essa resposta fisiológica aumenta, inicialmente, o volume intravascular e o retorno venoso ao coração, podendo restaurar, em parte, o débito cardíaco para o seu valor normal (ver Capítulo 13).

Quando a doença subjacente provoca deterioração do débito cardíaco, a despeito da expansão do volume plasmático, os rins continuam retendo sal e água que, a seguir, extravasam da rede vascular, transformando-se em edema intersticial ou pulmonar. Nesse estágio, o uso de diuréticos torna-se necessário para reduzir o acúmulo de edema, particularmente nos pulmões. A redução da congestão vascular pulmonar com diuréticos pode, na verdade, melhorar a oxigenação e, portanto, a função miocárdica. A redução da pré-carga pode diminuir o tamanho do coração, possibilitando o seu trabalho com um comprimento mais eficiente das fibras. Em geral, o edema associado à insuficiência cardíaca é tratado com diuréticos de alça. Em alguns casos, a retenção de sal e de água pode tornar-se grave a ponto de exigir uma associação de tiazídicos e diuréticos de alça.

No tratamento de um paciente portador de insuficiência cardíaca com diurético, é preciso sempre lembrar que o débito cardíaco nesses pacientes é mantido, em parte, por altas pressões de enchimento. Por conseguinte, o uso excessivo de diurético pode diminuir o retorno venoso e, assim, comprometer o débito cardíaco. Essa questão é particularmente importante na insuficiência cardíaca ventricular direita. Esse distúrbio caracteriza-se essencialmente por congestão vascular sistêmica, em vez de pulmonar. A contração de volume induzida pelos diuréticos reduz de modo previsível o retorno venoso e pode comprometer gravemente o débito cardíaco, se a pressão de enchimento ventricular esquerda sofrer uma redução abaixo de 15 mmHg (ver Capítulo 13). A redução do débito cardíaco, em consequência de disfunção ventricular esquerda ou direita, também leva finalmente à disfunção renal, devido à redução das pressões de perfusão.

O aporte aumentado de sal ao RAE leva à ativação da mácula densa e redução da TFG por retroalimentação tubuloglomerular. O mecanismo dessa retroalimentação consiste na secreção de adenosina pelas células da mácula densa, causando vasoconstrição arteriolar aferente por meio dos receptores A_1 de adenosina na arteríola aferente. Essa vasoconstrição diminui a TFG. A redução da TFG mediada por retroalimentação tubuloglomerular exacerba a redução inicialmente causada pelo débito cardíaco diminuído. Pesquisas recentes com antagonistas dos receptores de adenosina mostraram que será possível, em breve, evitar essa complicação da terapia diurética em pacientes com insuficiência cardíaca, ao atenuar a retroalimentação tubuloglomerular.

booksmedicos.org

A alcalose metabólica induzida por diuréticos, exacerbada pela hipopotassemia, constitui outro efeito colateral passível de comprometer ainda mais a função cardíaca. Essa complicação pode ser tratada com reposição de K^+ e restauração do volume intravascular com soro fisiológico; entretanto, a presença de insuficiência cardíaca grave pode impedir o uso de soro fisiológico, até mesmo em pacientes que receberam terapia diurética em excesso. Nessas situações, o uso adjuvante de acetazolamida ajuda a corrigir a alcalose.

A hipopotassemia constitui outro efeito tóxico grave do uso de diuréticos no paciente cardíaco. Ela pode exacerbar arritmias cardíacas subjacentes e contribuir para a toxicidade digitálica. Esse problema pode ser evitado pela redução da ingestão de Na^+ do paciente durante o tratamento com diuréticos, diminuindo, assim, o aporte de Na^+ ao túbulo coletor secretor de K^+. Os pacientes que não aderem a uma dieta com baixo teor de Na^+ devem tomar suplementos orais de KCl ou um diurético poupador de K^+.

DOENÇA E INSUFICIÊNCIA RENAL

Diversas doenças interferem no papel fundamental dos rins na homeostasia do volume. Embora algumas doenças renais produzam perda de sal, a maioria causa retenção de sal e de água. Quando a insuficiência renal é grave, (TFG < 5 mL/min), os agentes diuréticos têm pouco benefício, visto que a filtração glomerular não é suficiente para gerar ou manter uma resposta natriurética. Entretanto, inúmeros pacientes e até mesmo pacientes submetidos a diálise com graus mais leves de insuficiência renal (TFG de 5-15 mL/min), podem ser tratados com diuréticos quando retêm volumes excessivos de líquido entre as sessões de diálise.

Continua havendo interesse em saber se a terapia diurética pode alterar a gravidade ou o desfecho da insuficiência renal aguda. Isso decorre porque as formas "não oligúricas" de insuficiência renal aguda apresentam um melhor desfecho do que a insuficiência renal "oligúrica" (débito urinário de < 400-500 mL/24 h). Quase todos os estudos sobre essa questão mostraram que a terapia diurética ajuda no controle de líquido em curto prazo desses pacientes com insuficiência renal aguda, ao mesmo tempo em que não tem nenhum impacto nos resultados em longo prazo.

Muitas doenças glomerulares, como aquelas associadas ao diabetes melito ou ao lúpus eritematoso sistêmico, apresentam retenção de sal e de água pelos rins. A causa dessa retenção de sódio não é conhecida com precisão, mas envolve, provavelmente, um distúrbio da regulação da microcirculação renal e da função tubular por meio da liberação de vasoconstritores, prostaglandinas, citocinas e outros mediadores. Quando se verifica o desenvolvimento de edema ou de hipertensão nesses pacientes, a terapia diurética pode ser efetiva.

Certas formas de doença renal, sobretudo a nefropatia diabética, estão com frequência associadas ao desenvolvimento de hiperpotassemia em um estágio relativamente inicial da insuficiência renal. Isso se deve frequentemente à acidose tubular renal tipo IV. Nesses casos, a administração de um tiazídico ou de um diurético de alça irá aumentar a excreção de K^+ ao produzir um aumento no aporte de sal ao túbulo coletor secretor de K^+.

Os pacientes com doenças renais que levam à síndrome nefrótica com frequência apresentam problemas complexos no controle do volume. Esses pacientes podem exibir retenção de líquido na forma de ascite ou edema, porém apresentam diminuição no volume plasmático devido a uma redução da pressão oncótica do plasma. Essa situação é observada, com muita frequência, em pacientes com nefropatia por "lesões mínimas". Nesses pacientes, o uso de diuréticos pode causar uma redução ainda mais acentuada do volume plasmático, podendo comprometer a TFG e resultar em hipotensão ortostática. As outras causas de síndrome nefrótica estão associadas, em sua maioria, a uma retenção primária de sal e de água pelos rins, resultando em expansão do volume plasmático e hipertensão, a despeito da pressão oncótica plasmática baixa. Nesses casos, a terapia diurética pode ser benéfica ao controlar o componente da hipertensão que depende do volume.

Ao escolher um diurético para o paciente com doença renal, existem limitações importantes. Em geral, deve-se evitar o uso de acetazolamida, visto que esse fármaco provoca excreção de $NaCHO_3$ e pode exacerbar a acidose. Os diuréticos poupadores de potássio podem causar hiperpotassemia. Os diuréticos tiazídicos eram considerados ineficazes com uma queda da TFG abaixo de 30 mL/min. Mais recentemente, foi constatado que os tiazídicos, que trazem pouco benefício quando administrados em separado, podem ser usados para reduzir de modo significativo a dose de diuréticos de alça necessária para promover a diurese em um paciente com TFG de 5 a 15 mL/min. Por conseguinte, os diuréticos de alça em altas doses (até 500 mg de furosemida/dia) ou uma associação de metolazona (5 a 10 mg/dia) e doses muito menores de furosemida (40 a 80 mg/dia) podem ser úteis no tratamento da sobrecarga de volume em pacientes submetidos a diálise ou em pré-diálise. Por fim, embora o uso excessivo de diuréticos possa comprometer a função renal em todos os pacientes, as consequências são obviamente mais graves em pacientes com doença renal subjacente.

CIRROSE HEPÁTICA

A doença hepática está com frequência associada a edema e ascite, juntamente com elevação da pressão hidrostática porta e redução da pressão oncótica plasmática. Os mecanismos para a retenção de Na^+ pelos rins nesse contexto incluem diminuição da perfusão renal (em decorrência de alterações vasculares sistêmicas), diminuição do volume plasmático (devido à formação de ascite) e redução da pressão oncótica (hipoalbuminemia). Além disso, pode haver retenção primária de Na^+, devido aos níveis plasmáticos elevados de aldosterona.

Quando a ascite e o edema tornam-se graves, a terapia diurética pode ser de grande utilidade. Entretanto, os pacientes cirróticos com frequência mostram-se resistentes aos diuréticos de alça, devido à secreção diminuída do fármaco no líquido tubular e devido aos níveis elevados de aldosterona. Por outro lado, o edema cirrótico é inusitadamente responsivo à espironolactona e epleronona. A associação de diuréticos de alça e de um antagonista dos receptores de aldosterona pode ser útil em alguns pacientes. Entretanto, é necessária muita cautela no uso de antagonistas da aldosterona em pacientes cirróticos com insuficiência renal até mesmo leve, devido ao potencial de causar hiperpotassemia grave.

É importante assinalar que, ainda mais do que na insuficiência cardíaca, o uso agressivo de diuréticos nessa situação pode ser desastroso. A terapia diurética vigorosa pode causar acentuada depleção do volume intravascular, hipopotassemia e alcalose metabólica. A síndrome hepatorrenal e a encefalopatia hepática constituem as consequências lamentáveis do uso excessivo de diuréticos no paciente cirrótico.

booksmedicos.org

EDEMA IDIOPÁTICO

O edema idiopático (retenção flutuante de sal e edema) é uma síndrome encontrada mais frequentemente em mulheres de 20 a 30 anos. Apesar dos estudos intensivos, a fisiopatologia permanece obscura. Alguns estudos sugerem que o uso intermitente e sub-reptício de diuréticos pode, na realidade, contribuir para a síndrome, devendo essa hipótese ser excluída antes de se considerar uma terapia adicional. Embora a espironolactona tenha sido usada no tratamento, o edema idiopático provavelmente deve ser controlado apenas com restrição moderada de sal, se possível. São também utilizadas meias de compressão, porém o seu benefício parece variável.

ESTADOS NÃO EDEMATOSOS

HIPERTENSÃO

A ação diurética e a ação vasodilatadora leve dos tiazídicos são úteis no tratamento de praticamente todos os pacientes com hipertensão essencial, podendo ser suficiente em muitos deles (ver também o Capítulo 11). Embora a hidroclorotiazida seja o diurético mais usado no tratamento de hipertensão, a clortalidona pode ser mais efetiva, devido à sua meia-vida mais longa. Em geral, os diuréticos de alça são reservados para pacientes com insuficiência renal leve (TFG < 30 a 40 mL/min) ou insuficiência cardíaca. Foi constatado que a restrição moderada na ingestão nutricional de Na^+ (60 a 100 mEq/dia) potencializa os efeitos dos diuréticos na hipertensão essencial e diminui a perda renal de K^+. Pode-se acrescentar um diurético poupador de K^+ para reduzir a perda de K^+.

Tem havido controvérsia quanto ao uso dos tiazídicos como terapia inicial no tratamento da hipertensão. Sua eficácia modesta limita algumas vezes o seu uso como monoterapia. Entretanto, um estudo de grande porte, com mais de 30.000 participantes, mostrou que os diuréticos de baixo custo, como os tiazídicos, produzem resultados que se assemelham ou que são até mesmo superiores àqueles observados na terapia com inibidores da ECA ou bloqueadores dos canais de cálcio. Esse importante resultado reforça a importância da terapia com tiazídicos na hipertensão.

Embora sejam frequentemente bem-sucedidos como monoterapia, os diuréticos também desempenham uma importante função em pacientes que necessitam de múltiplos fármacos para o controle da pressão arterial. Os diuréticos potencializam a eficácia de muitos agentes, sobretudo inibidores da ECA. Pacientes tratados com poderosos vasodilatadores, como hidralazina ou minoxidil, costumam necessitar de diuréticos administrados simultaneamente, visto que os vasodilatadores causam retenção significativa de sal e de água.

NEFROLITÍASE

Cerca de dois terços dos cálculos renais contêm fosfato ou oxalato de Ca^{2+}. Apesar de existirem várias condições clínicas (hiperparatireoidismo, hipervitaminose D, sarcoidose, neoplasias malignas, etc.) que causam hipercalciúria, muitos pacientes que formam esses cálculos apresentam um defeito na reabsorção tubular proximal de Ca^{2+}. Esse problema pode ser tratado com diuréticos tiazídicos, que aumentam a reabsorção de Ca^{2+} no TCD, reduzindo, assim, a concentração urinária de Ca^{2+}. A ingestão de líquido deve ser aumentada, porém a de sal precisa ser reduzida, visto que o excesso de NaCl na dieta sobrepuja o efeito hipocalciúrico dos tiazídicos. O Ca^{2+} dietético não deve ser restrito, pois pode levar a um balanço negativo do Ca^{2+} corporal total. Os cálculos de cálcio também podem ser causados por uma absorção intestinal aumentada de Ca^{2+} ou podem ser idiopáticos. Nessas situações, os tiazídicos também são efetivos, porém devem ser usados como terapia adjuvante em associação a outras medidas.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia pode constituir uma emergência médica (ver Capítulo 42). Como os diuréticos de alça reduzem significativamente a reabsorção de Ca^{2+}, eles podem ser muito efetivos ao promover a diurese de Ca^{2+}. Entretanto, esses diuréticos, quando administrados de forma isolada, podem causar acentuada concentração do volume. Se esse problema ocorrer, os diuréticos de alça tornam-se ineficazes (e potencialmente contraproducentes), visto que a reabsorção de Ca^{2+} no túbulo proximal aumenta. Por conseguinte, deve-se administrar soro fisiológico junto aos diuréticos de alça para manter uma diurese efetiva de Ca^{2+}. A abordagem habitual consiste na infusão de soro fisiológico normal e furosemida (80 a 120 mg) por via intravenosa. Uma vez iniciada a diurese, a taxa de infusão de soro fisiológico pode ser igualada ao fluxo de urina para se evitar a depleção de volume. Pode-se adicionar cloreto de potássio à infusão de soro fisiológico, se necessário.

DIABETES INSÍPIDO

O diabetes insípido decorre da produção deficiente de ADH (diabetes insípido neurogênico ou central), ou de uma responsividade inadequada ao ADH (diabetes insípido nefrogênico [DIN]). A administração de ADH suplementar ou de um de seus análogos só é efetiva no diabetes insípido central. Os diuréticos tiazídicos podem reduzir a poliúria e a polidipsia no diabetes insípido nefrogênico, que não responde à suplementação de ADH. O lítio usado no transtorno maníaco depressivo constitui uma causa comum de DIN, e foi constatado que os diuréticos tiazídicos são muito úteis no seu tratamento. Esse efeito benéfico, aparentemente paradoxal dos tiazídicos, era considerado como mediado por uma redução do volume plasmático, com queda associada da TFG, resultando em aumento da reabsorção proximal de NaCl e água e aporte diminuído de líquido aos segmentos diluidores distais. Entretanto, no caso do DIN induzido pelo Li^+, sabe-se hoje que a HCTZ provoca aumento da osmolalidade na medula interna (papilas) e correção parcial da redução induzida pelo Li^+ na expressão da aquaporina 2. A HCTZ também leva a uma expressão aumentada dos transportadores de Na^+ nos segmentos TCD e TCC do néfron. Por conseguinte, o volume máximo de urina diluída que pode ser produzido é significativamente reduzido pelos tiazídicos no DIN. A restrição dietética de sódio pode potencializar os efeitos benéficos dos tiazídicos sobre o volume de urina nesse contexto. Os níveis séricos de Li^+ precisam ser cuidadosamente monitorados nesses pacientes, visto que os diuréticos podem reduzir a depuração renal de Na^+ e elevar seus níveis plasmáticos até a faixa tóxica (ver Capítulo 29). A poliúria induzida pelo lítio também pode ser parcialmente revertida com o uso de amilorida, que bloqueia a entrada do Li^+ nas células do ducto coletor, da mesma forma que bloqueia a entrada de Na^+. Conforme assinalado anteriormente, os diuréticos tiazídicos também são benéficos em outras formas de DIN. Ainda não foi esclarecido se isso ocorre por meio do mesmo mecanismo encontrado no DIN induzido pelo Li^+.

booksmedicos.org

RESUMO Agentes diuréticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA				
• Acetazolamida, outros	A inibição da enzima impede a desidratação do H_2CO_3 e a hidratação do CO_2 no túbulo contorcido proximal	Reduzem a reabsorção de HCO_3^-, causando diurese autolimitada • acidose metabólica hiperclorêmica • diminuem o pH corporal • reduzem a pressão intraocular	Glaucoma, doença das montanhas, edema com alcalose	Preparações orais e tópicas disponíveis • duração da ação cerca de 8-12 h • *Toxicidade:* acidose metabólica, cálculos renais, hiperamonemia em pacientes cirróticos
• *Brinzolamida, dorzolamida: agentes tópicos para o glaucoma*				
INIBIDORES DO SGLT				
• Canagliflozina	A inibição do cotransportador de sódio/glicose (SGLT2) resulta em reabsorção diminuída de Na^+ e glicose	A inibição da reabsorção de glicose diminui a sua concentração sérica, e a redução da reabsorção de Na^+ causa diurese leve	Diabetes melito; aprovada para o tratamento da hiperglicemia, e não como diurético	Disponível por via oral. Meia-vida de 10-12 h • não recomendada na doença renal ou hepática grave
• *Dapagliflozina: semelhante à canagliflozina*				
DIURÉTICOS DE ALÇA				
• Furosemida	Inibição do transportador de Na/K/2Cl no ramo ascendente da alça de Henle	Acentuado aumento da excreção de NaCl, alguma perda de K, alcalose metabólica hipopotassêmica, excreção urinária aumentada de Ca e Mg	Edema pulmonar, edema periférico, insuficiência cardíaca, hipertensão, hipercalcemia aguda, superdosagem de ânions	Preparações orais e parenterais • duração da ação de 2-4 h • *Toxicidade:* ototoxicidade, hipovolemia, perda de K, hiperuricemia, hipomagnesemia
• *Bumetanida, torsemida: diuréticos de alça do grupo das sulfonamidas, como a furosemida*				
• *Ácido etacrínico: não é uma sulfonamida, porém exibe atividade típica dos diuréticos de alça e alguma ação uricosúrica*				
TIAZÍDICOS				
• Hidroclorotiazida	Inibição do transportador de Na/Cl no túbulo contorcido distal	Aumento modesto na excreção de NaCl • alguma perda de K • alcalose metabólica hipopotassêmica • excreção urinária diminuída de Ca	Hipertensão, insuficiência cardíaca leve, nefrolitíase, diabetes insípido nefrogênico	Oral • duração de 8-12 h • *Toxicidade:* alcalose metabólica hipopotassêmica, hiperuricemia, hiperglicemia, hiponatremia
• *Metolazona: uso comum com diuréticos de alça para obter efeitos sinérgicos*				
• *Clorotiazida: único diurético tiazídico disponível por via parenteral (IV)*				
• *Clortalidona: meia-vida longa (50-60 h) devido à ligação aos eritrócitos*				
DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO				
• Espironolactona	Antagonista farmacológico da aldosterona nos túbulos coletores • antagonismo fraco dos receptores de androgênio	Reduz a retenção de Na e a perda de K nos rins • antagonismo pouco elucidado da aldosterona no coração e nos vasos	Aldosteronismo de qualquer etiologia • hipopotassemia devido a outros diuréticos • pós-infarto do miocárdio	Início e término lentos dos efeitos • duração de 24-48 h • *Toxicidade:* hiperpotassemia, ginecomastia (espirolactona, mas não a eplerenona) • interação aditiva com outros fármacos que retêm K
• Amilorida	Bloqueia os canais epiteliais de sódio nos túbulos coletores	Reduz a retenção de Na e a perda de K • aumenta a depuração de lítio	Hipopotassemia devido a outros agentes diuréticos • reduz a poliúria induzida pelo lítio Síndrome de Liddle	Ativa por via oral • duração de 24 h • *Toxicidade:* acidose metabólica hiperpotassêmica
• *Eplerenona: como a espironolactona, mais seletiva para o receptor de aldosterona*				
• *Triantereno: mecanismo semelhante ao da amilorida, porém muito menos potente e mais tóxico*				
DIURÉTICOS OSMÓTICOS				
• Manitol	Efeito osmótico físico sobre a distribuição tecidual de água, devido à sua retenção no compartimento vascular	Aumento acentuado do fluxo urinário, redução do volume cerebral, diminuição da pressão intraocular, hiponatremia inicial e, em seguida, hipernatremia	Insuficiência renal devido a uma carga aumentada de solutos (rabdomiólise, quimioterapia), elevação da pressão intracraniana, glaucoma	Administração IV • *Toxicidade*: náuseas, vômitos, cefaleia

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA (ADH)				
• Conivaptana	Antagonist a nos receptores de ADH V_{1a} e V_2 ADH	Diminui a reabsorção de água, aumenta a concentração plasmática de Na, vasodilatação	Hiponatremia, insuficiência cardíaca congestiva	Apenas IV, habitualmente contínua • *Toxicidade:* reações locais da infusão, sede, poliúria, hipernatremia
• Tolvaptana	Antagonista seletivo nos receptores de ADH V_2	Diminui a reabsorção de água, aumenta a concentração plasmática de Na	Hiponatremia, SIADH	Oral • duração de 12-24 h • *Toxicidade:* poliúria (frequência), sede, hipernatremia

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Acetazolamida
Ácido etacrínico
Amilorida (também disponível em associação de fármacos[1])
Bendroflumetiazida (também disponível em associação de fármacos[1])
Brinzolamida (para condições oculares)
Bumetanida
Canagliflozina
Ciclosporina
Clorotiazida
Clortalidona (também disponível em associação de fármacos[1])
Dapagliflozina
Demeclociclina
Diclorfenamida
Dorzolamida (para condições oculares)
Eplerenona
Espironolactona (também disponível em associação de fármacos[1])

NOME GENÉRICO
Furosemida
Hidroclorotiazida (também disponível em associação de fármacos[1])
Hidroflumetiazida
Indapamida
Manitol
Metazolamida (para condições oculares)
Meticlotiazida
Metolazona
Nesiritida
Politiazida (também disponível em associação de fármacos[1])
Quinetazona
Tolvaptana
Torsemida
Triantereno
Triclormetiazida

[1]Associação de fármacos: ver Tabela 15-6.

REFERÊNCIAS

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981.

Berl T et al: Oral Tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010;21:705.

Brater DC: Mechanism of action of diuretics. UpToDate, 2013. http://www.uptodate.com.

Brenner BM (editor): Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. Saunders, 2008.

Cefalu WT et al: Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2014;382:941.

Cooper BE: Diuresis in renal failure: Treat the patient, not the urine output. Crit Care Med 2009;37:761.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC Jr: Revisiting salt and water retention: New diuretics, aquaretics, and natriuretics. Med Clin North Am 2003;87:475.

Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009;361:2153.

Forssmann W-G, Meyer M, Forsmann K: The renal urodilatin system: Clinical implications. Cardiovasc Res 2001;51(3):450.

Ginès P, Schrier RW: Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med 2009;361:1279.

Hao C-M, Breyer MD: Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. Annu Rev Physiol 2008;70:357.

Hays RM: Vasopressin antagonists: Progress and promise. N Engl J Med 2006; 355:146.

Hill JA, Yancy CW, Abraham WT: Beyond diuretics: Management of volume overload in acute heart failure syndromes. Am J Med 2006; 119:S37.

Hocher B: Adenosine A1 receptor antagonists in clinical research and development. Kidney Int 2010;78(5):438.

Kaplan NM: The place of diuretics in preventing cardiovascular events. J Hum Hypertens 2004;18:S29.

Kim G-H et al: Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. J Am Soc Nephrol 2004;15:2836.

Lee C, Burnett J: Natriuretic peptides and therapeutic applications. Heart Failure Rev 2007;12:131.

booksmedicos.org

Lüss H et al: Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure. Am Heart J 2008;155:1012.
Mitrovic V et al: Cardio-renal effects of the A1 adenosine receptor antagonist SLV320 in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2009;2:523.
Na KY et al: Upregulation of Na+ transporter abundance in response to chronic thiazide or loop diuretic treatment in rats. Am J Physiol 2003;284:F133.
Nijenhuis T et al: Enhanced passive Ca^{2+} reabsorption and reduced Mg2+ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J Clin Invest 2005;115:1651.
Schnermann J, Huang Y, Mizel D: Fluid reabsorption in proximal convoluted tubules of mice with gene deletions of claudin-2 and/or aquaporin1. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305:F1352.
Shargorodsky et al: Treatment of hypertension with thiazides: benefit or damage–Effect of low- and high-dose thiazide diuretics on arterial elasticity and metabolic parameters in hypertensive patients with and without glucose intolerance. J Cardiomet Syn 2007;2:16.
Shlipak MG, Massie BM: The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation 2004;110:1514.
Sica DA, Gehr TWB: Diuretic use in stage 5 chronic kidney disease and end-stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:483.
Tavares M et al: New pharmacologic therapies in acute heart failure. Crit Care Med 2008;36:S112.
Tovar-Palacio C et al: Ion and diuretic specificity of chimeric proteins between apical Na^+-K^+-$2Cl^-$ and Na^+-Cl^- cotransporters. Am J Physiol 2004;287:F570.
Vasilakou D, et al: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013; 159:262.
Wakai R, Roberts IG, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Library (online publication) Issue 4, 2008.
Wilcox C: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:798.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente demonstra a diurese acentuada que pode ser produzida em pacientes que recebem terapia crônica com diurético de alça após a adição de um diurético tiazídico. A queda da pressão arterial sistólica e a perda de peso são compatíveis com a rápida diurese obtida nesse paciente. Agora, esse efeito levou a uma lesão renal aguda nesse paciente com doença renal crônica. Esse caso demonstra a necessidade de monitoramento muito rigoroso dos pacientes após a adição de diuréticos tiazídicos à terapia crônica com diuréticos de alça (particularmente se forem portadores de doença renal crônica). Com frequência, essa abordagem é mais adequadamente realizada no ambiente hospitalar.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SEÇÃO IV

Fármacos com ações importantes sobre o músculo liso

CAPÍTULO 16

Histamina, serotonina e alcaloides do esporão do centeio (*ergot*)

Bertram G. Katzung, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um médico de 45 anos, em boa saúde, que estava participando de uma reunião em um hotel, começou a apresentar tontura, vermelhidão da pele na face e no tórax e taquicardia durante a refeição. Pouco tempo depois, outro médico na mesa também apresentou sinais e sintomas semelhantes, com acentuada hipotensão ortostática. O menu era composto de salada verde, peixe refogado com arroz e torta de maçã. Qual é o provável diagnóstico? Como você trataria esses dois pacientes?

Sabe-se, há muito tempo, que muitos tecidos contêm substâncias que, quando liberadas por vários estímulos, produzem efeitos fisiológicos, como vermelhidão na pele, dor ou prurido e broncospasmo. Posteriormente, foi descoberto que muitas dessas substâncias também estão presentes no tecido nervoso e desempenham múltiplas funções. A histamina e a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) são aminas biologicamente ativas que atuam como neurotransmissores e são encontradas em tecidos não neurais. Ambas exercem efeitos fisiológicos e patológicos complexos por meio de múltiplos subtipos de receptores e, com frequência, são liberadas localmente. Junto com os peptídeos endógenos (ver Capítulo 17), as prostaglandinas e os leucotrienos (ver Capítulo 18) e as citocinas (ver Capítulo 55), constituem o denominado **grupo autacoide** de fármacos.

Em virtude de seus amplos efeitos periféricos, em grande parte indesejáveis, nem a histamina nem a serotonina têm qualquer aplicação clínica no tratamento de doenças. Entretanto, os compostos que ativam *seletivamente* determinados subtipos de receptores ou que antagonizam de forma seletiva as ações dessas aminas possuem considerável utilidade clínica. Por conseguinte, este capítulo enfatiza a farmacologia básica das aminas agonistas, bem como a farmacologia clínica dos fármacos agonistas e antagonistas mais seletivos. No final do capítulo, são discutidos os alcaloides do esporão do centeio (*ergot*), que são compostos com atividade agonista parcial no receptor de serotonina e em vários outros receptores.

HISTAMINA

A histamina foi sintetizada em 1907 e, posteriormente, isolada de tecidos de mamíferos. As primeiras hipóteses concernentes às possíveis funções fisiológicas da histamina tecidual fundamentaram-se nas semelhanças entre os efeitos da histamina

booksmedicos.org

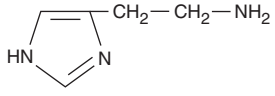
administrada por via intravenosa e os sintomas do choque anafilático e lesão tecidual. Foi observada uma acentuada variação entre as espécies. Todavia, nos seres humanos, a histamina é um importante mediador das reações alérgicas imediatas (como urticária) e inflamatórias, e desempenha apenas um papel modesto na anafilaxia. A histamina possui uma função relevante na secreção de ácido gástrico (ver Capítulo 62) e atua como neurotransmissor e neuromodulador (ver Capítulos 6 e 21). Evidências mais recentes indicam que a histamina também desempenha um papel nas funções imunes e na quimiotaxia dos leucócitos.

FARMACOLOGIA BÁSICA DA HISTAMINA

Química e farmacocinética

A histamina é encontrada tanto em plantas como em tecidos animais e é um componente de alguns venenos e secreções irritantes.

É formada pela descarboxilação do aminoácido L-histidina, uma reação catalisada nos tecidos de mamíferos pela enzima histidina descarboxilase. Uma vez formada, a histamina é armazenada ou rapidamente inativada. Uma quantidade muito pequena de histamina é excretada em sua forma inalterada. A principal via metabólica envolve a conversão em *N*-metil-histamina, ácido metilimidazolacético e ácido imidazolacético (IAA). Certas neoplasias (mastocitose sistêmica, urticária pigmentosa, carcinoide gástrico e, em certas ocasiões, leucemia mielogênica) estão associadas a um aumento no número de mastócitos ou basófilos e à secreção aumentada de histamina e seus metabólitos.



Histamina

A maior parte da histamina tecidual é sequestrada e ligada em grânulos (vesículas) nos mastócitos ou basófilos. O conteúdo de histamina de muitos tecidos está diretamente relacionado com o conteúdo de mastócitos. A forma ligada da histamina é biologicamente inativa; entretanto, conforme assinalado adiante, vários estímulos podem desencadear a liberação de histamina dos mastócitos, permitindo à amina livre o exercício de suas ações nos tecidos circundantes. Os mastócitos são particularmente numerosos nos locais de lesão tecidual potencial – nariz, boca e pés; superfícies corporais internas; e vasos sanguíneos, sobretudo nos pontos de pressão e nas bifurcações.

A histamina não mastocitária é encontrada em diversos tecidos, inclusive no cérebro, onde atua como neurotransmissor. Evidências convincentes implicaram a histamina como neurotransmissor endógeno em muitas funções cerebrais, como controle neuroendócrino, regulação cardiovascular, termorregulação, regulação do peso corporal e sono e vigília (ver Capítulos 21).

A célula tipo enterocromafin (ECL, de *enterochromaffin-like*) do fundo gástrico constitui um segundo local não neuronal importante de armazenamento e liberação da histamina. As células ECL liberam histamina, um dos principais secretagogos do ácido gástrico, ativando as células parietais produtoras de ácido da mucosa (ver Capítulo 62).

Armazenamento e liberação da histamina

As reservas de histamina nos mastócitos podem ser liberadas por meio de vários mecanismos.

A. Liberação imunológica

Os processos imunológicos são responsáveis pelo mecanismo fisiopatológico mais importante de liberação de histamina dos mastócitos e basófilos. Quando sensibilizadas por anticorpos IgE fixados à sua membrana de superfície, essas células sofrem desgranulação explosiva ao serem expostas ao antígeno apropriado (ver Figura 55-5, fase efetora). Esse tipo de liberação também necessita de energia e de cálcio. A desgranulação leva à liberação simultânea de histamina, trifosfato de adenosina (ATP) e outros mediadores armazenados juntos dentro dos grânulos. A histamina liberada por esse mecanismo atua como mediador nas reações alérgicas imediatas (tipo I), como febre do feno e urticária aguda. As substâncias liberadas durante as reações imunes mediadas por IgG ou IgM, que ativam a cascata do complemento, também liberam a histamina dos mastócitos e basófilos.

Por meio de um mecanismo de controle por retroalimentação negativa, mediado por receptores H_2, a histamina parece modular a sua própria liberação e a de outros mediadores dos mastócitos sensibilizados em alguns tecidos. Nos seres humanos, os mastócitos da pele e os basófilos apresentam esse mecanismo de retroalimentação negativa, o que não ocorre com os mastócitos pulmonares. Por conseguinte, a histamina pode atuar ao limitar a intensidade da reação alérgica na pele e no sangue.

A histamina endógena desempenha uma função moduladora em uma variedade de respostas inflamatórias e imunes. Após lesão de um tecido, a histamina liberada provoca vasodilatação local e extravasamento de plasma, contendo mediadores da inflamação aguda (complemento, proteína C-reativa) e anticorpos. A histamina tem uma atração quimiotática ativa para as células inflamatórias (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos). A histamina inibe a liberação do conteúdo dos lisossomos, bem como várias funções dos linfócitos T e B. Essas ações são mediadas, em sua maior parte, por receptores H_2 ou H_4. A liberação de peptídeos pelos nervos em resposta à inflamação também é provavelmente modulada pela histamina, que, neste caso, atua por meio de receptores H_3 pré-sinápticos.

B. Liberação química e mecânica

Certas aminas, incluindo fármacos como a morfina e a tubocurarina, podem deslocar a histamina de sua forma ligada no interior das células. Esse tipo de liberação não requer energia e não está associado a lesão ou desgranulação dos mastócitos. A perda dos grânulos dos mastócitos também libera histamina, visto que os íons de sódio no líquido extracelular deslocam rapidamente a amina do complexo. As lesões químicas e mecânicas dos mastócitos causam a sua desgranulação, com liberação da histamina. O **composto 48/80**, uma substância experimental, libera, de forma seletiva, a histamina dos mastócitos teciduais por um processo de desgranulação exocitótica, que requer a presença de energia e de cálcio.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

A histamina exerce suas ações biológicas por meio de sua combinação com receptores específicos, localizados na membrana celular. Foram caracterizados quatro receptores de histamina diferentes, designados como H_1 a H_4, que são descritos na

booksmedicos.org

Tabela 16-1. Ao contrário dos outros receptores de aminas transmissoras discutidos anteriormente, não foi identificada nenhuma subfamília dentro desses principais tipos, embora tenham sido descritas diferentes variantes de *splicing* dos vários tipos de receptores.

Todos os quatro tipos de receptores foram clonados e pertencem à grande superfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCR). As estruturas dos receptores H_1 e H_2 diferem sobremaneira e parecem se relacionar mais estreitamente com os receptores muscarínicos e 5-HT_1, respectivamente, do que entre si. O receptor H_4 apresenta uma homologia de cerca de 40% com o receptor H_3, mas não parece estar muito relacionado com qualquer outro receptor de histamina. Foi constatado que todos os quatro receptores de histamina têm atividade constitutiva em alguns sistemas; por conseguinte, alguns anti-histamínicos previamente considerados como antagonistas farmacológicos tradicionais devem ser, hoje, considerados como agonistas inversos (ver Capítulos 1 e 2). Com efeito, muitos bloqueadores H_1 de primeira e de segunda gerações atuam como agonistas inversos. Além disso, uma única molécula pode ser um agonista em determinado receptor de histamina e um antagonista ou agonista inverso em outro. Por exemplo, o clobempropite, um agonista dos receptores H_4, é um antagonista ou agonista inverso nos receptores H_3 (Tabela 16-1).

No cérebro, os receptores H_1 e H_2 localizam-se nas membranas pós-sinápticas, ao passo que os receptores H_3 são predominantemente pré-sinápticos. A ativação dos receptores H_1, que estão presentes no endotélio, nas células musculares lisas e nas terminações nervosas, geralmente determina um aumento na hidrólise do fosfoinositol e aumento do trifosfato de inositol (IP_3) e cálcio intracelular. A ativação dos receptores H_2, que são encontrados na mucosa gástrica, nas células musculares cardíacas e em algumas células imunes, aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular por meio de G_s. À semelhança do receptor β_2-adrenérgico, o receptor H_2 pode, em certas circunstâncias, acoplar-se à G_q, ativando a cascata do IP_3-DAG (inositol 1,4,5-trifosfato-diacilglicerol). A ativação dos receptores H_3 diminui a liberação de transmissor dos neurônios histaminérgicos e de outros neurônios, sendo o processo provavelmente mediado por uma redução do influxo de cálcio através dos canais de cálcio do tipo N nas terminações nervosas. Os receptores H_4 são encontrados sobretudo em leucócitos da medula óssea e do sangue circulante. Esses receptores parecem exercer efeitos quimiotáticos muito importantes sobre os eosinófilos e os mastócitos. Nessa função, parecem desempenhar algum papel na inflamação e na alergia. Além disso, podem modular a produção dessas células e mediar, em parte, os efeitos previamente reconhecidos da histamina sobre a produção de citocinas.

B. Efeitos da histamina sobre os tecidos e sistemas orgânicos

A histamina exerce efeitos potentes sobre os músculos liso e cardíaco, sobre determinadas células endoteliais e nervosas, sobre as células secretoras do estômago e sobre células inflamatórias. Entretanto, a sensibilidade à histamina varia bastante entre espécies. Assim, as cobaias são muito sensíveis; os seres humanos, os cães e os gatos são um pouco menos sensíveis; os camundongos e os ratos exibem uma sensibilidade bem menor.

1. ***Sistema nervoso*** – A histamina é um poderoso estimulante das terminações nervosas sensitivas, sobretudo das que medeiam a dor e o prurido. Esse efeito mediado pelos receptores H_1 constitui um importante componente da resposta e das reações urticariformes a picadas de insetos e urtiga. Algumas evidências sugerem que as elevadas concentrações locais também podem despolarizar as terminações nervosas eferentes (axonais) (ver "A resposta tríplice", item 8 nessa lista). No camundongo e, provavelmente, nos seres humanos, os neurônios respiratórios envolvidos na sinalização da inspiração e da expiração são modulados por receptores H_1. Os receptores H_1 e H_3 desempenham uma importante função no apetite e na saciedade; os fármacos antipsicóticos que bloqueiam esses receptores causam um ganho de peso significativo (ver Capítulo 29). Esses receptores também podem participar na nocicepção. Os receptores H_3 pré-sinápticos desempenham um importante papel ao modular a liberação de vários transmissores no sistema nervoso. Os agonistas H_3 reduzem a liberação de acetilcolina, amina e transmissores peptídicos em várias áreas do cérebro, bem como nos nervos periféricos. Um agonista H_3 inverso em fase de investigação, o **pitolisante** (BF2649), parece reduzir a sonolência em pacientes com narcolepsia.
2. ***Sistema cardiovascular*** – Nos seres humanos, a injeção ou a infusão de histamina provoca uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento da frequência cardíaca. As alterações da pressão arterial são produzidas pela ação vasodilatadora direta da histamina sobre as arteríolas e os esfíncteres pré-capilares; o aumento da frequência cardíaca envolve tanto ações estimuladoras da histamina sobre o coração como taquicardia reflexa. Além disso, podem ocorrer rubor, sensação de calor e cefaleia durante a administração de histamina, em concordância com a vasodilatação produzida. A vasodilatação induzida por pequenas doses de histamina

TABELA 16-1 Subtipos de receptores de histamina

Subtipo de receptor	Distribuição	Mecanismo pós-receptor	Agonistas parcialmente seletivos	Antagonistas parcialmente seletivos ou agonistas inversos
H_1	Músculo liso, endotélio, cérebro	G_q, ↑ IP_3, DAG	Histaprodifeno	Mepiramina,[1] tripolidina, cetirizina
H_2	Mucosa gástrica, músculo cardíaco, mastócitos, cérebro	G_s, ↑ AMPc	Antamina	Cimetidina,[1] ranitidina,[1] tiotidina
H_3	Autorreceptores e heterorreceptores pré-sinápticos: cérebro, plexo mioentérico, outros neurônios	G_i, ↓ AMPc	*R*-α-metil-histamina, imetite, imepipe	Tioperamida,[1] iodofempropito, clobempropito,[1] tiprolisante[1], proxifano
H_4	Eosinófilos, neutrófilos, células T CD4	G_i, ↓ AMPc	Clobempropite, imetite, clozapina	Tioperamida[1]

[1]Agonista inverso.

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

booksmedicos.org

é causada pela ativação dos receptores H_1 e mediada, principalmente, pela liberação de óxido nítrico do endotélio (ver Capítulo 19). A diminuição da pressão arterial costuma ser acompanhada de taquicardia reflexa. A histamina em doses mais altas ativa o processo de AMPc mediado por receptores H_2 de vasodilatação e estimulação cardíaca direta. Nos seres humanos, os efeitos cardiovasculares da histamina em pequenas doses podem ser habitualmente antagonizados por meio do uso isolado de antagonistas dos receptores H_1.

O edema induzido pela histamina resulta da ação da amina sobre os receptores H_1 nos vasos da microcirculação, em particular os vasos pós-capilares. O efeito está associado à separação das células endoteliais, possibilitando a transudação de líquido e moléculas do tamanho de pequenas proteínas no tecido perivascular. Esse efeito é responsável pela urticária, que sinaliza a liberação de histamina na pele. Estudos de células endoteliais sugerem que a actina e a miosina no interior dessas células causam contração, levando à separação das células endoteliais e a um aumento da permeabilidade.

Os efeitos cardíacos diretos da histamina incluem aumento tanto da contratilidade quanto da frequência do marca-passo. Esses efeitos são mediados sobretudo por receptores H_2. No músculo atrial humano, a histamina também pode diminuir a contratilidade; esse efeito é mediado pelos receptores H_1. O significado fisiológico dessas ações cardíacas ainda não está bem esclarecido. Alguns dos sinais e sintomas cardiovasculares da anafilaxia são devidos à histamina liberada, embora vários outros mediadores estejam envolvidos e pareçam ser muito mais importantes do que a histamina nos seres humanos.

3. ***Músculo liso bronquiolar*** – Tanto nos seres humanos como em cobaias, a histamina provoca broncoconstrição mediada por receptores H_1. Em cobaias, esse efeito constitui a causa de morte por toxicidade histamínica. Por outro lado, nos seres humanos com vias respiratórias normais, a broncoconstrição que ocorre após pequenas doses de histamina não é pronunciada. Entretanto, pacientes portadores de asma mostram-se muito sensíveis à histamina. A broncoconstrição induzida nesses pacientes provavelmente representa uma resposta neural hiperativa, visto que esses pacientes também respondem em excesso a muitos outros estímulos, podendo a resposta à histamina ser bloqueada por agentes bloqueadores autônomos, como agentes bloqueadores ganglionares, bem como por antagonistas dos receptores H_1 (ver Capítulo 20). Embora o estímulo com metacolina seja mais comumente usado, testes que utilizam pequenas doses de histamina inalada têm sido realizados no estabelecimento do diagnóstico de hiper-reatividade brônquica em pacientes com suspeita de asma ou de fibrose cística. Esses indivíduos podem ser 100 a 1.000 vezes mais sensíveis à histamina (e à metacolina) do que os normais. Curiosamente, algumas espécies (p. ex., o coelho) respondem à histamina com bronco*dilatação*, refletindo o predomínio dos receptores H_2 em suas vias respiratórias.
4. ***Músculo liso do trato gastrintestinal*** – A histamina provoca contração do músculo liso intestinal, e a contração do íleo de cobaia induzida pela histamina constitui um bioensaio-padrão para essa amina. O intestino humano não é tão sensível quanto o da cobaia; entretanto, a administração de grandes doses de histamina pode causar diarreia, em parte como consequência desse efeito. Essa ação é mediada pelos receptores H_1.
5. ***Outros órgãos musculares lisos*** – Nos seres humanos, a histamina geralmente possui efeitos insignificantes sobre o músculo liso do olho e do trato geniturinário. Entretanto, mulheres grávidas que sofrem reações anafiláticas podem abortar em consequência das contrações induzidas pela histamina, e, em algumas espécies, a sensibilidade do útero é suficiente para constituir a base de um bioensaio.
6. ***Tecido secretor*** – Sabe-se, há muito tempo, que a histamina é um poderoso estimulante da secreção gástrica de ácido e, em menor grau, da produção gástrica de pepsina e de fator intrínseco. O efeito é causado pela ativação dos receptores H_2 nas células parietais gástricas e está associado a um aumento da atividade da adenililciclase, concentração de AMPc e concentração intracelular de Ca^{2+}. Outros estimulantes da secreção de ácido gástrico, como a acetilcolina e a gastrina, não aumentam os níveis de AMPc, embora seus efeitos máximos sobre a produção de ácido possam ser reduzidos – mas não abolidos – por antagonistas dos receptores H_2. Essas ações são discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 62. A histamina também estimula a secreção no intestino delgado e no intestino grosso. Por outro lado, os agonistas da histamina H_3-seletivos *inibem* a secreção ácida estimulada por alimento ou pela pentagastrina em várias espécies.

   A histamina tem efeitos bem menos acentuados sobre a atividade de outros tecidos glandulares nas concentrações habituais. A presença de concentrações muito altas pode causar liberação de catecolaminas da medula suprarrenal.
7. ***Efeitos metabólicos*** – Estudos recentes de camundongos nocaute dos receptores H_3 demonstraram que a ausência desse receptor resulta em animais com aumento da ingestão de alimentos, diminuição do consumo de energia e obesidade. Revelaram também a ocorrência de resistência à insulina e níveis sanguíneos elevados de leptina e insulina. Ainda não se sabe se os receptores H_3 desempenham uma função semelhante nos seres humanos, porém já existe uma pesquisa intensiva para estabelecer se os agonistas H_3 têm alguma utilidade no tratamento da obesidade.
8. ***A "resposta tríplice"*** – A injeção intradérmica de histamina provoca uma resposta característica de mancha vermelha, edema e rubor. O efeito envolve três tipos distintos de células: o músculo liso na microcirculação, o endotélio capilar ou venular e as terminações nervosas sensitivas. No local da injeção, aparece um rubor, devido à dilatação dos pequenos vasos, seguido, em breve, de uma pápula edematosa no local da injeção e rubor irregular em torno dela. Afirma-se que o eritema é causado por um reflexo axônico. Esses efeitos podem ser acompanhados de uma sensação de prurido.

   Podem ser produzidos efeitos locais semelhantes pela injeção de liberadores de histamina (composto 48/80, morfina, etc.) por via intradérmica ou pela aplicação dos antígenos apropriados à pele de uma pessoa sensibilizada. Embora esses efeitos locais possam ser bloqueados, em sua maioria, pela administração de doses adequadas de um agente bloqueador dos receptores H_1, os receptores H_2 e H_3 também estão envolvidos.
9. ***Outros efeitos possivelmente mediados pelos receptores de histamina*** – Além da estimulação local das terminações nervosas periféricas para a dor por meio dos receptores H_3 e H_1, a histamina pode desempenhar uma função na nocicepção no sistema nervoso central (SNC). Constatou-se que a **burimamida**, um candidato inicial à ação bloqueadora dos receptores H_2 e análogos mais recentes, sem efeito notável sobre os receptores H_1, H_2 ou H_3, exercem uma ação analgésica

booksmedicos.org

significativa em roedores, quando administrados no SNC. A analgesia é considerada comparável àquela produzida pelos opioides, porém não foi relatada a ocorrência de tolerância, depressão respiratória e constipação intestinal.

Outros agonistas da histamina

Pequenas substituições no anel imidazólico da histamina modificam significativamente a seletividade dos compostos pelos subtipos de receptores de histamina. Alguns deles estão relacionados na Tabela 16-1.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DA HISTAMINA

Usos clínicos

Em laboratórios de função pulmonar, a histamina em aerossol tem sido usada como **teste provocativo** de hiper-reatividade brônquica. A histamina não apresenta nenhuma outra aplicação clínica atual.

Toxicidade e contraindicações

Os efeitos colaterais da liberação de histamina, assim como aqueles observados após a sua administração, estão relacionados com a dose. Observa-se a ocorrência de rubor, hipotensão, taquicardia, cefaleia, urticária, broncoconstrição e desconforto gastrintestinal. Esses efeitos também são observados após a ingestão de peixe estragado (intoxicação por peixes escombrídeos) e há evidências de que a histamina produzida pela ação bacteriana na carne do peixe constitui o principal agente causador.

A histamina não deve ser administrada a pacientes com asma (exceto como parte de uma prova de função pulmonar cuidadosamente monitorada) nem a pacientes que apresentam doença ulcerosa ativa ou sangramento gastrintestinal.

ANTAGONISTAS DA HISTAMINA

Os efeitos da histamina liberada no organismo podem ser reduzidos de diversas maneiras. Os **antagonistas fisiológicos**, particularmente a epinefrina, exercem ações sobre o músculo liso opostas às da histamina, porém atuam em diferentes receptores. Esse aspecto é clinicamente importante, visto que a injeção de epinefrina pode salvar a vida do indivíduo em casos de **anafilaxia** sistêmica e em outras condições nas quais ocorre liberação maciça de histamina – e de outros mediadores mais importantes.

Os **inibidores da liberação** reduzem a desgranulação dos mastócitos desencadeada imunologicamente pela interação antígeno-IgE. O **cromoglicato dissódico** e a **nedocromila** parecem ter esse efeito (ver Capítulo 20) e têm sido usados no tratamento da asma. Os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos também parecem ter a capacidade de reduzir a liberação de histamina.

Os antagonistas dos **receptores histamínicos** constituem uma terceira abordagem para a redução das respostas mediadas pela histamina. Há mais de 60 anos, dispõe-se de compostos que antagonizam competitivamente muitas das ações da histamina sobre o músculo liso. Entretanto, somente depois da descrição do antagonista dos receptores H_2, a burimamida, em 1972, é que foi possível antagonizar a atividade estimuladora de secreção de ácido gástrico da histamina. O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores H_2 levou a uma terapia mais efetiva da doença péptica (ver Capítulo 62). Ainda não se dispõe de antagonistas seletivos dos receptores H_3 e H_4 para uso clínico. Entretanto, foram desenvolvidos antagonistas experimentais potentes e parcialmente seletivos dos receptores H_3, a tioperamida e o clobempropito.

■ ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Durante muitos anos, foram utilizados compostos que bloqueiam competitivamente a histamina ou que atuam como agonistas inversos nos receptores H_1 no tratamento de condições alérgicas. Na discussão a seguir, esses compostos são designados como antagonistas. Muitos H_1-antagonistas são comercializados nos Estados Unidos, e um grande número está disponível sem receita médica, tanto isoladamente como em formulações associadas, como "remédios para resfriados" e "soníferos" (ver Capítulo 63).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Química e farmacocinética

Os H_1-antagonistas são divididos em agentes de primeira e de segunda geração. Esses grupos distinguem-se pelos efeitos sedativos relativamente fortes da maioria dos fármacos de primeira geração. Os agentes de primeira geração também têm maior tendência a bloquear os receptores autônomos. Os bloqueadores H_1 de segunda geração são menos sedativos, devido, em parte, à sua distribuição reduzida no SNC. Todos os H_1-antagonistas são aminas estáveis, com a estrutura geral ilustrada na Figura 16-1. As doses de alguns desses fármacos são fornecidas na Tabela 16-2.

Esses agentes são absorvidos com rapidez após administração oral, com concentrações sanguíneas máximas em 1 a 2 horas. Distribuem-se amplamente por todo o corpo, e os fármacos de primeira geração penetram com facilidade no SNC. Alguns deles sofrem extenso metabolismo, sobretudo por sistemas microssomais no fígado. Vários dos agentes de segunda geração são metabolizados pelo sistema CYP3A4 e, portanto, estão sujeitos a interações importantes quando outros fármacos (como o cetoconazol) inibem esse subtipo de enzimas P450. A maioria dos fármacos tem duração de ação efetiva de 4 a 6 horas após uma dose única, porém a meclizina e vários agentes de segunda geração possuem ação mais longa, com duração de 12 a 24 horas. Os fármacos mais recentes são consideravelmente menos solúveis do que os fármacos de primeira geração e são substratos do transportador da glicoproteína P na barreira hematencefálica; em consequência, esses agentes entram com dificuldade no SNC, ou não conseguem fazê-lo. Muitos H_1-antagonistas possuem metabólitos ativos. Os metabólitos ativos da hidroxizina, terfenadina e loratadina estão disponíveis na forma de fármacos (cetirizina, fexofenadina e desloratadina, respectivamente).

Farmacodinâmica

Tanto os H_1-antagonistas neutros como os H_1-agonistas inversos reduzem ou bloqueiam as ações da histamina por meio de sua ligação competitiva reversível ao receptor H_1. Foi demonstrado

booksmedicos.org

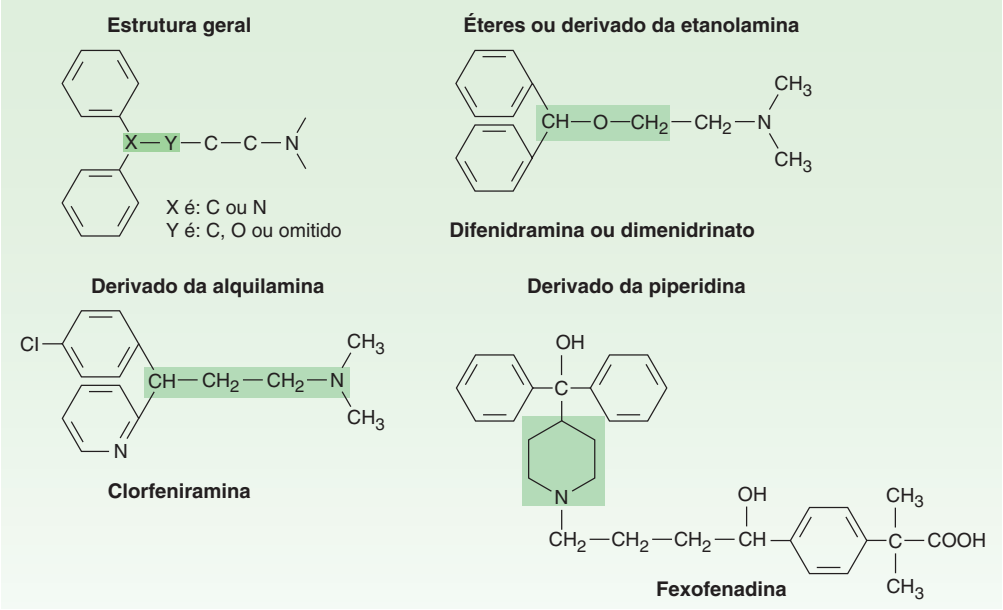


FIGURA 16-1 Estrutura geral dos fármacos H_1-antagonistas e exemplos dos principais subgrupos. Os nomes dos subgrupos baseiam-se nos componentes sombreados.

que vários deles são agonistas inversos, e é possível que todos atuem por esse mecanismo. Apresentam potência insignificante nos receptores H_2 e pouca potência nos receptores H_3. Por exemplo, a contração do músculo liso bronquiolar ou gastrintestinal induzida pela histamina pode ser completamente bloqueada por esses fármacos, porém a secreção gástrica de ácido estimulada pela histamina e a estimulação do coração não são afetadas.

Os antagonistas dos receptores H_1 de primeira geração exercem muitas ações além do bloqueio das ações da histamina. O grande número dessas reações resulta, provavelmente, da semelhança entre a estrutura geral (Figura 16-1) e a dos fármacos que exercem seus efeitos nos receptores colinérgicos muscarínicos, receptores α-adrenérgicos, receptores de serotonina e receptores de anestésicos locais. Algumas dessas ações têm valor terapêutico, ao passo que outras são indesejáveis.

1. ***Sedação*** – Um efeito comum dos H_1-antagonistas de primeira geração consiste na sedação; todavia, a intensidade desse efeito varia entre os subgrupos químicos (Tabela 16-2), bem como entre os pacientes. No caso de alguns fármacos, o efeito é proeminente o suficiente para torná-los úteis como "soníferos" (ver Capítulo 63) e inadequados para uso diurno. O efeito assemelha-se ao de alguns agentes antimuscarínicos e é considerado muito diferente da sedação desinibida produzida por sedativo-hipnóticos. Não foi relatado nenhum caso de uso compulsivo. Nas doses habituais, as crianças manifestam algumas vezes (e os adultos raramente) excitação em lugar de sedação. Com doses tóxicas muito altas, o coma pode ser precedido de estimulação acentuada, agitação e até mesmo convulsões. Os H_1-antagonistas de segunda geração podem apresentar pouca ou nenhuma ação sedativa ou estimulante. Esses fármacos (ou seus metabólitos ativos) também exercem muito menos efeitos autônomos do que os anti-histamínicos de primeira geração.
2. ***Ações antinauseantes e antieméticas*** – Vários H_1-antagonistas de primeira geração apresentam atividade significativa na prevenção da cinetose (Tabela 16-2). São menos efetivos contra um episódio de cinetose já estabelecido. Certos antagonistas H_1, notadamente a **doxilamina**, foram muito utilizados no passado para o tratamento das náuseas e dos vômitos da gravidez (ver adiante). Embora o medicamento utilizando a doxilamina com esta finalidade tenha sido retirado do mercado em 1983, uma formulação semelhante, combinando a doxilamina e piridoxina, foi aprovada pela FDA em 2013.
3. ***Efeitos antiparkinsonismo*** – Alguns dos H_1-antagonistas, em particular a difenidramina, possuem efeitos supressores agudos significativos sobre os sintomas extrapiramidais associados a certos fármacos antipsicóticos. A difenidramina é administrada por via parenteral para reações distônicas agudas a antipsicóticos.
4. ***Ações antimuscarínicas*** – Muitos dos fármacos de primeira geração, particularmente os dos subgrupos da etanolamina e da etilenodiamina, exercem efeitos significativos semelhantes aos da atropina sobre os receptores muscarínicos periféricos. Essa ação pode ser responsável por alguns dos benefícios (incertos) relatados na rinorreia não alérgica, embora também possa causar retenção urinária e visão embaçada.
5. ***Ações bloqueadoras dos receptores adrenérgicos*** – Podem ser demonstrados efeitos bloqueadores dos receptores α para muitos antagonistas H_1, particularmente os do subgrupo da fenotiazina, como a **prometazina.** Essa ação pode causar hipotensão ortostática em indivíduos suscetíveis. O bloqueio dos receptores β não é significativo.
6. ***Ações bloqueadoras da serotonina*** – Foram demonstrados efeitos bloqueadores acentuados nos receptores de serotonina para alguns antagonistas H_1 de primeira geração, notavelmente a **ciproeptadina**. Esse fármaco é considerado como agente antisserotonina e discutido juntamente com esse grupo farmacológico. Entretanto, a sua estrutura assemelha-se àquela das fenotiazinas anti-histamínicas, atuando como potente agente bloqueador H_1.

booksmedicos.org

TABELA 16-2 Alguns fármacos anti-histamínicos H_1 de uso clínico

Fármacos	Dose habitual para adultos	Atividade anticolinérgica	Comentários
ANTI-HISTAMÍNICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO			
Etanolaminas			
Carbinoxamina	4-8 mg	+++	Sedação leve a moderada
Dimenidrinato (sal da difenidramina)	50 mg	+++	Sedação intensa; atividade contra a cinetose
Difenidramina	25-50 mg	+++	Sedação intensa; atividade contra a cinetose
Derivados da piperazina			
Hidroxizina	15-100 mg	nd	Sedação intensa
Ciclizina	25-50 mg	—	Sedação leve; atividade contra a cinetose
Meclizina	25-50 mg	—	Sedação leve; atividade contra a cinetose
Alquilaminas			
Bronfeniramina	4-8 mg	+	Sedação leve
Clorfeniramina	4-8 mg	+	Sedação leve; componente comum de remédios para "resfriado" de venda livre
Derivado da fenotiazina			
Prometazina	10-25 mg	+++	Sedação intensa; antiemético; bloqueio α
Outros			
Ciproeptadina	4 mg	+	Sedação moderada; atividade antisserotonina significativa; evidência não muito clara para uso como estimulante do apetite
ANTI-HISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO			
Piperidínicas			
Fexofenadina	60 mg	—	
Outros			
Loratadina, desloratadina	10 mg (desloratadina, 5 mg)	—	Ação mais longa; usada na dose de 5 mg
Cetirizina	5-10 mg	—	

nd, nenhum dado encontrado.

7. ***Anestesia local*** – Vários H_1-antagonistas de primeira geração são potentes anestésicos locais. Bloqueiam os canais de sódio em membranas excitáveis, à semelhança da procaína e da lidocaína. A difenidramina e a prometazina são, na realidade, mais potentes do que a procaína como anestésicos locais. Em certas ocasiões, são usadas para produzir anestesia local em pacientes alérgicos aos anestésicos locais convencionais. Um pequeno número desses agentes também bloqueia os canais de potássio; essa ação é discutida adiante (ver "Toxicidade").
8. ***Outras ações*** – Certos H_1-antagonistas, como a cetirizina, inibem a liberação de histamina e de alguns outros mediadores da inflamação pelos mastócitos. Essa ação não se deve ao bloqueio dos receptores H_1 e pode refletir um efeito nos receptores H_4 (ver adiante). O mecanismo envolvido não está de todo elucidado, mas pode desempenhar algum papel nos efeitos benéficos desses fármacos no tratamento de alergias, como a rinite. Foi constatado que alguns H_1-antagonistas (p. ex., terfenadina, acrivastina) inibem o transportador de glicoproteína P encontrado em células cancerosas, no epitélio do intestino e nos capilares do cérebro. A importância desse efeito não é conhecida.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_1

Usos clínicos

Os bloqueadores dos receptores H_1 de primeira geração continuam sendo fármacos de venda livre comumente usados. A prevalência das condições alérgicas e a segurança relativa dos fármacos contribuem para esse uso maciço. Entretanto, o fato de que esses fármacos produzem sedação contribui para a prescrição maciça, bem como para o uso dos anti-histamínicos de segunda geração de venda livre.

A. Reações alérgicas

Os agentes anti-histamínicos H_1 constituem, com frequência, os primeiros fármacos a serem usados na prevenção ou no tratamento dos sintomas de reações alérgicas. Na rinite alérgica (febre do feno), os H_1-antagonistas constituem os fármacos de segunda linha depois dos glicocorticoides administrados por aerossol nasal. Na urticária, em que a histamina é o mediador primário, os H_1-antagonistas constituem os fármacos de escolha e, com frequência, são muito efetivos quando administrados antes da

booksmedicos.org

exposição. Todavia, na asma brônquica, que envolve vários mediadores, os H_1-antagonistas são, em grande parte, ineficazes.

O angioedema pode ser precipitado pela liberação de histamina, mas parece ser mantido por cininas peptídicas, que não são afetadas pelos agentes anti-histamínicos. Na dermatite atópica, os agentes anti-histamínicos, como a difenidramina, são usados, em grande parte, pelos seus efeitos colaterais sedativos, que reduzem a percepção do prurido.

Os anti-histamínicos H_1 usados no tratamento de condições alérgicas, como a febre do feno, costumam ser selecionados com o objetivo de reduzir ao mínimo os efeitos sedativos. Nos Estados Unidos, os fármacos mais utilizados são as alquilaminas e os agentes não sedativos de segunda geração. Entretanto, o efeito sedativo e a eficácia terapêutica de diferentes fármacos variam bastante de um indivíduo para outro. Além disso, é possível que a eficácia clínica de determinado grupo diminua com o uso contínuo e que a sua substituição por outro grupo restaure a eficiência do fármaco por motivos ainda não explicados.

Os H_1-antagonistas de segunda geração são utilizados principalmente no tratamento da rinite alérgica e da urticária crônica. Vários estudos comparativos duplos-cegos com fármacos mais antigos (p. ex., clorfeniramina) indicaram uma eficácia terapêutica aproximadamente igual. Entretanto, a sedação e a interferência na operação segura de máquinas, que são observadas em cerca de 50% dos indivíduos em uso de anti-histamínicos de primeira geração, ocorreram em apenas cerca de 7% dos indivíduos que fizeram uso de agentes de segunda geração. Os fármacos mais recentes são de custo muito mais elevado, mesmo em genéricos de venda livre.

B. Cinetose e distúrbios vestibulares

A escopalamina (ver Capítulo 8) e certos H_1-antagonistas de primeira geração constituem os fármacos mais efetivos disponíveis para a prevenção da cinetose. Os anti-histamínicos de maior eficiência nesse contexto são a difenidramina e a prometazina. O dimenidrinato, usado quase exclusivamente para o tratamento da cinetose, é um sal da difenidramina, com eficácia semelhante. As piperazinas (ciclizina e meclizina) também apresentam atividade significativa na prevenção da cinetose, e são menos sedativas do que a difenidramina na maioria dos pacientes. A dose é a mesma recomendada para distúrbios alérgicos (Tabela 16-2). Tanto a escopalamina como os H_1-antagonistas são mais efetivos na prevenção da cinetose quando associados a efedrina ou anfetamina.

Alega-se que os agentes anti-histamínicos efetivos na profilaxia da cinetose também são úteis na síndrome de Ménière, porém a sua eficácia neste último contexto ainda não foi estabelecida.

C. Náuseas e vômitos da gravidez

Vários agentes H_1-antagonistas foram estudados quanto a seu possível uso no tratamento do "enjoo matinal". Os derivados da piperazina foram abandonados para esse uso quando foram demonstrados efeitos teratogênicos em roedores. A doxilamina, uma etanolamina H_1-antagonista, foi usada para esse fim como componente de uma medicação vendida com receita médica que também contém piridoxina. Os possíveis efeitos teratogênicos da doxilamina foram bastante noticiados pela imprensa leiga depois de 1978, em consequência de alguns relatos de malformação fetal ocorridos após a ingestão do medicamento por gestantes. Entretanto, vários estudos prospectivos de grande porte não revelaram nenhum aumento na incidência de defeitos congênitos, justificando, portanto, a reintrodução de um produto semelhante.

Toxicidade

O amplo espectro de efeitos não anti-histamínicos dos anti-histamínicos H_1 já foi descrito. Vários desses efeitos (sedação, ação antimuscarínica) foram utilizados para fins terapêuticos, sobretudo em medicações de venda livre (ver Capítulo 63). Entretanto, esses dois efeitos constituem as ações indesejáveis mais comuns quando esses fármacos são prescritos para bloqueio dos receptores histamínicos.

Os efeitos tóxicos menos comuns decorrentes do uso sistêmico incluem excitação e convulsões em crianças, hipotensão postural e respostas alérgicas. A alergia a fármacos é relativamente comum após o uso tópico de H_1-antagonistas. Os efeitos da superdosagem sistêmica grave dos agentes mais antigos assemelham-se aos da superdosagem de atropina e são tratados da mesma maneira (ver Capítulos 8 e 58). A superdosagem de astemizol ou de terfenadina pode induzir arritmias cardíacas; os mesmos efeitos podem ser produzidos em doses normais por meio de interação com inibidores enzimáticos (ver "Interações medicamentosas"). Esses fármacos não são mais comercializados nos Estados Unidos.

Interações medicamentosas

Ocorreram arritmias ventriculares letais em diversos pacientes em uso dos primeiros agentes de segunda geração, a terfenadina ou o astemizol, em associação com cetoconazol, itraconazol ou antibióticos macrolídeos, como a eritromicina. Esses agentes antimicrobianos inibem o metabolismo de muitos fármacos pela CYP3A4 e ocasionam aumentos significativos nas concentrações sanguíneas dos anti-histamínicos. O mecanismo dessa toxicidade envolve o bloqueio dos canais de potássio (I_{Kr}) HERG no coração, que contribuem para a repolarização do potencial de ação (ver Capítulo 14). O resultado consiste em prolongamento e mudança na forma do potencial de ação, que resultam em arritmias. Tanto a terfenadina quanto o astemizol foram retirados do mercado nos Estado Unidos após o reconhecimento desses problemas. Nos países onde ainda estão disponíveis, a terfenadina e o astemizol devem ser considerados como fármacos contraindicados para pacientes em uso de cetoconazol, itraconazol ou macrolídeos, bem como para pacientes com doença hepática. O suco de pomelo (*grapefruit*) também inibe a CYP3A4, e foi constatado que produz uma elevação significativa dos níveis sanguíneos de terfenadina.

Para os H_1-antagonistas que causam sedação significativa o uso concomitante de outros fármacos que provocam depressão no SNC produz efeitos aditivos e está contraindicado para indivíduos que dirigem veículos ou que operam máquinas. De forma semelhante, os efeitos bloqueadores autônomos dos anti-histamínicos mais antigos são aditivos com aqueles dos antimuscarínicos e agentes α-bloqueadores.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_2

O desenvolvimento de antagonistas dos receptores H_2 teve como base a observação de que os H_1-antagonistas não exerciam nenhum efeito sobre a secreção de ácido no estômago induzida pela histamina. A manipulação molecular da molécula de histamina resultou em fármacos que bloqueavam a secreção de ácido e não tinham nenhum efeito agonista ou antagonista H_1. À semelhança de outros receptores histamínicos, os receptores H_2 exibem atividade constitutiva, e alguns H_2-bloqueadores são agonistas inversos.

booksmedicos.org

A alta prevalência de doença ulcerosa péptica despertou grande interesse no potencial terapêutico dos antagonistas dos receptores H_2 quando inicialmente descobertos. Embora esses agentes não sejam os mais eficazes disponíveis, a sua capacidade de reduzir a secreção gástrica de ácido com toxicidade muito baixa fez com que se tornassem extremamente populares como preparações de venda livre. Esses fármacos são discutidos com mais detalhes no Capítulo 62.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_3 E H_4

Embora, no momento atual, não se disponha de nenhum ligante seletivo de H_3 ou H_4 para uso clínico geral, existe um grande interesse no seu potencial terapêutico. Os ligantes seletivos dos receptores H_3 podem ser valiosos nos distúrbios do sono, na narcolepsia, na obesidade e em transtornos cognitivos e psiquiátricos. Foi constatado que o **tiprolisante**, um agonista inverso do receptor H_3, reduz os ciclos de sono em camundongos mutantes e em seres humanos com narcolepsia. Foi demonstrado um aumento da obesidade em camundongos nocaute para os receptores H_1 e H_3; entretanto, os agonistas inversos H_3 diminuem a ingestão de alimentos em modelos de camundongos obesos. Conforme assinalado no Capítulo 29, vários fármacos antipsicóticos atípicos exibem uma afinidade significativa pelos receptores H_3 (e provocam ganho de peso).

Em virtude da homologia observada entre os receptores H_3 e H_4, muitos ligantes H_3 também possuem afinidade pelos receptores H_4. Os bloqueadores dos receptores H_4 têm um potencial em condições inflamatórias crônicas, como a asma, nas quais os eosinófilos e os mastócitos desempenham uma função proeminente. Não se dispõe de nenhum ligante seletivo para os receptores H_4 para uso em seres humanos; todavia, além dos agentes de pesquisa listados na Tabela 16-1, muitos bloqueadores seletivos dos receptores H_1 (p. ex, difenidramina, cetirizina, loratadina) exibem alguma afinidade por esse receptor. Vários estudos realizados sugeriram que os antagonistas dos receptores H_4 podem ser úteis no controle do prurido, asma, rinite alérgica e condições dolorosas.

■ SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA)

Antes da identificação da 5-hidroxitriptamina (5-HT), sabia-se que, quando se deixa o sangue coagular, ocorre liberação de uma substância vasoconstritora (*tônica*) do coágulo para o *soro*. Essa substância foi denominada serotonina. Estudos independentes estabeleceram a existência de um estimulante do músculo liso na mucosa intestinal, que foi denominado enteramina. A síntese da 5-hidroxitriptamina, em 1951, levou à identificação da serotonina e da enteramina como o mesmo metabólito do 5-hidroxitriptofano.

A serotonina é um importante neurotransmissor, um hormônio local no intestino, um componente do processo de coagulação das plaquetas, e acredita-se que desempenha uma função na enxaqueca e em várias outras condições clínicas, inclusive na síndrome carcinoide. Essa síndrome consiste na manifestação incomum do tumor carcinoide, uma neoplasia de células enterocromafins. Em pacientes cujo tumor não é cirurgicamente ressecável, a administração de um antagonista da serotonina pode constituir um tratamento útil.

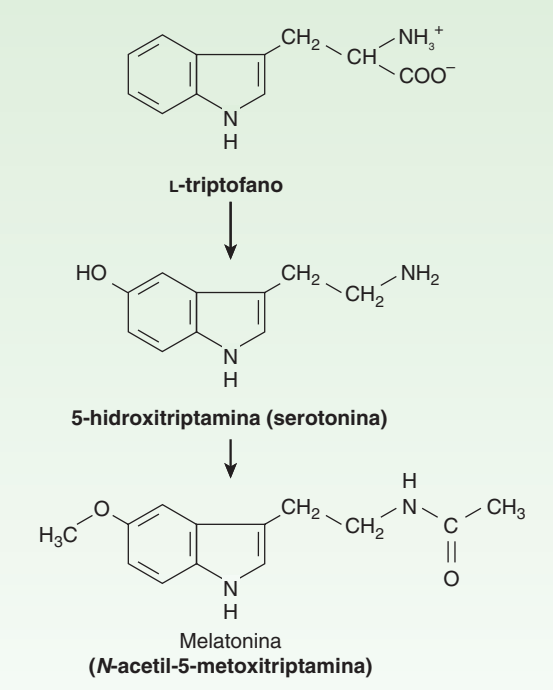


FIGURA 16-2 Síntese da serotonina e da melatonina a partir do L-triptofano.

FARMACOLOGIA BÁSICA DA SEROTONINA

Química e farmacocinética

À semelhança da histamina, a serotonina é amplamente distribuída na natureza, sendo encontrada em tecidos vegetais e animais, venenos e pelos urticantes. É sintetizada nos sistemas biológicos a partir do aminoácido L-triptofano por hidroxilação do anel indol, seguida de descarboxilação do aminoácido (Figura 16-2). A hidroxilação em C5 pela triptofano hidroxilase-1 constitui a etapa que limita a velocidade da reação, podendo ser bloqueada pela *p*-clorofenilalanina (PCPA; fenclonina) e pela *p*-cloroanfetamina. Esses agentes têm sido utilizados para reduzir a síntese de serotonina na síndrome carcinoide, porém são demasiado tóxicos para uso clínico geral.

Após a sua síntese, a amina livre é armazenada em vesículas ou rapidamente inativada, em geral por oxidação catalisada pela monoaminoxidase (MAO). Na glândula pineal, a serotonina atua como precursor da melatonina, um hormônio estimulante dos melanócitos, que exerce efeitos complexos em vários tecidos. Nos mamíferos (incluindo os seres humanos), mais de 90% da serotonina no organismo é encontrada em células enterocromafins do trato gastrintestinal. No sangue, a serotonina é encontrada nas plaquetas, capazes de concentrar a amina por meio de um mecanismo transportador ativo de serotonina (SERT), semelhante àquele encontrado na membrana das terminações nervosas serotoninérgicas. Uma vez transportada nas plaquetas ou nas terminações nervosas, a 5-HT é concentrada em vesículas por um transportador associado à vesícula (VAT), que é bloqueado pela **reserpina**. A serotonina também está presente nos núcleos da rafe do tronco encefálico, que contém corpos celulares de neurônios serotoninérgicos que sintetizam,

booksmedicos.org

armazenam e liberam a serotonina como transmissor. A reserpina pode causar depleção da serotonina armazenada, da mesma maneira que produz depleção das catecolaminas das vesículas nos nervos adrenérgicos e na medula suprarrenal (ver Capítulo 6).

Os neurônios serotoninérgicos cerebrais estão envolvidos em inúmeras funções difusas, como humor, sono, apetite e regulação da temperatura, bem como percepção da dor, regulação da pressão arterial e vômitos (ver Capítulo 21). A serotonina está claramente envolvida na depressão psiquiátrica (ver Capítulo 30) e também parece estar envolvida em condições como a ansiedade e a enxaqueca. São também encontrados neurônios serotoninérgicos no sistema nervoso entérico do trato gastrintestinal e ao redor dos vasos sanguíneos. Nos roedores (mas não nos seres humanos), a serotonina é encontrada nos mastócitos.

A função da serotonina nas células enterocromafins ainda não está totalmente elucidada. Essas células sintetizam serotonina, armazenam a amina em um complexo com ATP e outras substâncias em grânulos, e liberam a serotonina em resposta a estímulos mecânicos e neuronais. Essa serotonina interage de modo parácrino com vários receptores 5-HT diferentes no intestino (ver Capítulo 62). Parte da serotonina liberada difunde-se nos vasos sanguíneos, onde é captada e armazenada nas plaquetas.

A serotonina é metabolizada pela MAO, e o produto intermediário, o 5-hidroxindolacetaldeído, é posteriormente oxidado pela aldeído desidrogenase a ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA). Nos seres humanos que consomem uma dieta normal, a excreção de 5-HIAA fornece uma medida da síntese de serotonina. Por conseguinte, a excreção de 5-HIAA na urina de 24 horas pode ser usada como exame complementar para tumores que sintetizam quantidades excessivas de serotonina, em particular o tumor carcinoide. Alguns alimentos (p. ex., bananas) contêm grandes quantidades de serotonina ou seus precursores, de modo que a sua ingestão deve ser proibida durante os exames complementares.

Farmacodinâmica

A. Mecanismos de ação

A serotonina exerce muitas ações e, à semelhança da histamina, tem várias diferenças entre espécies, tornando difícil fazer generalizações. As ações da serotonina são mediadas por um número notavelmente grande de receptores na membrana celular. Os receptores de serotonina caracterizados até hoje estão listados na Tabela 16-3. Foram identificadas sete famílias de subtipos de receptores 5-HT (aqueles com algarismos subscritos 1 até 7), das quais seis envolvem receptores acoplados à proteína G do tipo habitual em serpentina 7-transmembrana* e um canal iônico regulado por ligante. Este último receptor (5-HT_3) é um membro da família nicotínica de proteínas dos canais de Na^+/K^+.

B. Efeitos sobre os tecidos e sistemas orgânicos

1. ***Sistema nervoso*** – A serotonina é encontrada em diversas regiões do cérebro. Sua função como neurotransmissor e sua relação com as ações de fármacos que atuam no SNC são discutidos nos Capítulos 21 e 30. A serotonina também é um precursor da melatonina na glândula pineal (Figura 16-2; ver Quadro "Farmacologia da melatonina"). A **repinotana**, um agonista 5-HT_{1A} atualmente em fase de estudos clínicos, parece ter alguma ação antinociceptiva em doses mais altas, ao mesmo tempo em que reverte a depressão respiratória induzida por opioides.

   Os receptores de 5-HT_3 no trato gastrintestinal e no centro do vômito do bulbo participam no reflexo do vômito (ver Capítulo 62). Mostram-se particularmente importantes nos vômitos causados por deflagradores químicos, como agentes quimioterápicos para o câncer. Os receptores 5-HT_{1P} e 5-HT_4 também desempenham um importante papel na função do sistema nervoso entérico.

*N. de R.T. Que atravessa sete vezes a membrana.

TABELA 16-3 Subtipos de receptores de serotonina atualmente reconhecidos (ver também Capítulo 21)

Subtipo de receptor	Distribuição	Mecanismo pós-receptor	Agonistas parcialmente seletivos	Antagonistas parcialmente seletivos
5-HT_{1A}	Núcleo da rafe, hipocampo	G_i, ↓ AMPc	8-OH-DPAT,[1] repinotana	WAY100635[1]
5-HT_{1B}	Substância negra, globo pálido, núcleos da base	G_i, ↓ AMPc	Sumatriptana, L694247[1]	
5-HT_{1D}	Cérebro	G_i, ↓ AMPc	Sumatriptana, eletriptana	
5-HT_{1E}	Córtex, putame	G_i, ↓ AMPc		
5-HT_{1F}	Córtex, hipocampo	G_i, ↓ AMPc	LY3344864[1]	
5-HT_{1P}	Sistema nervoso entérico	G_o, PEPS lento	5-hidroxindalpina	Renzaprida
5-HT_{2A}	Plaquetas, músculo liso, córtex cerebral	G_q, ↑ IP_3	α-metil-5-HT, DOI[1]	Cetanserina
5-HT_{2B}	Fundo gástrico	G_q, ↑ IP_3	α-metil-5-HT, DOI[1]	RS127445[1]
5-HT_{2C}	Plexo corióideo, hipocampo, substância negra	G_q, ↑ IP_3	α-metil-5-HT, DOI[1], lorcaserina	Mesulergina
5-HT_3	Área postrema, nervos sensitivos e entéricos	O receptor é um canal de íons Na^+/K^+	2-metil-5-HT, *m*-clorofenilbiguanida	Granissetrona, ondansetrona, outros
5-HT_4	Neurônios do SNC e mioentéricos, músculo liso	G_s, ↑ AMPc	BIMU8,[1] renzaprida, metoclopramida	GR113808[1]
$5\text{-HT}_{5A,B}$	Cérebro	↓ AMPc		
$5\text{-HT}_{6,7}$	Cérebro	G_s, ↑ AMPc		Clozapina (5-HT_7)

[1]Agentes em fase de pesquisa; para os nomes químicos, ver Alexander SPH, Mathie A, Peters JA: Guide to receptors and channels (GRAC). Br J Pharmacol 2011;164 (Suppl 1): S16-17, 116-117.

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; PEPS, potencial excitatório pós-sináptico; IP_3, trifosfato de inositol.

booksmedicos.org

Farmacologia da melatonina

A melatonina é a *N*-acetil-5-metoxitriptamina (Figura 16-2), um produto simples metoxilado e *N*-acetilado da serotonina encontrado na glândula pineal. A melatonina é produzida e liberada principalmente à noite, e, há muito tempo, suspeita-se que ela desempenha uma função nos ciclos diurnos dos animais e no comportamento de sono-vigília dos seres humanos. Foram caracterizados receptores de melatonina no SNC e em vários tecidos periféricos. No cérebro, os receptores de MT_1 e MT_2 são encontrados em membranas de neurônios no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, uma área associada – com base em experimentos de lesão – ao ritmo circadiano. O MT_1 e o MT_2 são receptores acoplados à proteína Gi que atravessam sete vezes a membrana. O resultado da ligação do receptor consiste na inibição da adenililciclase. Um terceiro receptor, MT_3, é uma enzima; a ligação a esse sítio desempenha uma função fisiológica pouco definida, possivelmente relacionada com a pressão intraocular. A ativação do receptor MT_1 resulta em sonolência, ao passo que o receptor MT_2 pode estar relacionado com a sincronização de luz-escuridão do relógio circadiano biológico. A melatonina também foi implicada no metabolismo energético e na obesidade, e a administração do agente reduz o peso corporal em certos modelos animais. Entretanto, sua função nesses processos não está bem elucidada, e não há evidências de que a melatonina em si tenha qualquer valor no tratamento da obesidade em seres humanos. Outros estudos sugerem que a substância possui efeitos antiapoptóticos em modelos experimentais. As pesquisas recentes implicaram os receptores de melatonina em transtornos depressivos.

A **melatonina** é promovida comercialmente como sonífero pela indústria de suplementos alimentares (ver Capítulo 64). Existe uma extensa literatura que sustenta o seu uso para melhora da dessincronose (*jet lag*). É administrada em doses orais de 0,5 a 5 mg, habitualmente no horário de dormir do destino da viagem. A **ramelteona** é um agonista seletivo dos receptores MT_1 e MT_2, aprovado para o tratamento clínico da insônia. Esse fármaco não apresenta tendência à adição (não é uma substância controlada) e parece ser bem mais eficaz do que a melatonina (porém menos eficaz do que os benzodiazepínicos) como hipnótico. A ramelteona é metabolizada por enzimas P450 e não deve ser administrada a indivíduos em uso de inibidores da CYP1A2. Apresenta meia-vida de 1 a 3 horas e tem um metabólito ativo com meia-vida de até 5 horas. A ramelteona pode aumentar os níveis de prolactina. A **tasimelteona** é um agonista mais recente do MT_1 e MT_2, que foi aprovada para o transtorno de sono-vigília sem padrão de 24 horas. A **agomelatina**, um agonista MT_1 e MT_2 e um antagonista do receptor $5\text{-}HT_{2C}$, foi aprovada na Europa para uso no transtorno depressivo maior.

À semelhança da histamina, a serotonina é um potente estimulante das terminações nervosas sensitivas para dor e prurido, e é responsável por alguns dos sintomas causados por picadas de insetos e contato com vegetais urticantes. Além disso, a serotonina é um poderoso ativador das terminações quimiossensíveis localizadas no leito vascular coronariano. A ativação dos receptores de $5\text{-}HT_3$ nessas terminações nervosas vagais aferentes está associada ao **reflexo quimiorreceptor** (também conhecido como reflexo de Bezold-Jarisch). A resposta reflexa consiste em bradicardia acentuada e hipotensão, e a sua função fisiológica permanece incerta. A bradicardia é mediada por descarga vagal ao coração e pode ser bloqueada pela atropina. A hipotensão resulta da diminuição do débito cardíaco em consequência da bradicardia. Vários outros fármacos podem ativar o reflexo quimiorreceptor, incluindo agonistas dos receptores colinérgicos nicotínicos e alguns glicosídeos cardíacos, como ouabaína.

Embora não sejam encontrados neurônios serotoninérgicos abaixo do local de lesão da medula espinal no adulto, a atividade constitutiva dos receptores 5-HT pode desempenhar uma função após esse tipo de lesão – a administração de bloqueadores $5\text{-}HT_2$ parece reduzir o espasmo da musculatura esquelética depois desse tipo de lesão.

2. ***Sistema respiratório*** – A serotonina exerce um pequeno efeito estimulante direto sobre o músculo liso bronquiolar nos seres humanos normais, provavelmente por meio dos receptores $5\text{-}HT_{2A}$. Além disso, parece facilitar a liberação de acetilcolina das terminações nervosas vagais brônquicas. Em pacientes com síndrome carcinoide, ocorrem episódios de broncoconstrição em resposta a níveis elevados da amina ou de peptídeos liberados do tumor. A serotonina também pode causar hiperventilação em consequência do reflexo quimiorreceptor ou da estimulação das terminações nervosas sensitivas brônquicas.
3. ***Sistema cardiovascular*** – A serotonina causa diretamente a contração do músculo liso vascular, sobretudo por meio dos receptores $5\text{-}HT_2$. Nos seres humanos, a serotonina é um poderoso vasoconstritor, exceto no músculo esquelético e no coração, onde dilata os vasos sanguíneos.

Pelo menos parte dessa vasodilatação induzida pela 5-HT exige a presença de células endoteliais vasculares. Quando ocorre lesão do endotélio, os vasos coronarianos sofrem constrição pela 5-HT. Conforme assinalado anteriormente, a serotonina também pode provocar bradicardia reflexa por meio da ativação dos receptores $5\text{-}HT_3$ nas terminações nervosas quimiorreceptoras. Com frequência, observa-se uma resposta trifásica da pressão arterial após a injeção de serotonina em animais de laboratório. A princípio, verifica-se uma redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial causada pela resposta quimiorreceptora. Depois desse declínio, a pressão arterial aumenta em consequência da vasoconstrição. A terceira fase consiste novamente em uma redução da pressão arterial, atribuída à vasodilatação nos vasos que irrigam o músculo esquelético. Por outro lado, os vasos pulmonares e renais parecem ser muito sensíveis à ação vasoconstritora da serotonina.

Estudos em camundongos nocaute sugerem que a 5-HT, por meio de sua ação sobre os receptores $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$ e $5\text{-}HT_4$, é necessária para o desenvolvimento cardíaco normal do feto. Por outro lado, a exposição crônica de adultos a agonistas $5\text{-}HT_{2B}$ está associada a valvopatia, e camundongos adultos que carecem do gene do receptor $5\text{-}HT_{2B}$ são protegidos da hipertrofia cardíaca. Os estudos preliminares sugerem que os antagonistas $5\text{-}HT_{2B}$ são capazes de impedir o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em modelos animais.

A serotonina também causa constrição das veias, e a venoconstrição com consequente aumento do enchimento capilar parece responsável pelo rubor observado após a

booksmedicos.org

Síndrome serotoninérgica e síndromes semelhantes

O excesso de serotonina sináptica provoca uma síndrome grave e potencialmente fatal, diagnosticada com base em uma história de administração de fármaco serotoninérgico nas últimas semanas e nos achados físicos. Compartilha algumas características com a síndrome neuroléptica maligna (SNM) e com a hipertermia maligna (HM), porém tanto a sua fisiopatologia como o seu tratamento são muito diferentes (Tabela 16-4).

Conforme sugerido pelos fármacos que a precipitam, a síndrome serotoninérgica ocorre quando a superdosagem de um único fármaco ou o uso concomitante de vários fármacos resultam em atividade serotoninérgica excessiva no SNC. É previsível e não idiossincrática, porém as formas mais leves podem ser facilmente diagnosticadas de modo incorreto. Em modelos de animais de laboratório, muitos dos sinais da síndrome podem ser revertidos pela administração de antagonistas 5-HT_2; entretanto, talvez estejam envolvidos outros receptores 5-HT. O dantroleno não tem nenhum valor, ao contrário do tratamento da HM.

A SNM é mais idiossincrásica do que previsível e parece estar associada a uma hipersensibilidade aos efeitos indutores de parkinsonismo dos antipsicóticos D_2-bloqueadores em certos indivíduos. A HM está associada a um defeito genético no canal de cálcio RyR1 do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético, que permite a liberação descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático quando são administrados fármacos precipitantes (ver Capítulo 27).

administração de serotonina ou liberação de um tumor carcinoide. A serotonina exerce pequenos efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos diretos sobre o coração, que provavelmente não têm nenhum significado clínico. Entretanto, a elevação prolongada do nível sanguíneo de serotonina (que ocorre na síndrome carcinoide) está associada a alterações patológicas no endocárdio (fibroplasia subendocárdica), que podem resultar em disfunção valvar ou elétrica.

A serotonina provoca agregação das plaquetas sanguíneas ao ativar os receptores 5-HT_2. Essa resposta, em contraste com a agregação induzida durante a formação normal do coágulo, não é acompanhada da liberação da serotonina armazenada nas plaquetas. A função fisiológica desse efeito ainda não foi esclarecida.

4. ***Trato gastrintestinal*** — A serotonina é um potente estimulador do músculo liso gastrintestinal, aumentando o tônus e facilitando a peristalse. Essa ação é causada pela ação direta da serotonina sobre os receptores de 5-HT_2 nos músculos lisos, além de uma ação estimulante sobre as células ganglionares localizadas no sistema nervoso entérico (ver Capítulo 6). Os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_7 também podem estar envolvidos. A ativação dos receptores 5-HT_4 no sistema nervoso entérico provoca aumento da liberação de acetilcolina e, portanto, medeia um efeito potencializador da motilidade ou "procinético" dos agonistas seletivos da serotonina, como a cisaprida. Esses agentes mostram-se úteis em vários distúrbios gastrintestinais (ver Capítulo 62). A produção excessiva de serotonina (e outras substâncias) no tumor carcinoide está associada à ocorrência de diarreia intensa. A serotonina exerce pouco efeito sobre as secreções gastrintestinais, e os efeitos são, em geral, inibitórios.
5. ***Músculo esquelético e olho*** – Existem receptores de 5-HT_2 nas membranas do músculo esquelético, porém a sua função fisiológica não está elucidada. Conforme discutido no Quadro, a **síndrome serotoninérgica** está associada a contrações do músculo esquelético e é precipitada quando se administram inibidores da MAO com agonistas da serotonina, particularmente antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS; ver Capítulo 30). Embora a hipertermia da síndrome serotoninérgica seja a consequência da contração muscular excessiva, essa síndrome é provavelmente causada por um efeito desses fármacos sobre o SNC (Tabela 16-4 e Quadro "Síndrome serotoninérgica e síndromes semelhantes").

   Estudos de glaucoma em modelos animais indicam que os agonistas 5-HT_{2A} reduzem a pressão intraocular. Essa ação pode ser bloqueada pela cetanserina e por antagonistas 5-HT_2 semelhantes.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DA SEROTONINA

Agonistas da serotonina

A serotonina não tem nenhuma aplicação clínica como fármaco. Entretanto, diversos agonistas seletivos de subtipos de

TABELA 16-4 Características da síndrome serotoninérgica e de outras síndromes hipertérmicas

Síndrome	Fármacos precipitantes	Apresentação clínica	Terapia[1]
Síndrome serotoninérgica	ISRS, antidepressivos de segunda geração, IMAO, linezolida, tramadol, petidina, fentanila, ondansetrona, sumatriptana, MDMA, LSD, erva-de-são-joão, ginseng	Hipertensão, hiper-reflexia, tremor, clônus, hipertermia, sons intestinais hiperativos, diarreia, midríase, agitação, coma; início em horas	**Sedação (benzodiazepínicos), paralisia, intubação e ventilação**; considerar o bloqueio 5-HT_2 com ciproeptadina ou clorpromazina
Síndrome neuroléptica maligna	Antipsicóticos bloqueadores D_2	Parkinsonismo agudo grave; hipertensão, hipertermia, sons intestinais normais ou reduzidos; início em 1-3 dias	**Difenidramina** (parenteral), resfriamento se a temperatura estiver muito alta, sedação com benzodiazepínicos
Hipertermia maligna	Anestésicos voláteis, suxametônio	Hipertermia, rigidez muscular, hipertensão, taquicardia; início em minutos	**Dantroleno**, resfriamento

[1]Os fármacos precipitantes devem ser imediatamente interrompidos. A terapia de primeira linha está em negrito.
IMAO, inibidores da monoaminoxidase; MDMA, metilenodioxi-metanfetamina (*ecstasy*); ISRS, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

booksmedicos.org

Tratamento da obesidade

Diz-se que grande parte do mundo está passando por uma "epidemia de obesidade." Essa declaração baseia-se em estatísticas que mostram que, nos Estados Unidos e em muitos outros países desenvolvidos, 30 a 40% da população está acima do peso ideal, e que o excesso de peso (particularmente a gordura abdominal) está frequentemente associado à **síndrome metabólica** e a um risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes. Como o comportamento alimentar é uma expressão de processos endócrinos, neurofisiológicos e psicológicos, a prevenção e o tratamento da obesidade são complexos. Há considerável interesse científico e financeiro no desenvolvimento de fármacos para o tratamento dessa condição.

Embora a obesidade possa ser definida como um excesso de tecido adiposo, ela atualmente é quantificada pelo índice de massa corporal (IMC), calculado da seguinte maneira: IMC = peso (em quilogramas)/altura^2 (em metros). Usando essa medida, o IMC normal é definido por uma faixa de 18,5 a 24,9; o sobrepeso, por um IMC de 25 a 29,9; a obesidade, por 30 a 39,9; e a obesidade mórbida (isto é, com risco muito alto), por um IMC de ≥ 40. Alguns indivíduos com musculatura muito desenvolvida podem apresentar um IMC acima de 25, sem qualquer excesso de gordura; entretanto, a escala do IMC correlaciona-se, em geral, com o grau de obesidade e risco. Um segundo sistema de medida, que pode ser um preditor até mesmo melhor de risco cardiovascular, é a razão entre a circunferência da cintura e a altura; o risco é menor se essa razão for inferior a 0,5.

Embora a causa da obesidade possa ter sua definição simplificada como um aporte energético (calorias dietéticas) maior do que o gasto energético (metabolismo em repouso mais exercício físico), a fisiologia do controle do peso é, na realidade, extremamente complexa, e a fisiopatologia da obesidade ainda está pouco elucidada. Muitos hormônios e mecanismos neuronais regulam o consumo (apetite, saciedade), o processamento (absorção, conversão em gordura, glicogênio, etc.) e o gasto energético (termogênese, trabalho muscular). A existência de um grande número de hormônios (Tabela e16-4*) que reduzem o apetite aparentemente parece propiciar muitos alvos para a terapia farmacológica de redução do peso; entretanto, apesar das pesquisas intensivas, nenhuma terapia farmacológica disponível conseguiu manter uma perda de mais de 10% durante um ano. Além disso, os aspectos sociais e psicológicos da alimentação constituem influências poderosas que são independentes ou apenas parcialmente dependentes dos mecanismos fisiológicos de controle. Em contrapartida, a cirurgia bariátrica (de redução do peso) produz facilmente uma perda duradoura de peso de 10 a 40%. Além disso, a cirurgia que transpõe o estômago e a parte superior do intestino delgado (mas não uma banda gástrica restritiva simples) reverte rapidamente alguns aspectos da síndrome metabólica, até mesmo antes da ocorrência de uma perda significativa de peso. Entretanto, até mesmo uma perda de peso de 5 a 10% está associada a uma redução da pressão arterial e melhora do controle glicêmico. A flora gastrintestinal também influencia a eficiência metabólica, e pesquisas em camundongos sugerem que a alteração da flora pode levar a ganho ou perda de peso.

Há cerca de 15 anos, os supressores do apetite mais populares e mais bem-sucedidos eram agonistas dos receptores 5HT$_2$ não seletivos: a fenfluramina e a dexfenfluramina. Em associação com a fentermina, eram moderadamente efetivas. Todavia, foi constatado que esses agonistas 5-HT$_2$ causam hipertensão pulmonar e defeitos nas valvas cardíacas, e eles foram retirados do mercado.

Fármacos mais antigos ainda disponíveis nos Estados Unidos e em alguns outros países incluem a fenilpropanolamina, a benzfetamina, a anfetamina, a metanfetamina, a fentermina, a dietilpropiona, mazindol e a fendimetrazina. Todos esses fármacos simulam a anfetamina e são supressores do apetite no SNC; em geral, são apenas úteis nas primeiras semanas de terapia. Sua toxicidade é significativa e inclui hipertensão (com risco de hemorragia cerebral) e tendência à adição.

O **orlistate** e a **lorcaserina** são os únicos fármacos não anfetamínicos atualmente aprovados nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade. Além disso, foi recentemente aprovado um agente que combina a **fentermina** e o **topiramato**. Esses fármacos foram intensamente estudados, e suas propriedades estão relacionadas na Tabela e16-5*. Ensaios clínicos e relatos de fase 4 sugerem que todos os três agentes são modestamente efetivos para a duração da terapia (até um ano) e provavelmente mais seguros do que os fármacos que simulam a anfetamina. Todavia, eles não produzem uma perda de peso de mais de 5 a 10%. Uma combinação de naltrexona e bupropiona acabou de ser aprovada e também parece ser efetiva. A **sibutramina** e o **rimonabanto** foram comercializados durante vários anos, porém foram retirados do mercado, devido a evidências crescentes de toxicidade cardiovascular.

Devido à baixa eficácia e à toxicidade dos fármacos disponíveis, as pesquisas continuam intensivamente. (Alguns fármacos aprovados para outras indicações, mas que reduzem o apetite, e possíveis fármacos futuros para perda de peso estão relacionados na Tabela e16-5*) Devido à redundância dos mecanismos fisiológicos para o controle do peso corporal, é provável que seja necessária uma polifarmácia direcionada para múltiplas vias para obter sucesso.

*Para visualizar a tabela, acesse nosso *site* em loja.grupoa.com.br, encontre a página do livro por meio do campo de busca e clique no *link* Conteúdo Online.

receptores demonstraram ser valiosos. A **buspirona,** um agonista 5-HT$_{1A}$, recebeu atenção como ansiolítico não benzodiazepínico efetivo (ver Capítulo 22). A supressão do apetite parece estar associada a uma ação agonista nos receptores 5-HT$_{2C}$ presentes no SNC, e a **dexfenfluramina,** um agonista 5-HT seletivo, foi amplamente usada como supressor do apetite, porém foi retirada do mercado, devido à ocorrência de valvopatia cardíaca. A **lorcaserina,** outro agonista 5-HT$_{2C}$, foi recentemente aprovada pela FDA para uso como medicação para perda de peso (ver Quadro "Tratamento da obesidade").

Agonistas 5-HT$_{1D/1B}$ e enxaqueca

Os agonistas 5-HT$_{1D/1B}$ (**triptanas,** p.ex., **sumatriptana**) são usados quase exclusivamente para o tratamento da enxaqueca. A enxaqueca, em sua forma "clássica", caracteriza-se por uma aura de duração variável, que pode consistir em náuseas,

booksmedicos.org

TABELA 16-5 Novos fármacos antiobesidade e seus efeitos

	Orlistate	Lorcaserina	Fentermina + topiramato
Órgão-alvo	Intestino	SNC	SNC
Molécula-alvo	Lipase GI	Receptor 5-HT_{2C}	Semelhantes à anfetamina (fentermina); desconhecida (topiramato)
Mecanismo de ação	Reduz a absorção de gorduras, visto que os triglicerídeos não são clivados	Reduz o apetite	Reduz o apetite
Toxicidade	GI: flatulência, esteatorreia, incontinência fecal	Cefaleia; tumorigênese em ratos	Boca seca, parestesias, constipação intestinal, infecção das vias respiratórias superiores
Dose	60-120 mg, 3 ×/dia	10-20 mg ao dia	3,75-15 mg/23-92 mg ao dia (fentermina/topiramato)
Disponibilidade	De venda livre	Prescrição	Prescrição

vômitos, escotomas visuais ou até mesmo hemianopsia e anormalidades da fala; a aura é seguida de cefaleia unilateral latejante intensa, de poucas horas a 1 a 2 dias de duração. A enxaqueca "comum" carece da fase de aura, porém a cefaleia é semelhante. Depois de um século de intensos estudos, a fisiopatologia da enxaqueca ainda está pouca elucidada. Embora o padrão de sintomas e a duração do pródromo e da cefaleia variem bastante entre pacientes, a intensidade da cefaleia na enxaqueca justifica uma terapia vigorosa na maioria dos casos.

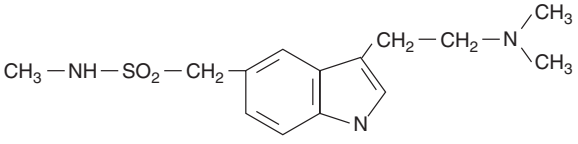
A enxaqueca envolve a distribuição do nervo trigêmeo para as artérias intracranianas (e, possivelmente, extracranianas). Esses nervos liberam neurotransmissores peptídicos, em particular o **peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** (CGRP; ver Capítulo 17), um vasodilatador extremamente poderoso. A substância P e a neurocinina A também podem estar envolvidas. O extravasamento de plasma ou de proteínas plasmáticas no espaço perivascular parece constituir uma característica comum de modelos de enxaqueca em animais e é identificado em amostras de biópsia de pacientes com enxaqueca. Esse efeito, provavelmente reflete a ação dos neuropeptídeos sobre os vasos. O estiramento mecânico provocado por esse edema perivascular pode constituir a causa imediata da ativação das terminações nervosas de dor na dura-máter. O início da cefaleia algumas vezes está associado ao aumento pronunciado na amplitude das pulsações da artéria temporal, e o alívio da dor pela administração de terapia efetiva algumas vezes é acompanhado de diminuição das pulsações arteriais.

O mecanismo de ação dos fármacos usados na enxaqueca não está bem elucidado, em parte porque inclui uma ampla variedade de grupos e ações de fármacos. Além das triptanas, incluem os alcaloides do esporão do centeio (*ergot*), analgésicos anti-inflamatórios não esteroides, bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos e ISRS e vários agentes anticonvulsivantes. Além disso, alguns desses grupos farmacológicos são apenas efetivos para profilaxia, e não para o episódio agudo.

Foram propostas duas hipóteses principais para explicar as ações desses fármacos. Na primeira, as triptanas, os alcaloides do esporão do centeio e os antidepressivos podem ativar os receptores 5-$HT_{1D/1B}$ nas terminações pré-sinápticas do nervo trigêmeo, inibindo a liberação de peptídeos vasodilatadores, ao passo que os agentes anticonvulsivantes podem suprimir a descarga excessiva dessas terminações nervosas. Na segunda hipótese, as ações vasoconstritoras dos agonistas 5-HT diretos (triptanas e alcaloides do esporão do centeio) podem impedir a vasodilatação e o estiramento das terminações de dor. É possível que ambos os mecanismos contribuam no caso de alguns fármacos.

A sumatriptana e seus congêneres constituem, no momento, a terapia de primeira linha para ataques agudos de enxaqueca na maioria dos pacientes (Figura 16-3). Entretanto, não devem ser usados em pacientes com risco de doença arterial coronariana. Os analgésicos anti-inflamatórios, como o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno, mostram-se úteis no controle da dor da enxaqueca. Raramente, os opioides parenterais são necessários nos casos refratários. Para pacientes com náuseas e vômitos intensos, a metoclopramida por via parenteral é útil.

A sumatriptana e outras triptanas são agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B}; a semelhança da estrutura das triptanas com a do núcleo da 5-HT pode ser observada na estrutura mostrada adiante. Esses tipos de receptores são encontrados em vasos cerebrais e meníngeos e medeiam a vasoconstrição. São também encontrados em neurônios e provavelmente atuam como receptores inibitórios pré-sinápticos.



Sumatriptana

As eficácias de todas as triptanas agonistas 5-HT_1 na enxaqueca são iguais entre si e equivalentes ou superiores àquelas de

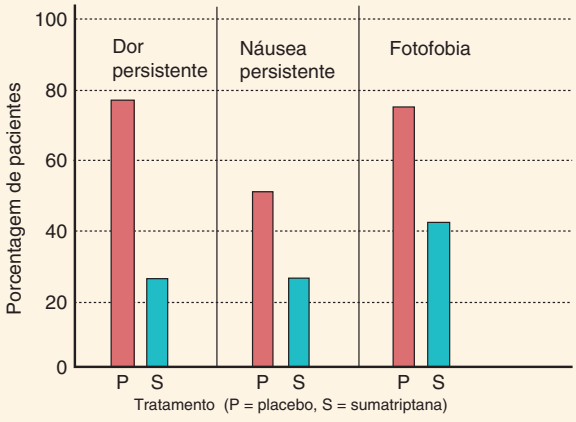


FIGURA 16-3 Efeitos da sumatriptana (734 pacientes) ou do placebo (370 pacientes) sobre os sintomas da enxaqueca aguda, 60 minutos após a injeção de 6 mg por via subcutânea. Todas as diferenças entre o placebo e a sumatriptana foram estatisticamente significativas. (Dados de Cady RK et al: Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. JAMA 1991;265:2831.)

booksmedicos.org

TABELA 16-6 Farmacocinética das triptanas

Fármaco	Via de administração	Tempo de início (h)	Dose única (mg)	Dose diária máxima (mg)	Meia-vida (h)
Almotriptana	Oral	2,6	6,25-12,5	25	3,3
Eletriptana	Oral	2	20-40	80	4
Frovatriptana	Oral	3	2,5	7,5	27
Naratriptana	Oral	2	1-2,5	5	5,5
Rizatriptana	Oral	1-2,5	5-10	30	2
Sumatriptana	Oral, nasal, subcutânea, retal	1,5 (0,2 para a via SC)	25-100 (VO), 20 nasal, 6 SC, 25 retal	200	2
Zolmitriptana	Oral, nasal	1,5-3	2,5-5	10	2,8

outros tratamentos farmacológicos agudos, como alcaloides do esporão do centeio por vias parenteral, oral e retal. A farmacocinética das triptanas difere significativamente e é apresentada na Tabela 16-6. Os efeitos colaterais são, em sua maioria, leves, e incluem alterações sensoriais (formigamento, calor, etc.), tontura, fraqueza muscular, dor cervical e, no caso da sumatriptana parenteral, reações no local da injeção. Ocorre desconforto torácico em 1 a 5% dos pacientes, e já foi relatada a ocorrência de dor torácica, provavelmente devido à capacidade desses fármacos de causar vasospasmo coronariano. Por conseguinte, estão contraindicados para pacientes com doença arterial coronariana, bem como para aqueles que apresentam angina. Além disso, o efeito (em particular no caso de almotriptana, sumatriptana, rimatriptana e zolmitriptana, Tabela 16-6) com frequência dura menos do que a cefaleia. Em consequência, talvez sejam necessárias várias doses durante uma crise de enxaqueca prolongada, porém seus efeitos colaterais limitam a dose diária máxima segura. A naratriptana e a eletriptana estão contraindicadas para pacientes com comprometimento hepático ou renal grave ou com síndromes vasculares periféricas; a frovatriptana, para pacientes com doença vascular periférica, e a zolmitriptana, para pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. As triptanas de marca comercial são muito caras; por conseguinte, deve-se usar a sumatriptana genérica, sempre que possível.

O **propranolol**, a **amitriptilina** e alguns bloqueadores dos canais de cálcio demonstraram efetividade na profilaxia da enxaqueca em alguns pacientes. Esses fármacos não têm valor no tratamento da enxaqueca aguda. Foi também constatado que os anticonvulsivantes, **ácido valproico** e **topiramato** (ver Capítulo 24), apresentam alguma eficácia profilática na enxaqueca. Em estudos clínicos realizados, foi relatado que a **flunarizina**, um bloqueador dos canais de cálcio usado na Europa, reduz efetivamente a gravidade da crise aguda e impede a ocorrência de recidiva. O **verapamil** parece ter eficácia modesta como profilaxia contra a enxaqueca.

Outros agonistas da serotonina de uso clínico

A **cisaprida**, um agonista 5-HT_4, era usada no tratamento do refluxo gastresofágico e distúrbios da motilidade. Em virtude de toxicidade, está disponível apenas para uso compassivo nos Estados Unidos. O **tegaserode**, um agonista parcial 5-HT_4, é usado no tratamento da síndrome do intestino irritável com constipação intestinal. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 62.

Os compostos como a **fluoxetina** e outros ISRS, que modulam a transmissão serotoninérgica ao bloquearem a recaptação do transmissor, estão entre os fármacos mais prescritos no tratamento da depressão e transtornos semelhantes. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 30.

ANTAGONISTAS DA SEROTONINA

As ações da serotonina, como as da histamina, podem ser antagonizadas de diversas maneiras. Esse antagonismo é claramente desejável nos raros pacientes portadores de tumor carcinoide e também pode ser valioso em algumas outras condições.

Conforme assinalado anteriormente, a síntese de serotonina pode ser inibida pela *p*-clorofenilalanina e *p*-cloroanfetamina. Todavia, esses agentes são demasiado tóxicos para uso geral. O armazenamento da serotonina pode ser inibido pelo uso de reserpina, porém os efeitos simpaticolíticos desse fármaco (ver Capítulo 11) e os níveis elevados de serotonina circulante que resultam da liberação impedem o seu uso nos tumores carcinoides. Por conseguinte, o bloqueio dos receptores constitui a principal abordagem terapêutica para condições de excesso de serotonina.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Uma ampla variedade de fármacos com ações em outros receptores (p. ex. receptores α-adrenérgicos, receptores histamínicos H_1) também exerce efeitos bloqueadores dos receptores de serotonina. A **fenoxibenzamina** (ver Capítulo 10) apresenta uma ação bloqueadora de longa duração nos receptores 5-HT_2. Além disso, os alcaloides do esporão do centeio, discutidos na última parte deste capítulo, são agonistas parciais dos receptores de serotonina.

A **ciproeptadina** assemelha-se aos agentes anti-histamínicos fenotiazínicos na sua estrutura química e exerce potentes ações bloqueadoras dos receptores H_1, bem como bloqueadoras de 5-HT_2. As ações da ciproeptadina são previsíveis com base na sua afinidade pelos receptores histamínicos H_1 e receptores de 5-HT. Esse fármaco impede os efeitos de ambas as aminas sobre o músculo liso, mas não tem qualquer efeito sobre a secreção gástrica estimulada pela histamina. Possui também efeitos antimuscarínicos significativos e causa sedação.

As principais aplicações clínicas da ciproeptadina consistem no tratamento das manifestações do tumor carcinoide nos músculos lisos e na urticária induzida pelo frio. A dose habitual para adultos é de 12 a 16 mg/dia, em três ou quatro doses fracionadas. Tem algum valor na síndrome serotoninérgica; todavia, como está disponível apenas em comprimidos, a ciproeptadina deve ser triturada e administrada por sonda gástrica em pacientes inconscientes. O fármaco também parece reduzir os espasmos musculares após lesão da medula espinal, em que a atividade constitutiva dos receptores de 5-HT_{2C} está associada a aumentos nas correntes de Ca^{2+}, resultando em espasmos.

booksmedicos.org

Envenenamento pelo esporão do centeio: não apenas uma doença antiga

Conforme assinalado, sabe-se que, na Antiguidade e durante toda a Idade Média, ocorreram epidemias de ergotismo ou envenenamento por cereais contaminados pelo esporão do centeio (*ergot*). É fácil imaginar o caos social que poderia surgir se ocorressem simultaneamente dores ardentes, gangrena, alucinações, convulsões e abortos em toda uma comunidade, em que todas as pessoas ou a maioria acreditavam em bruxaria, possessão demoníaca e imposição de castigos sobrenaturais aos seres humanos pelas suas maldades cometidas. Felizmente, essas crenças são raras hoje. Todavia, o ergotismo não desapareceu. Uma demonstração mais convincente do ergotismo ocorreu na pequena aldeia francesa de Pont-Saint-Esprit, em 1951. Foi descrita no British Medical Journal, em 1951 (Gabbai et al., 1951), e, posteriormente, em uma narrativa na forma de livro (Fuller, 1968). Várias centenas de indivíduos apresentaram sintomas de alucinações, convulsões e isquemia – e vários deles morreram – após comerem pão feito com farinha contaminada. Mais recentemente, ocorreram eventos semelhantes quando a pobreza, a fome ou a incompetência levaram ao consumo de cereais contaminados. A toxicidade do esporão do centeio causada por automedicação excessiva com preparações farmacêuticas que o utilizam continua sendo ocasionalmente relatada.

Evidências não científicas sugerem que tem alguma eficácia como estimulante do apetite no câncer, porém ensaios clínicos controlados forneceram resultados não muito claros.

A **cetanserina** bloqueia os receptores 5-HT_2 no músculo liso e em outros tecidos e tem pouca ou nenhuma atividade antagonista nos outros receptores 5-HT ou H_1. Todavia, esse fármaco bloqueia bastante os receptores α_1-adrenérgicos vasculares. A cetanserina bloqueia os receptores 5-HT_2 presentes nas plaquetas e antagoniza a agregação plaquetária promovida pela serotonina. O mecanismo envolvido na ação hipotensora da cetanserina provavelmente envolve mais o bloqueio dos receptores α_1-adrenérgicos do que o dos receptores 5-HT_2. A cetanserina está disponível na Europa para tratamento da hipertensão e das condições vasospásticas, porém não foi aprovada nos Estados Unidos. A **ritanserina**, outro antagonista 5-HT_2, tem pouca ou nenhuma ação α-bloqueadora. Há relato de que esse fármaco altera o tempo de sangramento e reduz a formação de tromboxano, presumivelmente ao alterar a função plaquetária.

A **ondansetrona** é o protótipo dos antagonistas 5-HT_3. Esse fármaco e seus análogos são muito importantes na prevenção das náuseas e dos vômitos associados à cirurgia e quimioterapia do câncer. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 62.

Tendo em vista os diversos efeitos atribuídos à serotonina e considerando a natureza heterogênea dos receptores 5-HT, outros antagonistas seletivos da 5-HT poderão demonstrar utilidade clínica.

■ ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO (*ERGOT*)

Os alcaloides do esporão do centeio são produzidos por *Claviceps purpurea,* um fungo que infecta gramíneas e cereais — particularmente o centeio — em condições úmidas de crescimento ou de armazenamento. Esse fungo sintetiza histamina, acetilcolina, tiramina e outros produtos biologicamente ativos, além de diversos alcaloides singulares do esporão do centeio. Esses alcaloides afetam os receptores α-adrenérgicos, os receptores dopamínicos, os receptores de 5-HT e, talvez, outros tipos de receptores. Alcaloides semelhantes são produzidos por fungos que parasitam várias outras plantas semelhantes a gramíneas.

A ingestão acidental de alcaloides do esporão do centeio em cereais contaminados pode remontar a mais de 2 mil anos, em descrições de epidemias de envenenamento por esporão do centeio (**ergotismo**). Os efeitos mais drásticos do envenenamento consistem em demência com alucinações vivas, vasospasmo prolongado, que pode resultar em gangrena, e estimulação do músculo liso uterino, que, em caso de gravidez, pode levar ao aborto. Na Idade Média, o envenenamento pelo esporão do centeio foi denominado **fogo de Santo Antônio**, em homenagem ao santo cuja ajuda se procurava para aliviar a dor em queimação da isquemia vasospástica. Epidemias esporádicas foram identificadas até a modernidade (ver Quadro "Envenenamento pelo esporão do centeio: não apenas uma doença antiga"), exigindo uma vigilância contínua de todos os cereais usados como alimento. O envenenamento de animais que pastam é comum em muitas regiões, visto que os fungos podem crescer nas pastagens.

Além dos efeitos assinalados anteriormente, os alcaloides do esporão do centeio produzem uma variedade de outros efeitos periféricos e no sistema nervoso central. A análise detalhada de sua estrutura e atividade e a realização de modificações semissintéticas apropriadas levaram ao desenvolvimento de grande número de fármacos de interesse experimental e clínico.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO

Química e farmacocinética

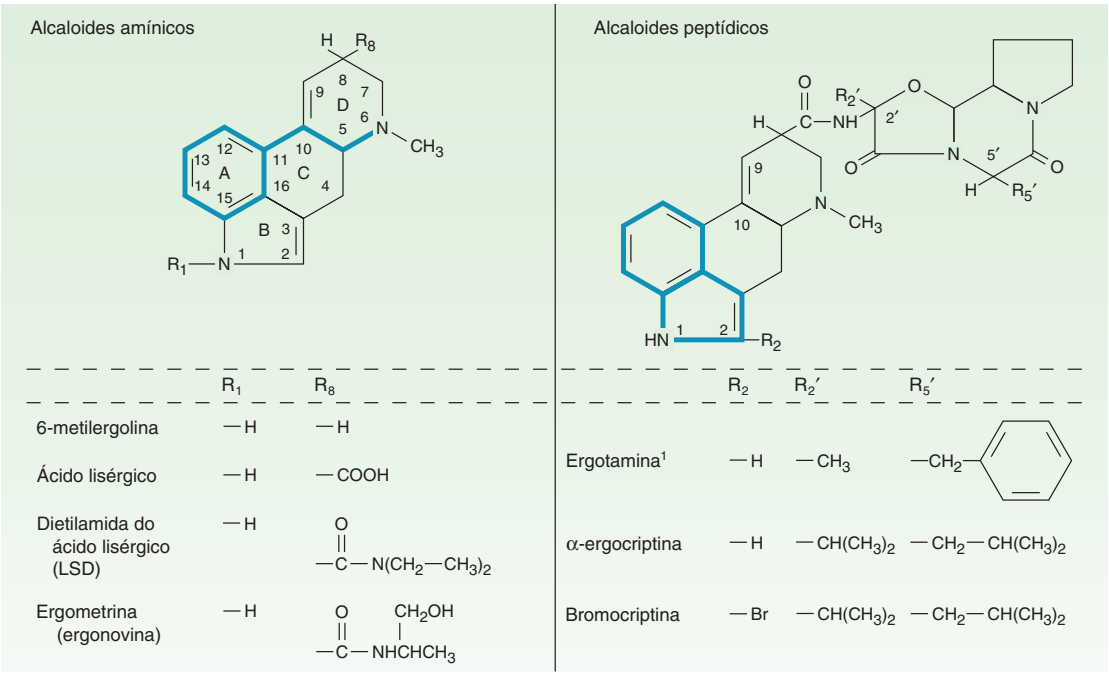
Podem ser identificadas duas grandes famílias de compostos que incorporam o núcleo tetracíclico **ergolina**: os alcaloides amínicos e os alcaloides peptídicos (Tabela 16-7). Em ambos os grupos, são encontradas substâncias de importância terapêutica e toxicológica.

Os alcaloides do esporão do centeio sofrem absorção variável a partir do trato gastrintestinal. A dose oral de ergotamina é cerca de 10 vezes maior do que a dose intramuscular, porém a velocidade de absorção e os níveis sanguíneos máximos após administração oral podem ser melhorados pela sua administração com cafeína (ver adiante). Os alcaloides amínicos também são absorvidos pelo reto e pela cavidade bucal, bem como após administração por inalação de aerossol. A absorção após injeção intramuscular é lenta, porém confiável. Os análogos semissintéticos, como a bromocriptina e a carbegolina, são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal.

Os alcaloides do esporão do centeio são extensamente metabolizados no corpo. Os principais metabólitos são hidroxilados no anel A, ao passo que os alcaloides peptídicos também são modificados no seu componente peptídico.

booksmedicos.org

TABELA 16-7 Principais derivados da ergolina (alcaloides do esporão do centeio)



	R_1	R_8
6-metilergolina	—H	—H
Ácido lisérgico	—H	—COOH
Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)	—H	—C(=O)—N(CH_2—CH_3)$_2$
Ergometrina (ergonovina)	—H	—C(=O)—NHCH(CH_2OH)CH_3

	R_2	R_2'	R_5'
Ergotamina[1]	—H	—CH_3	—CH_2—(C$_6$H$_5$)
α-ergocriptina	—H	—$CH(CH_3)_2$	—CH_2—$CH(CH_3)_2$
Bromocriptina	—Br	—$CH(CH_3)_2$	—CH_2—$CH(CH_3)_2$

[1]A di-hidroergotamina carece da dupla ligação entre os carbonos 9 e 10.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os alcaloides do esporão do centeio atuam sobre vários tipos de receptores. Conforme realçado pelo contorno colorido na Tabela 16-7, os núcleos das catecolaminas (feniletilamina, painel da esquerda) e da 5-HT (indol, painel da direita) podem ser identificados no núcleo da ergolina. Seus efeitos incluem ações agonistas, agonistas parciais e antagonistas nos receptores α-adrenérgicos e nos receptores de serotonina (particularmente 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}; menos para 5-HT_2 e 5-HT_3), e ações agonistas ou agonistas parciais nos receptores dopamínicos do SNC (Tabela 16-8). Além disso, alguns membros da família do esporão do centeio apresentam alta afinidade com receptores pré-sinápticos, ao passo que outros são mais seletivos aos receptores pós-juncionais. Verifica-se um poderoso efeito estimulante sobre o útero, que parece estar mais estreitamente associado aos efeitos agonistas ou agonistas parciais nos receptores 5-HT_2. Variações estruturais aumentam a seletividade de determinados membros da família a tipos específicos de receptores.

B. Efeitos nos sistemas orgânicos

1. ***Sistema nervoso central*** – Conforme indicado em descrições tradicionais do ergotismo, alguns dos alcaloides de ocorrência natural são poderosos alucinógenos. A **dietilamida do ácido lisérgico** (**LSD**; "ácido") é um composto sintético do esporão do centeio, que demonstra claramente essa ação. A droga tem sido usada em laboratório como potente *antagonista* dos receptores 5-HT_2 periféricos, porém as evidências sugerem que seus efeitos sobre o comportamento são mediados por efeitos *agonistas* nos receptores 5-HT_2 pré-juncionais ou pós-juncionais no SNC. A despeito de extensas pesquisas, não foi descoberto nenhum valor clínico para os efeitos dramáticos do LSD no SNC. O abuso dessa droga passou por aumentos e declínios, porém ainda é disseminado. Trata-se dela no Capítulo 32.

   Os receptores dopamínicos no SNC desempenham importantes funções no controle motor extrapiramidal e na regulação da liberação de prolactina pela hipófise. As ações do peptídeo ergolina, a **bromocriptina**, sobre o sistema extrapiramidal são discutidas no Capítulo 28. De todos os

TABELA 16-8 Efeitos dos alcaloides do esporão do centeio em diversos receptores[1]

Alcaloide do esporão do centeio	Receptor α-adrenérgico	Receptor dopamínico	Receptor de serotonina (5-HT_2)	Estimulação do músculo liso uterino
Bromocriptina	–	+++	–	0
Ergometrina	++	– (AP)	+++	++
Ergotamina	– – (AP)	0	+ (AP)	+++
Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)	0	+++	– – (++ no SNC)	+
Metisergida	+/0	+/0	– – – (AP)	+/0

[1]Os efeitos agonistas estão indicados por +, os antagonistas por –, e a ausência de efeito, por 0. A afinidade relativa pelo receptor está indicada pelo número de sinais + ou –. AP refere-se à agonista parcial (podem ser detectados efeitos tanto agonistas quanto antagonistas).

booksmedicos.org

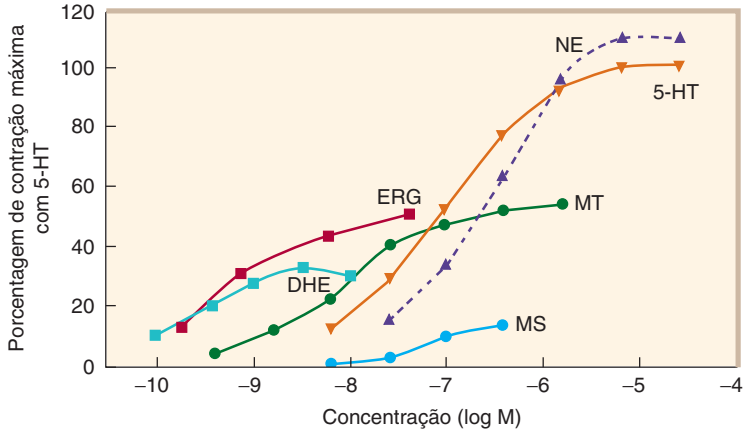


FIGURA 16-4 Efeitos dos derivados do esporão do centeio sobre a contração de segmentos isolados de tiras da artéria basilar humana removida na cirurgia. Todos os derivados do esporão do centeio são agonistas parciais e mais potentes do que os integrais, a norepinefrina e a serotonina. DHE, di-hidroergotamina; ERG, ergotamina; 5-HT, serotonina; MS, metisergida; MT, metilergometrina; NE, norepinefrina. (Reproduzida, com autorização, de Müller-Schweinitzer E. In: *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*.Olesen J, Saxena PR [editors]. Raven Press, 1992.)

derivados do esporão do centeio atualmente disponíveis, a bromocriptina, a **carbegolina** e a **pergolida** são os que apresentam maior seletividade aos receptores dopamínicos da hipófise. Esses agentes suprimem diretamente a secreção de prolactina pelas células hipofisárias ao ativarem os receptores dopamínicos reguladores (ver Capítulo 37). Eles competem pela sua ligação a esses sítios com a própria dopamina e com outros agonistas da dopamina, como a apomorfina, ligam-se com alta afinidade e dissociam-se lentamente.

2. ***Músculo liso vascular*** — As ações dos alcaloides do esporão do centeio sobre o músculo liso vascular dependem do fármaco, da espécie e do vaso, de modo que poucas generalizações são possíveis. Nos seres humanos, a **ergotamina** e compostos semelhantes causam constrição da maioria dos vasos sanguíneos em concentrações nanomolares (Fig. 16-4). O vasospasmo é prolongado. Essa resposta é parcialmente bloqueada pelos agentes α-bloqueadores convencionais. Entretanto, o efeito da ergotamina também está associado a uma "reversão da epinefrina" (ver Capítulo 10) e ao *bloqueio* da resposta a outros α-agonistas. Esse duplo efeito representa a ação agonista parcial do fármaco (Tabela 16-7). Como dissocia-se muito lentamente no receptor α, a ergotamina produz efeitos agonistas e antagonistas de duração muito longa nesse receptor. Exerce pouco ou nenhum efeito sobre os receptores β-adrenérgicos.

   Embora grande parte da vasoconstrição produzida pelos alcaloides do esporão do centeio seja atribuída a efeitos agonistas parciais nos receptores α-adrenérgicos, parte dela resulta de efeitos nos receptores 5-HT. A ergotamina, a ergometrina e a metisergida exercem, todas elas, efeitos agonistas parciais nos receptores vasculares 5-HT_2. A princípio, acreditava-se que a ação antienxaqueca notavelmente específica dos derivados do esporão do centeio estivesse relacionada com suas ações sobre os receptores vasculares de serotonina. Entretanto, as hipóteses atuais ressaltam uma ação sobre os receptores neuronais pré-juncionais de 5-HT.

   Após superdosagem com ergotamina e agentes semelhantes, o vasospasmo é grave e prolongado (ver "Toxicidade"). Esse vasospasmo não é facilmente revertido pelos α-antagonistas, por antagonistas da serotonina ou por associações de ambos.

   A ergotamina é típica dos alcaloides do esporão de centeio que apresentam um espectro de ação vasoconstritora potente. A hidrogenação dos alcaloides do esporão do centeio nas posições 9 e 10 (Tabela 16-6) produz derivados di-hidro, que exercem efeitos vasoconstritores e agonistas parciais da serotonina reduzidos e ações bloqueadoras seletivas dos receptores α aumentadas.

3. ***Músculo liso uterino*** – A ação estimulante dos alcaloides do esporão do centeio sobre o útero, assim como sobre o músculo liso vascular, parece combinar efeitos α-agonistas, agonistas da serotonina e outros. Além disso, a sensibilidade do útero aos efeitos estimulantes do esporão do centeio aumenta drasticamente durante a gravidez, talvez devido à dominância crescente dos receptores α_1 à medida que a gravidez progride. Em consequência, o útero a termo é mais sensível ao esporão do centeio do que no início da gravidez e muito mais sensível do que sem gravidez.

   Em doses muito pequenas, as preparações do esporão do centeio podem provocar contração e relaxamento rítmicos do útero. Em concentrações mais altas, essas substâncias induzem contratura poderosa e prolongada. A **ergometrina** é mais seletiva do que outros alcaloides do esporão do centeio em relação ao útero e constitui o agente de escolha em aplicações obstétricas dos alcaloides do esporão do centeio, embora a oxitocina, o hormônio peptídico, seja preferido na maioria dos casos.

4. ***Outros órgãos musculares lisos*** – Na maioria dos pacientes, os alcaloides do esporão do centeio exercem pouco ou nenhum efeito significativo sobre o músculo liso bronquiolar ou urinário. Por outro lado, o trato gastrintestinal é muito sensível. Em alguns pacientes, até mesmo a administração de baixas doses pode provocar náuseas, vômitos e diarreia. O efeito é compatível com uma ação sobre o centro emético do SNC e sobre os receptores de serotonina do trato gastrintestinal.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO

Usos clínicos

A despeito de seus efeitos tóxicos significativos, os alcaloides do esporão do centeio continuam sendo amplamente usados em pacientes com enxaqueca ou com disfunção hipofisária. São utilizados apenas ocasionalmente em mulheres pós-parto.

booksmedicos.org

A. Enxaqueca

Os derivados do esporão do centeio são altamente específicos para a dor da enxaqueca e não são analgésicos para qualquer outra condição. Embora as triptanas discutidas anteriormente sejam preferidas pela maioria dos médicos e pacientes, a terapia tradicional com ergotamina também pode ser efetiva quando administrada durante o pródromo de uma crise; entretanto, torna-se progressivamente menos efetiva se a sua administração for tardia. O tartarato de ergotamina está disponível para uso oral, sublingual, na forma de supositórios retais e por inalação. Com frequência, é associado com cafeína (100 mg de cafeína para cada 1 mg de tartarato de ergotamina) para facilitar a absorção do alcaloide do esporão do centeio.

A vasoconstrição induzida pela ergotamina é de longa duração e cumulativa quando o fármaco é tomado repetidamente, como em um episódio grave de enxaqueca. Por conseguinte, os pacientes devem ser bem informados de que não podem tomar mais de 6 mg da preparação oral a cada episódio, não devendo ultrapassar 10 mg por semana. Para as crises muito graves, o tartarato de ergotamina, na dose de 0,25 a 0,5 mg, pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular. Alguns médicos preferem a di-hidroergotamina, 0,5 a 1 mg por via intravenosa, para o tratamento da enxaqueca refratária. A di-hidroergotamina intranasal também pode ser efetiva. A metisergida, que era usada no passado para profilaxia contra enxaqueca, foi retirada do mercado em virtude de sua toxicidade; ver adiante.

B. Hiperprolactinemia

O aumento dos níveis séricos do hormônio da adeno-hipófise, a prolactina, está associado a tumores secretores da glândula, bem como ao uso de antagonistas da dopamina de ação central, especialmente os antipsicóticos D_2-bloqueadores. Devido aos efeitos de retroalimentação negativa, a hiperprolactinemia está associada a amenorreia e infertilidade em mulheres, bem como à galactorreia em ambos os sexos. Raramente, o surto de prolactina que ocorre próximo ao término da gestação pode estar associado à insuficiência cardíaca; a cabergolina tem sido usada com sucesso no tratamento dessa condição cardíaca.

A **bromocriptina** é muito efetiva na redução dos níveis elevados de prolactina que ocorrem devido a tumores hipofisários e, em alguns casos, tem sido até mesmo associada à regressão do tumor. A dose habitual de bromocriptina é de 2,5 mg, duas ou três vezes ao dia. A **cabergolina** é semelhante, porém mais potente. A bromocriptina também tem sido utilizada na mesma dose para suprimir a lactação fisiológica. Entretanto, foi relatada a ocorrência de grave toxicidade cardiovascular pós-parto em associação a esse último uso da bromocriptina ou da **pergolida**, de modo que essa aplicação é desencorajada (ver Capítulo 37).

C. Hemorragia pós-parto

O útero a termo é extremamente sensível à ação estimulante dos alcaloides do esporão do centeio, e até mesmo a administração de doses moderadas produz espasmo prolongado e potente do músculo, que difere muito do trabalho de parto natural. Por conseguinte, os derivados do esporão do centeio só devem ser usados para o controle do sangramento uterino pós-parto e nunca devem ser administrados antes do parto. A oxitocina é o agente preferido para o controle da hemorragia pós-parto; todavia, se esse agente peptídico não for efetivo, pode-se recorrer ao maleato de ergometrina, na dose de 0,2 mg por via intramuscular. Esse fármaco é habitualmente efetivo em 1 a 5 minutos e menos tóxico do que outros derivados do esporão do centeio. É administrado por ocasião do delivramento da placenta ou imediatamente depois, se houver sangramento significativo.

D. Diagnóstico da angina variante

A ergometrina administrada por via intravenosa produz vasoconstrição imediata durante a angiografia coronariana para o diagnóstico de angina variante, na presença de segmentos reativos das artérias coronárias. Na Europa, a metilergometrina tem sido usada para esse propósito.

E. Insuficiência cerebral senil

A di-hidroergotoxina, uma mistura de di-hidro-α-ergocriptina e três alcaloides do esporão do centeio peptídicos di-hidrogenados semelhantes (mesilatos ergoloides), foi promovida, há muitos anos, para o alívio da senilidade e, mais recentemente, para o tratamento da demência relacionada ao Alzheimer. Não há evidências de que esse fármaco tenha algum benefício significativo.

Toxicidade e contraindicações

Os efeitos tóxicos mais comuns dos derivados do esporão do centeio consistem em distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia, náuseas e vômitos. A ativação do centro do vômito no bulbo e dos receptores de serotonina gastrintestinais está envolvida. Como as crises de enxaqueca com frequência estão associadas a esses sintomas antes do início da terapia, os efeitos colaterais raramente constituem uma contraindicação para o uso do esporão do centeio.

O vasospasmo prolongado constitui um efeito tóxico mais perigoso – habitualmente associado à superdosagem – de fármacos como a ergotamina e a ergometrina. O sinal de estimulação do músculo liso vascular pode resultar em gangrena, exigindo amputação. Foi também relatada a ocorrência de infarto intestinal, que pode exigir ressecção. O vasospasmo causado pelo esporão do centeio é refratário à maioria dos vasodilatadores; todavia, a infusão de grandes doses de nitroprusseto ou de nitroglicerina foi bem-sucedida em alguns casos.

A terapia crônica com metisergida estava associada à proliferação do tecido conectivo no espaço retroperitonial, na cavidade pleural e no tecido endocárdico do coração. Essas alterações surgiam de modo insidioso no decorrer de vários meses e manifestavam-se na forma de hidronefrose (devido à obstrução dos ureteres) ou sopro cardíaco (devido à deformação das valvas cardíacas). Em alguns casos, a lesão valvar exigia substituição cirúrgica. Em consequência, esse fármaco foi retirado do mercado nos Estados Unidos. Uma alteração fibrótica semelhante resultou do uso crônico de agonistas da 5-HT promovidos no passado para a perda de peso (fenfluramina, dexfenfluramina).

Outros efeitos tóxicos dos alcaloides do esporão do centeio incluem sonolência e, no caso da metisergida, ocorrência ocasional de estimulação central e alucinações. De fato, a metisergida tem sido algumas vezes usada como substituto do LSD por membros da denominada cultura de drogas.

As contraindicações para o uso dos derivados do esporão do centeio consistem em doenças vasculares obstrutivas, particularmente doença arterial coronariana sintomática, e doenças do colágeno.

Não há evidências de que o uso habitual da ergotamina no tratamento da enxaqueca seja perigoso durante a gravidez. Entretanto, a maioria dos médicos aconselha a restrição do uso desses fármacos em pacientes grávidas. O seu uso para provocar deliberadamente aborto e está contraindicado, visto que as altas doses necessárias com frequência causam vasoconstrição perigosa.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos com ações nos receptores de histamina e de serotonina; alcaloides do esporão do centeio (*ergot*)

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTI-HISTAMÍNICOS H_1				
De primeira geração:				
• Difenidramina	Antagonismo competitivo/ agonismo inverso dos receptores H_1	Reduz ou impede os efeitos da histamina sobre o músculo liso e sobre as células imunes • bloqueia também os receptores muscarínicos e receptores α-adrenérgicos • é altamente sedativa	Alergias imediatas por IgE, particularmente febre do feno, urticária • frequentemente usada como fármaco sedativo, antiemético e contra a cinetose	Oral e parenteral • duração de 4-6 h • *Toxicidade:* sedação quando usada no tratamento da febre do feno, sintomas de bloqueio muscarínico, hipotensão ortostática • *Interações:* sedação aditiva com outros sedativos, incluindo álcool • alguma inibição da CYP2D6, pode prolongar a ação de alguns β-bloqueadores
De segunda geração:				
• Cetirizina	Antagonismo competitivo/ agonismo inverso nos receptores H_1	Reduz ou impede os efeitos da histamina sobre o músculo liso e sobre as células imunes	Alergias imediatas por IgE, particularmente febre do feno	Oral • duração de 12 a 24 h • *Toxicidade:* sedação e arritmias em caso de superdosagem • *Interações:* mínimas
• *Outros bloqueadores H_1 de primeira geração: a clorfeniramina é um bloqueador H_1 menos sedativo, com menos efeitos autônomos. A doxilamina, um bloqueador H_1 fortemente sedativo, está disponível na forma de venda livre em numerosas formulações de soníferos e em combinação com piridoxina para uso nas náuseas e vômitos da gravidez*				
• *Outros bloqueadores H_1 de segunda geração: a loratadina, a desloratadina e a fexofenadina são muito semelhantes à cetirizina*				
ANTI-HISTAMÍNICOS H_2				
• Cimetidina, outros (ver Capítulo 62)				
AGONISTAS DA SEROTONINA				
5-$HT_{1B/1D}$				
• Sumatriptana	Agonista parcial nos receptores 5-$HT_{1B/1D}$.	Os efeitos não estão totalmente elucidados • pode reduzir a liberação do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e o edema perivascular na circulação cerebral	Enxaqueca e cefaleia em salvas	Oral, nasal, parenteral • duração de 2 h • *Toxicidade:* parestesias, tontura, vasoconstrição coronariana • *Interações:* aditiva com outros vasoconstritores
• *Outras triptanas: semelhantes à sumatriptana, exceto pela farmacocinética (duração de ação de 2-6 h); de custo muito mais alto do que a sumatriptana genérica*				
5-HT_{2C}				
• Lorcaserina	Agonista dos receptores 5-HT_{2C}	Parece reduzir o apetite	Obesidade	Oral • duração de 11 h • *Toxicidade:* tontura, cefaleia, constipação intestinal
5-HT_4				
• Tegaserode (ver Capítulo 62)				
BLOQUEADORES DA SEROTONINA				
5-HT_2				
• Cetanserina (não disponível nos Estados Unidos)	Bloqueio competitivo nos receptores 5-HT_2	Impede a vasoconstrição e o broncospasmo da síndrome carcinoide	Hipertensão • síndrome carcinoide associada a tumor carcinoide	Oral • duração de 12-24 h • *Toxicidade:* hipotensão
5-HT_3				
• Ondansetrona, outros (ver Capítulo 62)				

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO (*ERGOT*)				
Vasosseletivos:				
• Ergotamina	Efeitos de agonista parcial misto nos receptores 5-HT_2 e α-adrenérgicos	Provoca acentuada contração do músculo liso, porém bloqueia a vasoconstrição α-agonista	Enxaqueca e cefaleia em salvas	Oral, parenteral • duração de 12-24 h • *Toxicidade:* vasospasmo prolongado, causando angina, gangrena; espasmo uterino
Uterosseletivos:				
• Ergometrina	Efeitos de agonista parcial misto nos receptores 5-HT_2 e α-adrenérgicos	Iguais aos da ergotamina • alguma seletividade para o músculo liso uterino.	Sangramento pós-parto • cefaleia da enxaqueca	Oral, parenteral (metilergometrina) • duração 2-4 h • *Toxicidade:* igual à da ergotamina
Seletivos para o SNC:				
• Dietilamida do ácido lisérgico	Agonista 5-HT_2 e dopamínico no SNC • antagonista 5-HT_2 na periferia	Alucinações • psicotomimético	Nenhuma • acentuado uso abusivo	Oral • duração de várias horas • *Toxicidade:* estado psicótico prolongado, *flashbacks*
• *Bromocriptina, pergolida: derivados do esporão do centeio usados na doença de Parkinson (ver Capítulo 28) e no prolactinoma (ver Capítulo 37). Pergolida usada na doença de Cushing equina*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
ANTI-HISTAMÍNICOS (BLOQUEADORES H_1)*
Azelastina
Bronfeniramina
Buclizina
Carbinoxamina
Cetirizina
Cetotifeno
Clemastina
Clorfeniramina
Ciclizina
Ciproeptadina
Desloratadina
Difenidramina
Dimenidrinato†
Doxilamina
Epinastina
Fenindamina
Fexofenadina
Hidroxizina
Levocabastina
Levocetirizina
Loratadina
Meclizina
Olopatadina
Prometazina
Triprolidina

NOME GENÉRICO
BLOQUEADORES H_2
Ver Capítulo 62
AGONISTAS DA 5-HT
Almotriptana
Eletriptana
Frovatriptana
Naratriptana
Rizatriptana
Sumatriptana
Zolmitriptana
ANTAGONISTAS DA 5-HT
Ver Capítulo 62
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE MELATONINA
Ramelteona
ALCALOIDES DO ESPORÃO DO CENTEIO (*ERGOT*)
Di-hidroergotamina
Ergometrina
Ergotamina em misturas (incluindo cafeína)
Metilergometrina
Tartarato de ergotamina
FÁRMACOS ANTIOBESIDADE
Fentermina/topiramato
Lorcaserina
Orlistate

*Vários outros anti-histamínicos estão disponíveis apenas em produtos de associação com fenilefrina, por exemplo.

†O dimenidrinato é o sal cloroteofilina da difenidramina.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Histamina

Arrang J-M, Morisset S, Gbahou F: Constitutive activity of the histamine H3 receptor. Trends Pharmacol Sci 2007;28:350.

Barnes PJ: Histamine and serotonin. Pulm Pharmacol Ther 2001;14:329.

Bond RA, Ijerman AP: Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. Trend Pharmacol Sci 2006;27:92.

deShazo RD, Kemp SF: Pharmacotherapy of allergic rhinitis. www.UpToDate.com, 2013.

Jørgensen EA et al: Histamine and the regulation of body weight. Neuroendocrinology 2007;86:210.

Keet C: Recognition and management of food induced anaphylaxis. Pediatr Clin North Am 2011;58:377.

Niebyl JR: Nausea and vomiting in pregnancy. N Engl J Med 2010;363:1544.

Preuss H et al: Constitutive activity and ligand selectivity of human, guinea pig, rat, and canine histamine H2 receptors. J Pharmacol Exp Therap 2007; 321:983.

Schaefer P: Urticaria: Evaluation and treatment. Am Fam Physician 2011; 83:1078.

Smits RA, Leurs R, deEdech JP: Major advances in the development of histamine H4 receptor ligands. Drug Discov Today 2009;14:745.

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ: The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: The search for new antihistamines. Nat Rev Drug Dis 2008;7:41.

Serotonina

Asghar MS et al: Evidence for a vascular factor in migraine. Ann Neurol 2011;69:635.

Bajwa ZH, Sabahat A: Acute treatment of migraine in adults. www.UpToDate.com, 2013.

Barrenetxe J, Delagrange P, Martinez JA: Physiologic and metabolic functions of melatonin. J Physiol Biochem 2004;60:61.

Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112.

Wang Chong et al: Structural basis for molecular recognition at serotonin receptors. Science 2013;340:610.

D'Amico JM et al: Constitutively active 5-HT2/α1 receptors facilitate muscle spasms after human spinal cord injury. J Neurophysiol 2013;109:1473.

Elangbam CS: Drug-induced valvulopathy: An update. Toxicol Path 2010; 38:837.

Frank C: Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician 2008;54:988.

Loder E: Triptan therapy in migraine. N Engl J Med 2010;363:63.

Porvasnik SL et al: PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. J Pharmacol Exp Therap 2010; 334:364.

Raymond JR et al: Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther 2001;92:179.

Sack RL: Jet lag. N Engl J Med 2010;362:440.

Thompson AJ: Recent developments in 5-HT3 receptor pharmacology. Trends Pharmacol Sci 2013;34:100.

Alcaloides do esporão do centeio: histórico

Fuller JG: *The Day of St. Anthony's Fire*. Macmillan, 1968; Signet, 1969.

Gabbai Dr, Lisbonne Dr, Pourquier Dr: Ergot poisoning at Pont St. Esprit. Br Med J 1951;Sept 15:650.

Alcaloides do esporão do centeio: farmacologia

Dahlöf C, Van Den Brink A: Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan—Basic science in relation to migraine treatment. Headache 2012;52:707.

Dierckx RA et al: Intraarterial sodium nitroprusside infusion in the treatment of severe ergotism. Clin Neuropharmacol 1986;9:542.

Dildy GA: Postpartum hemorrhage: New management options. Clin Obstet Gynecol 2002;45:330.

Mantegani S, Brambilla E, Varasi M: Ergoline derivatives: Receptor affinity and selectivity. Farmaco 1999;54:288.

Porter JK, Thompson FN Jr: Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. J Animal Sci 1992;70:1594.

Obesidade

Adan RAH et al: Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. Trends Pharmacol Sci 2008;29:208.

Bloom SR et al: The obesity epidemic. Pharmacological challenges. Mol Interventions 2008;8:82.

Bray Ga: Drug therapy of obesity. www.uptodate.com, 2013.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esses pacientes demonstraram sinais e sintomas típicos causados pela histamina. Felizmente, nenhum deles nesse episódio de intoxicação alimentar apresentou edema laríngeo ou broncospasmo de grau significativo. Certos tipos de peixes, quando inadequadamente conservados, contêm grandes quantidades de histamina, devido à conversão – por bactérias que contaminam o tecido muscular – da histidina em histamina. Se o peixe for consumido em quantidade suficiente, pode ocorrer absorção de histamina o suficiente para provocar o quadro clínico descrito. Essa síndrome é denominada ***intoxicação escombroide***. O tratamento com doses máximas de bloqueadores da histamina, particularmente bloqueadores H_1, é geralmente suficiente para controlar os sintomas. Como não se trata de uma reação alérgica, não é necessário administrar epinefrina, a não ser que a hipotensão ou a obstrução das vias respiratórias sejam graves. (Ver Edlow JA: *The Deadly Dinner Party: And Other Medical Detective Stories*. Yale University Press, 2009.)

booksmedicos.org

CAPÍTULO

17 Peptídeos vasoativos

Ian A. Reid, PhD

ESTUDO DE CASO

Durante um exame de rotina, um homem de 45 anos descobriu que está com pressão arterial elevada (165/100 mmHg). A pressão arterial manteve-se alta nas duas consultas de acompanhamento. O médico prescreveu inicialmente hidroclorotiazida, um diurético usado no tratamento da hipertensão. Embora tenha sido reduzida pelo fármaco, a pressão permaneceu em nível hipertenso (145/95 mmHg), e o paciente foi encaminhado a uma clínica universitária que trata hipertensão. A avaliação revela que esse paciente apresenta atividade elevada da renina plasmática e concentração aumentada de aldosterona. Por esse motivo, a hidroclorotiazida foi substituída pelo enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). O enalapril reduz a pressão arterial para níveis quase normotensos. Entretanto, depois de várias semanas de uso de enalapril, o paciente retorna com queixa de tosse persistente. Além disso, são detectados alguns sinais de angioedema. Como o enalapril baixa a pressão arterial? Por que ele ocasionalmente provoca tosse e angioedema? Que outros fármacos poderiam ser usados para inibir a secreção de renina ou suprimir o sistema de renina-angiotensina e diminuir a pressão arterial sem causar os efeitos colaterais do enalapril?

Os peptídeos são utilizados pela maioria dos tecidos na comunicação entre células. Conforme assinalado nos Capítulos 6 e 21, os peptídeos desempenham importantes funções como transmissores no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervosos autônomo. Vários peptídeos exercem efeitos diretos importantes sobre o músculo liso vascular e outros músculos lisos. Esses peptídeos incluem vasoconstritores (**angiotensina II, vasopressina, endotelinas, neuropeptídeo Y** e **urotensina**) e vasodilatadores (**bradicinina** e **cininas** relacionadas, **peptídeos natriuréticos, peptídeo intestinal vasoativo, substância P, neurotensina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina** e **adrenomedulina**). Este capítulo trata das ações dos peptídeos sobre o músculo liso e focaliza os fármacos que alteram a sua biossíntese ou suas ações.

ANGIOTENSINA

BIOSSÍNTESE DA ANGIOTENSINA

A via de formação e do metabolismo da angiotensina II (ANG II) está resumida na Figura 17-1. As principais etapas consistem em clivagem enzimática da angiotensina I (ANG I) a partir do angiotensinogênio pela renina, conversão da ANG I em ANG II pela enzima conversora e degradação da ANG II por várias peptidases.

Renina

A renina é uma aspartil protease, uma enzima que catalisa de forma especifica a liberação hidrolítica do decapeptídeo ANG I do angiotensinogênio. É sintetizada na forma de pré-pró-molécula, que é processada à pró-renina, cujas ações ainda não estão bem elucidadas, e, em seguida, à renina ativa, uma glicoproteína constituída de 340 aminoácidos.

A renina na circulação origina-se nos rins. Existem enzimas com atividade semelhante à da renina em diversos tecidos extrarrenais, inclusive vasos sanguíneos, útero, glândulas salivares e córtex suprarrenal; entretanto, ainda não lhes foi estabelecida nenhuma função fisiológica. No rim, a renina é sintetizada e armazenada no aparelho justaglomerular do néfron. Células granulares especializadas, denominadas células justaglomerulares, constituem o local de síntese, armazenamento e liberação da renina. A mácula densa é um segmento especializado do néfron, estreitamente associada com os componentes vasculares do aparelho justaglomerular. Os componentes vascular e tubular do aparelho justaglomerular, incluindo as células justaglomerulares, são inervados pelo sistema nervoso simpático.

booksmedicos.org

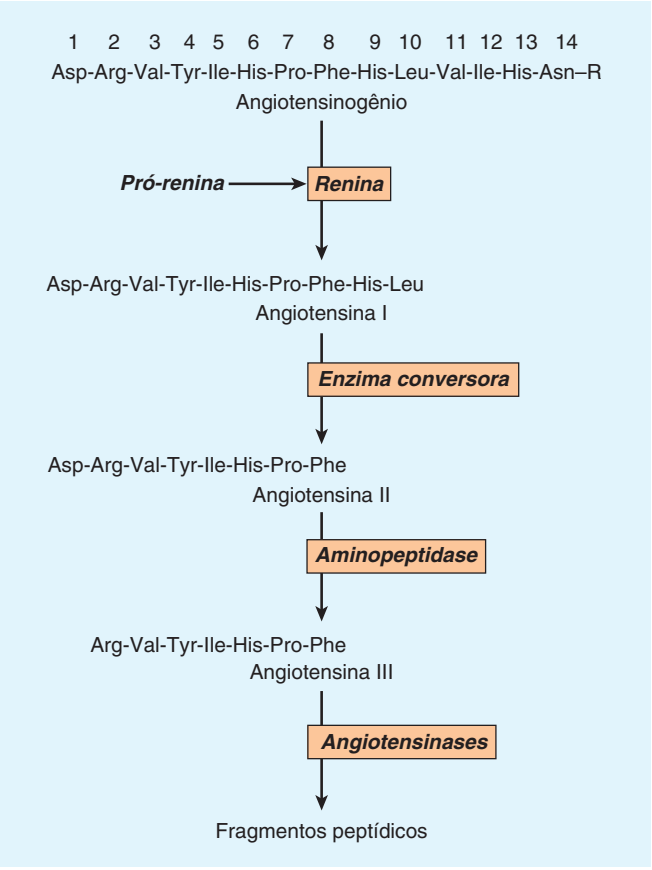


FIGURA 17-1 Química do sistema renina-angiotensina. A figura mostra a sequência de aminoácidos da extremidade aminoterminal do angiotensinogênio humano. R refere-se à parte restante da molécula proteica. Consultar o texto para as etapas adicionais da formação e do metabolismo dos peptídeos de angiotensina.

Controle da liberação da renina

A taxa de liberação da renina pelos rins constitui o principal determinante da atividade do sistema renina-angiotensina. A renina ativa é liberada por exocitose, imediatamente após a estimulação do aparelho justaglomerular. A pró-renina é liberada de modo constitutivo, geralmente em uma taxa maior do que a da renina ativa, explicando, assim, o fato de que a pró-renina pode representar 80 a 90% da renina total na circulação. A importância da pró-renina circulante é discutida no final desta seção. A liberação da renina ativa é controlada por uma variedade de fatores, incluindo a mácula densa, um receptor vascular renal, o sistema nervoso simpático e a ANG II.

A. Mácula densa

A liberação de renina é controlada, em parte, pela mácula densa, uma estrutura que exibe estreita associação anatômica com a arteríola aferente. A etapa inicial envolve a detecção de alguma função da concentração de NaCl no aporte ao túbulo distal, possivelmente pelo cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$. Em seguida, a mácula densa sinaliza alterações da liberação de renina pelas células justaglomerulares, de modo que exista uma relação inversa entre o aporte ou a concentração de NaCl e a liberação de renina. Os candidatos potenciais à transmissão de sinais incluem a prostaglandina E_2 (PGE_2) e o óxido nítrico, que estimulam a liberação de renina, e a adenosina, que a inibe. Como a ingestão de sódio na população geral é alta, a secreção de renina mediada pela mácula densa encontra-se habitualmente em níveis basais, aumentando apenas quando a ingestão de sódio diminui.

B. Barorreceptor renal

O barorreceptor vascular renal medeia uma relação inversa entre a pressão da artéria renal e a liberação de renina. O mecanisno não está totalmente elucidado; entretanto, parece que as células justaglomerulares são sensíveis ao estiramento, e que o aumento do estiramento resulta em diminuição da liberação de renina. A diminuição pode resultar do influxo de cálcio que, de modo um tanto paradoxal, inibe a liberação de renina. Os fatores parácrinos PGE_2, óxido nítrico e adenosina também foram implicados no controle barorreceptor da liberação de renina. Com uma pressão arterial normal, a secreção de renina mediada pelo barorreceptor renal é baixa, porém aumenta nos estados hipotensivos.

C. Sistema nervoso simpático

A norepinefrina liberada dos nervos simpáticos renais estimula a liberação de renina indiretamente pela ativação α-adrenérgica dos mecanismos da mácula densa e do barorreceptor renal e, diretamente, por uma ação sobre as células justaglomerulares. Nos seres humanos, o efeito direto é mediado pelos receptores β_1-adrenérgicos. Por meio desse mecanismo, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático pela hipotensão ou hipovolemia leva à ativação do sistema renina-angiotensina.

D. Angiotensina

A angiotensina II inibe a liberação de renina. Essa inibição decorre da elevação da pressão arterial, que atua por meio dos mecanismos do barorreceptor renal e da mácula densa, bem como de uma ação direta do peptídeo sobre as células justaglomerulares. A inibição direta é mediada pela concentração intracelular aumentada de Ca^{2+} e forma a base de um mecanismo de retroalimentação negativa de alça curta, que controla a liberação de renina. A interrupção dessa retroalimentação com fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina leva à estimulação da liberação de renina.

E. Vias de sinalização intracelulares

A liberação de renina pelas células justaglomerulares é controlada pela inter-relação entre três mensageiros intracelulares: o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e a concentração citosólica livre de Ca^{2+} (Figura 17-2). O AMPc desempenha uma função importante; manobras que aumentam os níveis de AMPc, incluindo ativação da adenililciclase, inibição de AMPc fosfodiesterases e administração de análogos do AMPc, aumentam a liberação de renina. Em estudos experimentais, a deficiência seletiva de $G_{s\alpha}$ nas células justaglomerulares está associada a uma acentuada redução na secreção basal de renina e na resposta a vários estímulos para a secreção de renina.

Elevações do Ca^{2+} intracelular podem resultar da maior entrada de Ca^{2+} extracelular ou da mobilização de Ca^{2+} das reservas intracelulares, ao passo que elevações dos níveis de GMPc podem resultar da ativação da guanililciclase solúvel ou particulada. O Ca^{2+} e o GMPc parecem alterar indiretamente a liberação de renina, sobretudo pela modificação dos níveis de AMPc.

booksmedicos.org

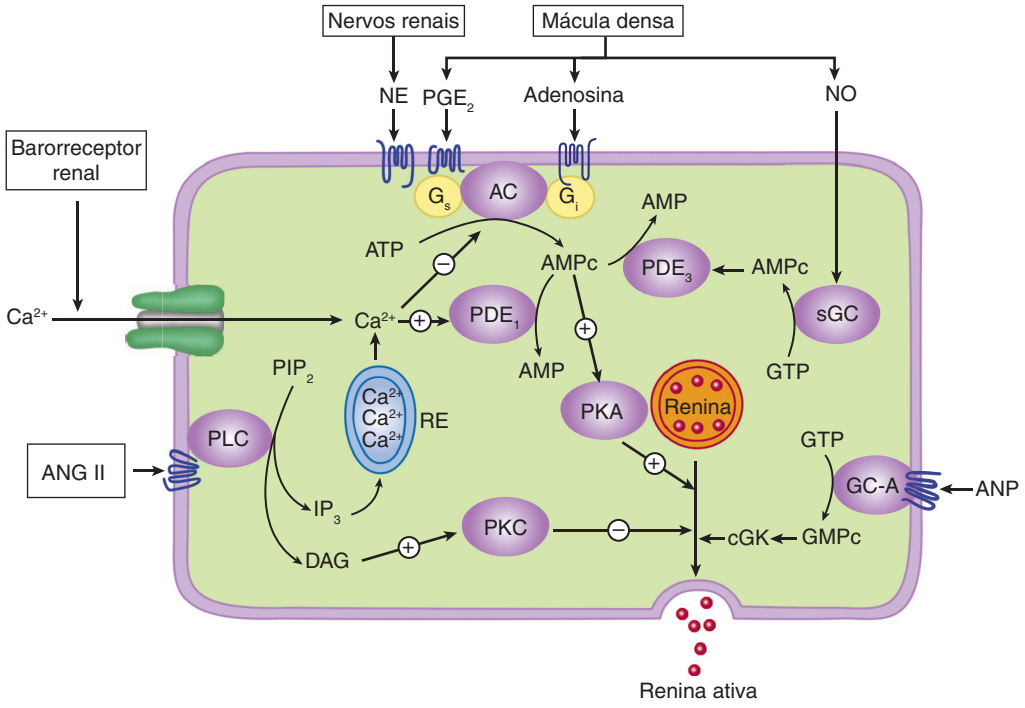


FIGURA 17-2 Principais estímulos fisiológicos para a liberação de renina e integração proposta com vias de sinalização na célula justaglomerular. AC, adenililciclase; ANG II, angiotensina II; ANP, peptídeo natriurético atrial; cGK, proteína-cinase G; DAG, diacilglicerol; GC-A, guanililciclase particulada; RE, retículo endoplasmático; IP_3, trifosfato de inositol; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; PDE, fosfodiesterase; PKA, proteína-cinase A; PLC, fosfolipase C; sGC, guanililciclase solúvel. (Adaptada, com autorização, de Castrop H et al: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.)

F. Alteração farmacológica da liberação de renina

A liberação de renina é alterada por uma ampla variedade de agentes farmacológicos. A liberação de renina é estimulada por vasodilatadores (hidralazina, minoxidil, nitroprusseto), agonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α-adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase (p. ex., teofilina, milrinona, rolipram) e pela maioria dos diuréticos e anestésicos. Essa estimulação pode ser explicada pelos mecanismos de controle anteriormente descritos. Os fármacos que inibem a liberação de renina são discutidos adiante.

Muitos dos peptídeos citados neste capítulo também alteram a liberação de renina. A liberação é estimulada pela adrenomedulina, pela bradicinina e pelo peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e inibida pelo peptídeo natriurético atrial, pela endotelina, pela substância P e pela vasopressina.

Angiotensinogênio

O angiotensinogênio é o substrato proteico circulante a partir do qual a renina cliva a ANG I. É sintetizado no fígado. O angiotensinogênio humano é uma glicoproteína com peso molecular (PM) de aproximadamente 57 mil. Os 14 aminoácidos da extremidade aminoterminal da molécula são apresentados na Figura 17-1. Nos seres humanos, a concentração de angiotensinogênio na circulação é inferior a K_m da reação renina-angiotensinogênio e, portanto, representa um importante determinante da taxa de formação de angiotensina.

A produção de angiotensinogênio é aumentada por corticosteroides, estrogênios, hormônios tireoidianos e ANG II. Está também elevada durante a gravidez e em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais contendo estrogênio. Acredita-se que a concentração plasmática aumentada de angiotensinogênio contribui para a hipertensão nessas situações.

Angiotensina I

Apesar de conter as sequências peptídicas necessárias para todas as ações do sistema renina-angiotensina, a ANG I exibe pouca ou nenhuma atividade biológica. Com efeito, precisa ser convertida em ANG II pela enzima conversora (Figura 17-1). A ANG I também pode sofrer a ação de aminopeptidases plasmáticas ou teciduais para formar a [des-Asp^1]angiotensina I; essa última, por sua vez, é convertida em [des-Asp^1]angiotensina II (comumente conhecida como angiotensina III) pela enzima conversora.

Enzima conversora (ECA, peptidil dipeptidase, cininase II)

A enzima conversora é uma dipeptil carboxipeptidase com dois sítios ativos, que catalisa a clivagem de dipeptídeos a partir da extremidade carboxiterminal de certos peptídeos. Seus substratos mais importantes são a ANG I, que é convertida em ANG II, e a bradicinina, que é inativada (ver "Cininas", adiante). Além disso, essa enzima efetua a clivagem de encefalinas e da substância P, porém a importância fisiológica desses efeitos ainda não foi estabelecida. A ação da enzima conversora é impedida por um penúltimo resíduo prolil no substrato, de modo que não hidrolisa ANG II. A enzima conversora distribui-se amplamente pelo organismo mas, na maioria dos tecidos, está localizada na superfície luminal das células endoteliais vasculares e, portanto, está em íntimo contato com a circulação.

booksmedicos.org

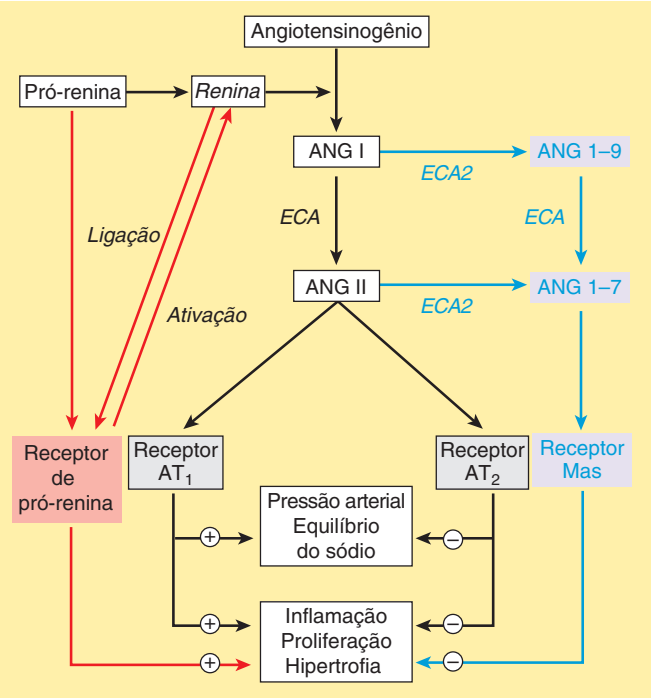


FIGURA 17-3 Sistema renina-angiotensina mostrando o sistema estabelecido (em preto) e vias recentemente descobertas que envolvem o receptor de pró-renina (em vermelho) e ANG 1-7 (em azul). (Adaptada, com autorização, de Castrop H et al: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.)

Recentemente, foi detectada uma enzima homóloga da enzima conversora, designada como ECA2, que está altamente expressa nas células endoteliais vasculares dos rins, do coração e dos testículos. Diferentemente da enzima conversora, a ECA2 só apresenta um sítio ativo e atua como carboxipeptidase, e não como dipeptidil carboxipeptidase. Remove um único aminoácido da extremidade C-terminal da ANG I, formando a ANG 1-9 (Figura 17-3), que é inativa, mas que é convertida em ANG 1-7 pela ECA. A ECA2 também converte a ANG II em ANG 1-7. A ANG 1-7 possui atividade vasodilatadora, aparentemente mediada pelo receptor heterotrimérico órfão acoplado à proteína de ligação de nucleotídeo de guanina (receptor Mas). Essa vasodilatação pode ter como efeito a neutralização da atividade vasoconstritora da ANG II. A ECA2 também difere da enzima conversora por não hidrolisar a bradicinina e não ser inibida por inibidores da enzima conversora (ver adiante). Por conseguinte, a ECA2 assemelha-se mais estreitamente a uma angiotensinase do que a uma enzima conversora.

Angiotensinase

A ANG II, cuja meia-vida plasmática é de 15 a 60 segundos, é removida com rapidez da circulação por uma variedade de peptidases, coletivamente designadas como angiotensinases. É metabolizada durante a sua passagem na maioria dos leitos vasculares (o pulmão consiste em uma notável exceção). Os metabólitos da ANG II são, em sua maioria, biologicamente inativos, porém o produto inicial da ação da aminopeptidase — [des-Asp^1]angiotensina II — conserva uma considerável atividade biológica.

AÇÕES DA ANGIOTENSINA II

A angiotensina II exerce ações importantes no músculo liso vascular, córtex suprarrenal, rins, coração e cérebro, por meio dos receptores descritos adiante. O sistema renina-angiotensina, por intermédio dessas ações, desempenha um papel-chave na regulação do equilíbrio hidreletrolítico e da pressão arterial. A atividade excessiva do sistema renina-angiotensina pode resultar em hipertensão e distúrbios da homeostasia hidreletrolítica.

Pressão arterial

A angiotensina II é um potente agente pressor — em uma base molar, cerca de 40 vezes mais potente do que a norepinefrina. A resposta pressora à ANG II intravenosa é de início rápido (10 a 15 segundos) e persiste durante infusões prolongadas. Um grande componente da resposta pressora é devido à contração direta do músculo liso vascular — particularmente arteriolar. Entretanto, além disso, a ANG II também pode aumentar a pressão arterial por meio de ações sobre o cérebro e sobre o sistema nervoso autônomo. A resposta pressora à ANG II é geralmente acompanhada de pouca ou nenhuma bradicardia reflexa, visto que o peptídeo atua sobre o cérebro, reajustando o controle reflexo barorreceptor da frequência cardíaca em uma pressão mais alta.

A angiotensina II também interage com o sistema nervoso autônomo. Ela estimula os gânglios autônomos, aumenta a liberação de epinefrina e de norepinefrina pela medula suprarrenal e, o mais importante, facilita a transmissão simpática por uma ação nos terminais nervosos adrenérgicos. Esse efeito envolve tanto a liberação aumentada como a recaptação diminuída da norepinefrina. A ANG II também exerce uma ação inotrópica positiva direta menos importante sobre o coração.

Córtex suprarrenal e rins

A angiotensina II atua diretamente sobre a zona glomerular do córtex suprarrenal, estimulando a síntese e a liberação de aldosterona. Em concentrações mais altas, a ANG II também estimula a síntese de glicocorticoides. A angiotensina II atua sobre os rins, causando vasoconstrição renal, aumento da reabsorção tubular proximal de sódio e inibição da liberação de renina.

Sistema nervoso central (SNC)

Além de seus efeitos centrais sobre a pressão arterial, a ANG II atua sobre o SNC, estimulando a ingestão de líquido (efeito dipsogênico) e aumentando a secreção de vasopressina e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A importância fisiológica desses efeitos permanece desconhecida.

Crescimento celular

A angiotensina II é mitogênica para as células musculares cardíacas e vasculares e pode contribuir para o desenvolvimento de hipertrofia cardiovascular. Além disso, exerce uma variedade de efeitos importantes sobre o endotélio vascular. Com efeito, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina foi implicada como um dos fatores mais significativos no desenvolvimento da doença vascular hipertensiva. Na atualidade, há consideráveis evidências de que os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores de ANG II (ver adiante) retardam ou impedem a ocorrência de alterações morfológicas (remodelagem) após infarto do miocárdio, o que levaria, de outro modo,

booksmedicos.org

ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. A estimulação do crescimento vascular e cardíaco pela ANG II é mediada por outras vias, provavelmente tirosinas-cinase receptoras e não receptoras, como a tirosina-cinase Janus Jak2, e pela transcrição aumentada de genes específicos (ver Capítulo 2).

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA E MECANISMO DE AÇÃO

Os receptores de angiotensina II encontram-se amplamente distribuídos no corpo. À semelhança dos receptores de outros hormônios peptídicos, os receptores de ANG II estão acoplados à proteína G, e localizados na membrana plasmática das células-alvo, possibilitando o rápido início das diversas ações da ANG II. Foram identificados dois subtipos distintos de receptores de ANG II, denominados **AT_1** e **AT_2**, com base na sua afinidade diferencial por antagonistas e na sua sensibilidade a agentes redutores de sulfidrila. Os receptores AT_1 exibem alta afinidade pelo inibidor de losartana e baixa afinidade pelo PD 123177 (um antagonista não peptídico experimental), já os receptores AT_2 apresentam alta afinidade pelo PD 123177 e baixa atividade pela losartana. A angiotensina II liga-se igualmente a ambos os subtipos. A proporção relativa dos dois subtipos varia de um tecido para outro: os receptores AT_1 predominam no músculo liso vascular. As ações conhecidas da ANG II são mediadas, em sua maioria, pelo receptor AT_1, acoplado à proteína G_q. A ligação da ANG II aos receptores AT_1 no músculo liso vascular resulta em ativação da fosfolipase C e formação de trifosfato de inositol e diacilglicerol (ver Capítulo 2). Esses eventos, que ocorrem em segundos, determinam a contração do músculo liso.

O receptor AT_2 possui uma estrutura e afinidade para a ANG II semelhantes às do receptor AT_1. Em contrapartida, a estimulação dos receptores AT_2 provoca vasodilatação, que pode servir para anular a vasoconstrição decorrente da estimulação dos receptores AT_1. A vasodilatação mediada pelos receptores AT_2 parece depender de óxido nítrico, e pode envolver a via do receptor de bradicinina B_2-óxido nítrico-GMPc. Os receptores AT_2 são encontrados em alta densidade em todos os tecidos durante o desenvolvimento fetal, porém são bem menos abundantes no adulto, no qual são expressos em alta concentração apenas na medula suprarrenal, nos tecidos reprodutores, no endotélio vascular e em partes do cérebro. Os receptores AT_2 são suprarregulados em condições patológicas, inclusive insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. As funções do receptor AT_2 parecem incluir o desenvolvimento dos tecidos fetais, a inibição do crescimento e da proliferação, a diferenciação celular, a apoptose e a vasodilatação.

INIBIÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Tendo em vista a importância do sistema renina-angiotensina na doença cardiovascular, foram envidados consideráveis esforços para o desenvolvimento de fármacos capazes de inibi-lo. Na atualidade, dispõe-se de uma ampla variedade de agentes que bloqueiam a formação ou a ação da ANG II. Alguns desses fármacos bloqueiam a liberação de renina, porém a maioria inibe a conversão de ANG I em ANG II, bloqueia os receptores AT_1 de angiotensina ou inibe a ação enzimática da renina.

Fármacos que bloqueiam a liberação de renina

Os fármacos que interferem no sistema nervoso simpático inibem a liberação de renina. Entre os exemplos estão o propranolol e outros agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, que atuam ao bloquear os receptores β renais envolvidos no controle simpático da liberação de renina.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Hoje, utiliza-se bastante uma importante classe de IECA ativos por via oral, que são dirigidos contra o sítio ativo da ECA. O **captopril** e o **enalapril** são exemplos dos numerosos IECA disponíveis. Esses fármacos diferem na sua estrutura e farmacocinética, porém são intercambiáveis no seu uso clínico. Os IECA diminuem a resistência vascular sistêmica, sem aumentar a frequência cardíaca, e promovem a natriurese. Conforme descrito nos Capítulos 11 e 13, mostram-se efetivos no tratamento da hipertensão, diminuem a taxa de morbidade e de mortalidade na insuficiência cardíaca e na disfunção ventricular esquerda após infarto do miocárdio, além de retardarem a progressão da nefropatia diabética.

Os IECA não apenas bloqueiam a conversão da ANG I em ANG II, como também inibem a degradação de outras substâncias, inclusive bradicinina, substância P e encefalinas. A ação dos IECA sobre a inibição do metabolismo da bradicinina contribui significativamente para a sua ação hipotensora (ver Figura 11-5) e parece responsável por alguns efeitos colaterais, inclusive tosse e angioedema. Esses fármacos estão contraindicados durante a gravidez, visto que causam lesão renal do feto.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina

Dispõe-se de antagonistas peptídicos da ação da ANG II para uso em pesquisa. Entretanto, os bloqueadores dos receptores de ANG II (**BRA**) *não* peptídicos têm interesse muito maior. A **losartana,** a **valsartana** e vários outros são ativos por via oral, potentes e antagonistas competitivos específicos dos receptores AT_1 da angiotensina. A eficácia desses fármacos na hipertensão assemelha-se à dos IECA, porém estão associados a uma menor incidência de tosse. À semelhança dos IECA, os BRA retardam a progressão da nefropatia diabética, e foi relatado que a valsartana diminui a incidência de diabetes em pacientes com comprometimento da tolerância à glicose. Os antagonistas também são efetivos no tratamento da insuficiência cardíaca e proporcionam uma alternativa útil quando os IECA não são bem tolerados. Em geral, os BRA são bem tolerados, porém não devem ser administrados a pacientes com doença renal não diabética ou durante a gravidez. Além disso, alguns BRA podem causar uma síndrome conhecida como enteropatia semelhante ao espru.

A síndrome de Marfan é um distúrbio do tecido conectivo associado a doença aórtica e outras anormalidades envolvendo um aumento na sinalização do fator de crescimento transformador (TGF)-β. Como a ANG II aumenta os níveis de TGF-β, foi deduzido que o bloqueio do sistema renina-angiotensina poderia ser benéfico na síndrome de Marfan. Foram obtidos resultados iniciais promissores com a losartana, e existem estudos clínicos em andamento.

Os BRA atualmente disponíveis são seletivos para o receptor AT_1. Como o tratamento prolongado com esses fármacos provoca a inibição da liberação de renina e aumenta os níveis

booksmedicos.org

circulantes de ANG II, pode ocorrer aumento da estimulação dos receptores AT_2. Esse aspecto é significativo, tendo em vista as evidências de que a ativação do receptor AT_2 provoca vasodilatação e outros efeitos benéficos. Dispõe-se de antagonistas dos receptores AT_2, como o PD 123177, para pesquisa, porém esses agentes não têm nenhuma aplicação clínica no momento. Entretanto, um *agonista* AT_2-seletivo, o composto 21, reduz a pressão arterial em animais hipertensos e pode ser benéfico no tratamento da hipertensão humana. Os benefícios clínicos dos BRA assemelham-se aos dos IECA, porém ainda não está bem definido se um grupo de fármacos tem vantagens significativas em relação ao outro.

Inibidores da renina

A clivagem do angiotensinogênio pela renina (Figuras 17-1 e 17-3) é uma etapa limitadora de velocidade na formação da ANG II e, portanto, representa um alvo lógico para a inibição do sistema renina-angiotensina. Dispõe-se de fármacos que inibem a renina há muitos anos; todavia, esses agentes têm sido limitados por sua baixa potência, pouca biodisponibilidade e curta duração de ação. Entretanto, dispõe-se atualmente de uma nova classe de inibidores não peptídicos, de baixo peso molecular e ativos por via oral.

O **alisquireno** é o primeiro inibidor não peptídico da renina a ser aprovado para o tratamento da hipertensão. Nos indivíduos saudáveis, o alisquireno produz uma redução dependente da dose na atividade da renina plasmática e nas concentrações de ANG I, ANG II e aldosterona. Em pacientes com hipertensão, muitos dos quais apresentam níveis elevados de renina plasmática, o alisquireno suprime a atividade da renina plasmática e produz reduções da pressão arterial relacionadas com a dose, que se assemelham àquelas obtidas com IECA e BRA. A segurança e a tolerabilidade do alisquireno parecem comparáveis com os antagonistas da angiotensina e com o placebo. Por conseguinte, a inibição da renina pode ser uma importante abordagem ao tratamento da hipertensão. O alisquireno está contraindicado na gravidez.

A inibição do sistema renina-angiotensina com IECA ou BRA pode ser incompleta, visto que os fármacos interrompem a ação de retroalimentação negativa da ANG II sobre a liberação de renina e, portanto, aumentam a atividade da renina plasmática. Outros agentes anti-hipertensivos, notavelmente a hidroclorotiazida e outros diuréticos, também aumentam a atividade da renina plasmática. O alisquireno não apenas diminui a atividade da renina plasmática em condições basais nos indivíduos hipertensos, como também elimina a elevação produzida por IECA, BRA e diuréticos, razão pela qual produz maior efeito anti-hipertensivo. Por esse motivo, o alisquireno tem sido utilizado em associação com um IECA ou BRA. Entretanto, esse duplo bloqueio pode não produzir benefício clínico significativo e pode estar até mesmo associado a efeitos adversos, incluindo hipopotassemia, embora esse aspecto seja controverso.

Receptores de pró-renina

Durante muitos anos, a pró-renina foi considerada um precursor inativo da renina, sem função própria. Por conseguinte, a observação assinalada anteriormente, na seção sobre renina, de que a pró-renina circula em níveis elevados foi surpreendente. Entretanto, recentemente, foi identificado um receptor que se liga preferencialmente à pró-renina. Como esse receptor liga-se também à renina ativa, foi designado como receptor de (pró)renina.

O receptor é uma proteína de 350 aminoácidos, com um único domínio transmembrana. Quando a pró-renina liga-se ao receptor de (pró)renina, ela sofre uma mudança de conformação e torna-se enzimaticamente ativa, sem clivagem do pró-segmento. A atividade catalítica da renina ativa também aumenta quando ela se liga ao receptor. A pró-renina e a renina ativadas interagem com o angiotensinogênio circulante, formando angiotensina (Figura 17-3). Entretanto, a ligação da pró-renina ao receptor também ativa vias de sinalização intracelulares, que diferem conforme o tipo celular. Assim, por exemplo, nas células musculares lisas mesangiais e vasculares, a ligação da pró-renina ativa MAP-cinases e a expressão de moléculas pró-fibróticas. Por conseguinte, níveis elevados de pró-renina (como os que ocorrem, por exemplo, no diabetes melito) poderiam produzir uma variedade de efeitos colaterais por meio de vias tanto dependentes como independentes de angiotensina. As pesquisas recentes indicam que o receptor de (pró)renina está funcionalmente ligado à próton-ATPase (ATP6ap2) vacuolar e é necessário para as vias de sinalização Wnt envolvidas (independentemente da renina) na biologia das células-tronco, embriologia e câncer.

A atividade de renina das formas de pró-renina e renina ligadas ao receptor pode ser inibida pelo alisquireno. Um peptídeo sintético, denominado peptídeo da região do cabo (HRP, *handle region peptide*), que consiste na sequência de aminoácidos que corresponde à região do "cabo" do pró-segmento da pró-renina, foi sintetizado e demonstrou inibir competitivamente a ligação da pró-renina ao seu receptor. O HRP tem efeitos benéficos nos rins de ratos diabéticos, e existe considerável interesse no desenvolvimento de antagonistas não competitivos do receptor de (pró)renina.

Esse novo receptor poderia ser importante na doença cardiovascular e em outras doenças; todavia, no momento atual, a sua função na patologia humana ainda não está esclarecida.

CININAS

BIOSSÍNTESE DAS CININAS

As cininas são potentes peptídeos vasodilatadores, formadas enzimaticamente pela ação de enzimas conhecidas como calicreínas, que atuam sobre substratos proteicos, denominados cininogênios. O sistema calicreína-cinina exibe várias características em comum com o sistema renina-angiotensina.

Calicreínas

As calicreínas são serinas protease encontradas no plasma (calicreína plasmática) e em vários órgãos (calicreína tecidual), incluindo os rins, o pâncreas, o intestino, as glândulas sudoríparas e as glândulas salivares. Os dois grupos são secretados na forma de zimogênios e são ativados por clivagem proteolítica. A pré-calicreína plasmática é ativada pelo fator XII da coagulação sanguínea ativado (FXIIa). Os dois grupos diferem na sua estrutura gênica, peso molecular, especificidade de substrato e cinina produzida. As calicreínas podem converter a pró-renina em renina ativa, porém a importância fisiológica dessa ação ainda não é conhecida.

Cininogênios

Os cininogênios – os substratos das calicreínas e os precursores das cininas – são encontrados no plasma, na linfa e no líquido

booksmedicos.org

intersticial. Dois cininogênios estão presentes no plasma: uma forma de baixo peso molecular (o cininogênio BPM) e uma forma de alto peso molecular (o cininogênio APM). As duas formas resultam do *splicing* diferencial do gene do cininogênio para gerar proteínas que diferem na extremidade C-terminal. Cerca de 15 a 20% do cininogênio plasmático total encontram-se na forma de APM. Acredita-se que o cininogênio de BPM atravessa as paredes capilares e atua como substrato das calicreínas teciduais, ao passo que o cininogênio de APM fica restrito à corrente sanguínea e atua como substrato da calicreína plasmática.

FORMAÇÃO E METABOLISMO DAS CININAS

A via de formação e metabolismo das cininas é mostrada na Figura 17-4. Nos seres humanos, as duas principais cininas são a **bradicinina** e a **Lys-bradicinina ou calidina.** A bradicinina é liberada do cininogênio APM pela calicreína plasmática, ao passo que a calidina é liberada do cininogênio BPM pela calicreína tecidual. A calidina pode ser convertida em bradicinina por uma arginina aminopeptidase. As duas cininas são encontradas no plasma e na urina. A bradicinina é a cinina predominante no plasma, já a Lys-bradicinina é a principal forma na urina.

As cininas são metabolizadas rapidamente (meia-vida < 15 segundos) por exopeptidases ou endopeptidases inespecíficas, em geral designadas como cininases. Duas cininases plasmáticas foram caracterizadas. A cininase I, aparentemente sintetizada no fígado, é uma carboxipeptidase que libera o resíduo de arginina carboxiterminal. A cininase II é encontrada no plasma e nas células endoteliais vasculares por todo o corpo. É idêntica à ECA peptidil dipeptidase, já abordada. A cininase II inativa as cininas por meio da clivagem do dipeptídeo carboxiterminal, fenilalanil-arginina. À semelhança da angiotensina I, a bradicinina é quase hidrolisada por completo durante uma única passagem pelo leito vascular pulmonar.

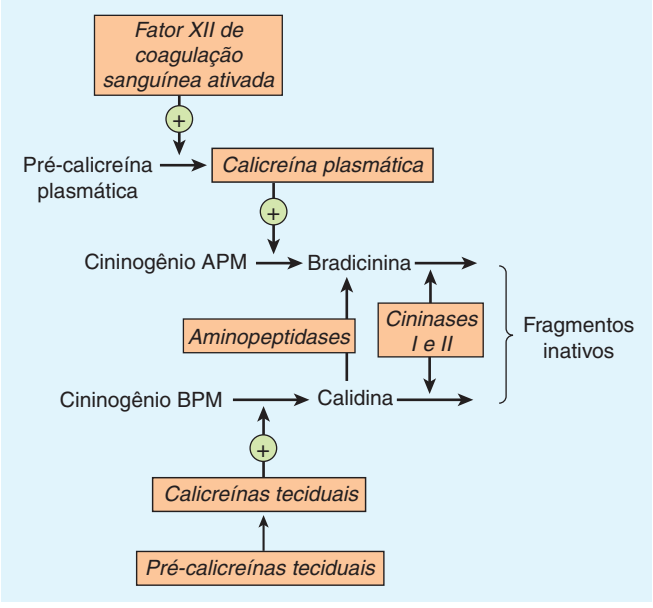


FIGURA 17-4 Sistema calicreína-cinina. A cininase II é idêntica à enzima conversora peptidil dipeptidase.

EFEITOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS DAS CININAS

Efeitos sobre o sistema cardiovascular

As cininas produzem dilatação arteriolar pronunciada em vários leitos vasculares, inclusive coração, músculo esquelético, rins, fígado e intestino. Nesse aspecto, as cininas são aproximadamente 10 vezes mais potentes do que a histamina em uma base molar. A vasodilatação pode resultar de um efeito inibitório direto das cininas sobre o músculo liso arteriolar ou ser mediada pela liberação de óxido nítrico ou de prostaglandinas vasodilatadoras, como PGE_2 e PGI_2. Por outro lado, a contração constitui o efeito predominante das cininas sobre as veias; nesse caso também, o efeito pode resultar da estimulação direta do músculo liso venoso, ou da liberação de prostaglandinas venoconstritoras, como a $PGF_{2\alpha}$. As cininas também produzem contração da maioria do músculo liso visceral.

Quando injetadas por via intravenosa, as cininas produzem uma queda rápida, porém breve, da pressão arterial, em virtude de sua ação vasodilatadora arteriolar. As infusões intravenosas do peptídeo não conseguem produzir uma redução sustentada da pressão arterial; a hipotensão prolongada só pode ser produzida com aumento progressivo na taxa de infusão. A rápida reversibilidade da resposta hipotensora às cininas deve-se sobretudo a aumentos reflexos da frequência cardíaca, da contratilidade do miocárdio e do débito cardíaco. Em algumas espécies, a bradicinina produz uma mudança bifásica na pressão arterial – uma resposta hipotensiva inicial seguida de aumento acima do nível de antes da injeção. A elevação da pressão arterial pode ser provocada pela ativação reflexa do sistema nervoso simpático; todavia, em algumas condições, a bradicinina libera diretamente catecolaminas da medula suprarrenal e estimula os gânglios simpáticos. A bradicinina também aumenta a pressão arterial quando injetada no SNC; entretanto, o significado fisiológico desse efeito ainda não está esclarecido, visto ser pouco provável que as cininas atravessem a barreira hematencefálica. (Entretanto, observa-se que a bradicinina pode aumentar a permeabilidade da barreira hematencefálica a algumas outras substâncias.) As cininas não exercem nenhum efeito consistente sobre as terminações nervosas simpáticas ou parassimpáticas.

A dilatação arteriolar produzida pelas cininas provoca elevação da pressão e aumento do fluxo no leito capilar, favorecendo, assim, a saída de líquido do sangue para os tecidos. Esse efeito pode ser facilitado pelo aumento da permeabilidade capilar, em consequência da contração das células endoteliais e do alargamento das junções intercelulares, bem como pela elevação da pressão venosa secundária à constrição das veias. Em consequência dessas alterações, a água e os solutos passam do sangue para o líquido extracelular, o fluxo linfático aumenta e, consequentemente, pode haver formação de edema.

A função que as cininas endógenas desempenham na regulação da pressão arterial ainda não está esclarecida. As cininas não parecem participar do controle da pressão arterial em condições de repouso, mas podem contribuir para a hipotensão pós-exercício.

Efeitos sobre as glândulas endócrinas e exócrinas

Conforme assinalado, as pré-calicreínas e as calicreínas são encontradas em diversas glândulas, inclusive no pâncreas, nos rins, no intestino, nas glândulas salivares e nas sudoríparas, podendo ser liberadas nos líquidos secretores dessas glândulas.

booksmedicos.org

A função das enzimas nesses tecidos permanece desconhecida. Em virtude de seus efeitos tão pronunciados sobre o músculo liso, as cininas podem modular o tônus dos ductos salivares e pancreáticos, ajudar a regular a motilidade gastrintestinal e atuar como moduladores locais do fluxo sanguíneo. As cininas também influenciam o transporte transepitelial de água, eletrólitos, glicose e aminoácidos, podendo regular o transporte dessas substâncias no trato gastrintestinal e nos rins. Por fim, as calicreínas podem contribuir para a ativação fisiológica de vários pró-hormônios, incluindo a pró-insulina e a pró-renina.

Função na inflamação e na dor

Sabe-se, há muito tempo, que a bradicinina produz os quatro sintomas clássicos da inflamação – vermelhidão, calor local, edema e dor. As cininas são rapidamente produzidas após lesão tecidual e desempenham uma função essencial no desenvolvimento e na manutenção desses processos inflamatórios.

As cininas são substâncias potentes produtoras de dor quando aplicadas à base de uma vesícula ou injetadas por via intradérmica. Provocam dor ao estimular os aferentes nociceptivos na pele e nas vísceras.

Função no angioedema hereditário

O angioedema hereditário é um raro distúrbio autossômico dominante, que resulta da deficiência ou disfunção do inibidor da C1 esterase (C1-INH), um importante inibidor de proteases dos sistemas complemento, coagulação e calicreína-cinina. A deficiência de C1-INH resulta em ativação da calicreína e aumento da formação de bradicinina, que, pelo aumento da permeabilidade vascular e outras ações, provoca episódios recorrentes de angioedema das vias respiratórias, do trato gastrintestinal, dos membros e da genitália. O angioedema hereditário pode ser tratado com fármacos que inibem a formação ou as ações da bradicinina (ver adiante).

Outros efeitos

Há evidências de que a bradicinina pode desempenhar uma função protetora e benéfica em determinadas doenças cardiovasculares e na lesão cerebral induzida por acidente vascular encefálico isquêmico. Por outro lado, foi implicada no câncer e em algumas doenças do SNC.

RECEPTORES E MECANISMOS DE AÇÃO DAS CININAS

As ações biológicas das cininas são mediadas por receptores específicos, localizados nas membranas dos tecidos-alvo. Foram definidos dois tipos de receptores de cininas, denominados B_1 e B_2, com base nos graus de potências agonistas; ambos são receptores acoplados à proteína G. (Observe que o B refere-se à bradicinina, e não ao receptor β-adrenérgico.) A bradicinina é a que apresenta maior afinidade na maioria dos sistemas de receptores B_2, seguida da Lys-bradicinina. Uma exceção é representada pelo receptor B_2, que medeia a contração do músculo liso venoso; esse receptor parece exibir maior sensibilidade à Lys-bradicinina. Evidências recentes sugerem a existência de dois subtipos de receptor B_2, que foram denominados B_{2A} e B_{2B}.

Os receptores B_1 parecem ter uma distribuição muito limitada nos tecidos de mamíferos e desempenham poucos papéis funcionais conhecidos. Estudos com camundongos nocaute que carecem de receptores B_1 funcionais sugerem que esses receptores participam na resposta inflamatória e também podem ser importantes nos efeitos das cininas de longa duração, como a síntese de colágeno e a multiplicação celular. Por outro lado, os receptores B_2 exibem uma ampla distribuição, que é compatível com os inúmeros efeitos biológicos mediados por esse tipo de receptor. A ligação de agonistas aos receptores B_1 desencadeia múltiplos eventos de transdução de sinais, inclusive mobilização do cálcio, transporte de cloreto, formação de óxido nítrico e ativação da fosfolipase C, fosfolipase A_2 e adenililciclase.

FÁRMACOS QUE AFETAM O SISTEMA CALICREÍNA-CININA

Dispõe-se de fármacos que modificam a atividade do sistema de calicreína-cinina. Foram envidados esforços consideráveis para o desenvolvimento de antagonistas dos receptores de cininas, visto que esses fármacos exibem considerável potencial terapêutico como agentes anti-inflamatórios e antinociceptivos. Dispõe-se de antagonistas competitivos dos receptores B_1 e B_2 para uso em pesquisa. Entre os exemplos de antagonistas dos receptores B_1 estão os peptídeos [Leu^8-des-Arg^9]bradicinina e Lys [Leu^8-des-Arg^9]bradicinina. Os primeiros antagonistas dos receptores B_2 descobertos também são derivados peptídicos da bradicinina. Esses antagonistas de primeira geração foram muito utilizados em estudos de farmacologia dos receptores de cininas em animais. Todavia, a sua meia-vida é curta, e esses agentes são quase inativos no receptor B_2 humano.

O **icatibanto** é um antagonista dos receptores B_2 de segunda geração. Trata-se de um decapeptídeo, com afinidade pelos receptores B_2 semelhante à da bradicinina. É rapidamente absorvido após administração subcutânea. O icatibanto demonstrou ser efetivo no tratamento do angioedema hereditário. Além disso, pode ser útil em outras condições, inclusive angioedema induzido por fármacos, doença das vias respiratórias, lesão térmica, ascite e pancreatite.

Recentemente, foi desenvolvida uma terceira geração de antagonistas dos receptores B_2; entre os exemplos estão o FR 173657, FR 172357 e NPC 18884. Esses antagonistas bloqueiam os receptores B_2 tanto em animais como em seres humanos e são ativos por via oral. Foi relatado que inibem a broncoconstrição induzida por bradicinina em cobaias, a inflamação induzida por carragenina em ratos e a nocicepção induzida por capsaicina em camundongos. Esses antagonistas são promissores para o tratamento da dor inflamatória nos seres humanos.

O SSR240612 é um novo antagonista potente e seletivo dos receptores B_1, ativo por via oral, nos seres humanos e em várias espécies de animais. Exibe atividades analgésicas e anti-inflamatórias em camundongos e ratos e, no momento, está em fase de desenvolvimento pré-clínico para o tratamento da dor inflamatória e neurogênica.

A síntese de cininas pode ser inibida pelo inibidor da calicreína, a **aprotinina**. A síntese de cininas também pode ser inibida por duas preparações C1-INH de plasma humano (nomes comerciais nos Estados Unidos: **Cinryze®** e **Berinert®**), que são usadas por via intravenosa para profilaxia ou tratamento do angioedema hereditário. A **ecalantida**, um inibidor da calicreína plasmática recombinante mais recentemente desenvolvido, também é efetiva. É mais potente e seletiva do que o C1-INH e pode ser administrada por injeção subcutânea.

As ações das cininas mediadas pela formação de prostaglandinas podem ser bloqueadas de forma inespecífica por inibidores da síntese de prostaglandinas, como o ácido acetilsalicílico. Por outro

booksmedicos.org

lado, as ações das cininas podem ser potencializadas com IECA, que bloqueiam a degradação dos peptídeos. De fato, conforme assinalado, a inibição do metabolismo da bradicinina por IECA contribui significativamente para a sua ação anti-hipertensiva.

Agonistas B_2-seletivos estão em fase de estudo e demonstraram ser efetivos em alguns estudos com animais de doença cardiovascular humana. Esses fármacos têm potencial no tratamento da hipertensão, hipertrofia do miocárdio e outras doenças.

VASOPRESSINA

A vasopressina (**arginina vasopressina, AVP; hormônio antidiurético, ADH**) desempenha uma importante função no controle de longo prazo da pressão arterial, por meio de sua ação sobre os rins, aumentando a reabsorção de água. Esse e outros aspectos da fisiologia da AVP são discutidos nos Capítulos 15 e 37 e, portanto, não serão revistos aqui.

A AVP também desempenha uma importante função na regulação de curto prazo da pressão arterial, por meio de sua ação vasoconstritora. Camundongos mutantes que carecem do gene do receptor V_{1a} apresentam uma pressão arterial significativamente mais baixa em comparação com camundongos de controle. A AVP aumenta a resistência periférica total quando infundida em doses inferiores àquelas necessárias à produção de uma concentração máxima da urina. Em geral, essas doses não aumentam a pressão arterial, visto que a atividade vasopressora do peptídeo é tamponada por uma redução reflexa do débito cardíaco. Quando a influência desse reflexo é removida, como, por exemplo, no choque, ocorre acentuado aumento da sensibilidade pressora à AVP. Essa sensibilidade pressora à AVP também está aumentada em pacientes com hipotensão ortostática idiopática. A AVP em doses mais altas aumenta a pressão arterial, mesmo quando os reflexos barorreceptores estão intactos.

RECEPTORES, AGONISTAS E ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA

Foram identificados três subtipos de receptores de AVP; todos estão acoplados à proteína G. Os receptores V_{1a} medeiam a ação vasoconstritora da AVP; os receptores V_{1b} medeiam a liberação de ACTH pelos corticotropos da hipófise; e os receptores V_2 medeiam a ação antidiurética. Os efeitos de V_{1a} são mediados pela ativação da fosfolipase C pela proteína G_q, formação de trifosfato de inositol e aumento da concentração intracelular de cálcio. Os efeitos V_2 são mediados pela ativação da adenililciclase pela G_s.

Foram sintetizados análogos da AVP seletivos quanto à sua atividade vasoconstritora ou antidiurética. O agonista vasoconstritor V_1 mais específico sintetizado até agora é a [Phe^2, Ile^3, Orn^8]vasotocina. Os análogos antidiuréticos V_2 seletivos incluem a 1-desamino[D-Arg^8]arginina vasopressina (dDAVP) e a 1-desamino[Val^4,D-Arg^8]arginina vasopressina (dVDAVP).

A AVP demonstrou ser benéfica no tratamento de estados de choque vasodilatadores, pelo menos em parte devido à sua atividade agonista V_{1a}. A **terlipressina** (triglicil-lisina vasopressina), um análogo sintético da vasopressina, que é convertida em lisina vasopressina no corpo, também é efetiva. A terlipressina e a [Phe^2, Ile^3, Orn^8]vasotocina podem ter vantagens em relação à AVP, uma vez que são mais seletivas para os receptores V_1 e apresentam meias-vidas mais longas.

Dispõe-se também de antagonistas da ação vasoconstritora da AVP. O antagonista peptídico $d(CH2)_5[Tyr(Me)^2]AVP$ também exerce atividade antioxitócica, porém não antagoniza a ação antidiurética da AVP. Um antagonista relacionado, $d(CH2)_5[Tyr(Me)^2Dab^5]AVP$, carece de antagonismo da oxitocina, porém exibe menos atividade anti-V_1. Foram desenvolvidos antagonistas não peptídicos do receptor V_{1a}, ativos por via oral; entre os exemplos estão a **relcovaptana** e o **SRX251**.

Os antagonistas V_{1a} têm sido particularmente úteis na descoberta de uma importante função que a AVP desempenha na regulação da pressão arterial, em situações como desidratação e hemorragia. Esses antagonistas têm potencial como agentes terapêuticos no tratamento de doenças e condições diversificadas, como doença de Raynaud, hipertensão, insuficiência cardíaca, edema cerebral, cinetose, câncer, trabalho de parto prematuro e redução da agressividade. Até o momento, os estudos têm focalizado, em sua maior parte, a insuficiência cardíaca; foram obtidos resultados promissores com antagonistas V_2, como a **tolvaptana**, que, entretanto, está aprovada apenas para uso na hiponatremia. Os antagonistas V_{1a} também apresentam potencial, e a **conivaptana** (YM087), um fármaco com atividade antagonista V_{1a} e V_2, também foi aprovada para o tratamento da hiponatremia (ver Capítulo 15).

PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Síntese e estrutura

Os átrios e outros tecidos de mamíferos contêm uma família de peptídeos com propriedades natriuréticas, diuréticas, vasorrelaxantes e outras. A família compreende o peptídeo natriurético atrial (ANP, do inglês *atrial natriuretic peptide*), o peptídeo natriurético cerebral (BNP, do inglês *brain natriuretic peptide*) e o

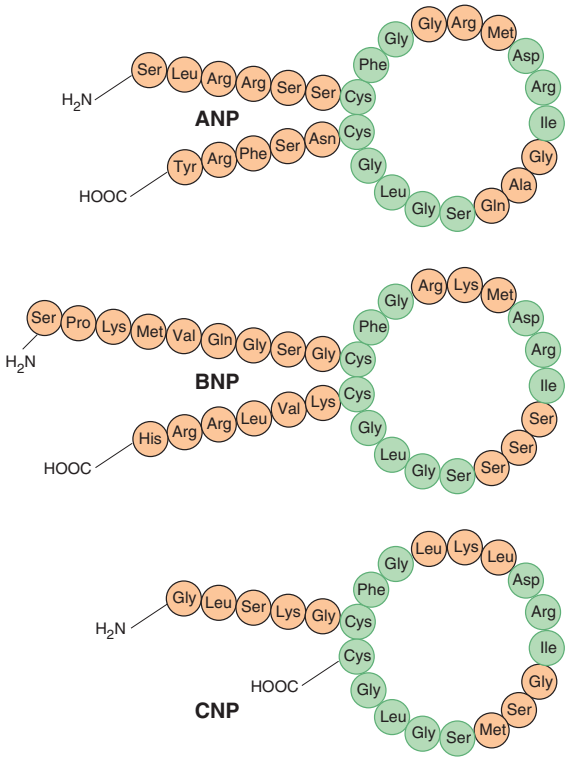


FIGURA 17-5 Estruturas do peptídeo natriurético atrial (ANP), do peptídeo natriurético cerebral (BNP) e do peptídeo natriurético tipo C (CNP). As sequências comuns aos três peptídeos estão indicadas em verde.

booksmedicos.org

peptídeo natriurético tipo C (CNP, do inglês *C-type natriuretic peptide*). Os peptídeos compartilham um anel de dissulfeto de 17 aminoácidos com extremidades C- e N-terminais variáveis (Figura 17-5). Um quarto peptídeo, a urodilatina, tem a mesma estrutura do ANP, com uma extensão de quatro aminoácidos na extremidade N-terminal. Os efeitos renais desses peptídeos são discutidos no Capítulo 15.

O ANP é derivado da extremidade carboxiterminal de um precursor comum, denominado pré-pró-ANP. O ANP é sintetizado sobretudo nas células dos átrios cardíacos, mas também no miocárdio ventricular, por neurônios no SNC e no sistema nervoso periférico e nos pulmões.

O estímulo mais importante para a liberação do ANP do coração é o estiramento atrial por meio de canais iônicos mecanossensíveis. A liberação de ANP também é aumentada pela expansão do volume, mudança da posição ereta para o decúbito e exercício físico. A liberação de ANP também pode ser aumentada por estimulação simpática por meio dos receptores α_{1A}-adrenérgicos, endotelinas por intermédio do subtipo de receptor ET_A (ver adiante), glicocorticoides e AVP. A concentração plasmática de ANP aumenta em diversos estados patológicos, inclusive na insuficiência cardíaca, no aldosteronismo primário, na insuficiência renal crônica e na síndrome de secreção inapropriada de ADH.

A administração de ANP aumenta a excreção de sódio e o fluxo de urina. A natriurese induzida por ANP é devida a um aumento na taxa de filtração glomerular e a uma redução na reabsorção tubular proximal de sódio. O ANP também inibe a liberação de renina, aldosterona e AVP; essas alterações também podem aumentar a excreção de sódio e de água. Por fim, o ANP causa vasodilatação e diminui a pressão arterial. A supressão da produção de ANP ou o bloqueio de sua ação comprometem a resposta natriurética à expansão de volume e causam elevação da pressão arterial.

À semelhança do ANP, o BNP é sintetizado principalmente no coração. O BNP existe em duas formas, com 26 ou 32 aminoácidos (Figura 17-5). A exemplo do ANP, a liberação do BNP parece estar relacionada com o volume; com efeito, pode haver cossecreção dos dois peptídeos. O BNP apresenta atividades natriuréticas, diuréticas e hipotensoras semelhantes às do ANP, porém circula em menor concentração.

O CNP consiste em 22 aminoácidos (Figura 17-5). Localiza-se predominantemente no SNC, porém também está presente em vários outros tecidos, incluindo o endotélio vascular, os rins e o intestino. Não foi encontrado em concentrações significativas na circulação. O CNP exibe menos atividade natriurética e diurética do que o ANP e o BNP, porém atua como potente vasodilatador e pode contribuir para a regulação da resistência periférica.

A urodilatina é sintetizada nos túbulos distais dos rins por processamento alternativo do precursor do ANP. Produz natriurese e diurese potentes, de modo que atua como regulador parácrino da excreção de sódio e de água. Além disso, relaxa o músculo liso vascular.

Farmacodinâmica e farmacocinética

As ações biológicas dos peptídeos natriuréticos são mediadas por sua associação a receptores específicos de alta afinidade, localizados na superfície das células-alvo. Foram identificados três subtipos de receptores, denominados **ANP_A**, **ANP_B** e **ANP_C** (também conhecidos como NPR_1, NPR_2 e NPR_3). Os receptores ANP_A e ANP_B contêm atividade de guanililciclase em seus domínios intracelulares. Os principais ligantes do receptor ANP_A são ANP e BNP. O receptor ANP_B assemelha-se, em sua estrutura, ao receptor ANP_A, porém o seu principal ligante parece ser o CNP. O receptor ANP_C está acoplado à inibição da adenililciclase ou à ativação da fosfolipase C; liga-se aos três peptídeos natriuréticos.

Os peptídeos natriuréticos apresentam meia-vida curta na circulação. São metabolizados nos rins, no fígado e nos pulmões pela endopeptidase neutra NEP 24.11. A inibição dessa endopeptidase resulta em aumentos dos níveis circulantes dos peptídeos natriuréticos, em natriurese e diurese. Os peptídeos também são removidos da circulação por meio de sua ligação a receptores ANP_C do endotélio vascular. Esse receptor liga-se aos peptídeos natriuréticos com igual afinidade. O receptor e o peptídeo ligado são internalizados, o peptídeo sofre degradação enzimática, e o receptor retorna à superfície celular. Os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam níveis plasmáticos elevados de ANP e BNP; esse último surgiu como marcador diagnóstico e prognóstico nessa condição.

FUNÇÃO CLÍNICA DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos podem ser administrados como ANP (**carperitida**) ou BNP (**nesiritida**) recombinantes. Esses peptídeos produzem vasodilatação, natriurese e inibição do sistema renina-angiotensina. Essas ações parecem ser muito promissoras para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, porém os estudos clínicos realizados produziram resultados variáveis. A concentração sérica de BNP endógeno aumenta na insuficiência cardíaca, e a monitoração desse peptídeo demonstrou ter valor prognóstico.

Os níveis circulantes de peptídeos natriuréticos também podem ser aumentados por inibidores da vasopeptidase. Esses últimos constituem uma nova classe de fármacos cardiovasculares que inibem duas enzimas metaloproteases, a NEP 24.11 e a ECA. Por conseguinte, esses fármacos aumentam simultaneamente os níveis de peptídeos natriuréticos e diminuem a formação de ANG II. Em consequência, aumentam a vasodilatação, reduzem a vasoconstrição e aumentam a excreção de sódio, diminuindo, por sua vez, a resistência vascular periférica e a pressão arterial.

Os inibidores da vasopeptidase recém-desenvolvidos incluem o **omapatrilate**, o **sampatrilate** e o **fasidotrilate**. O omapatrilate, que recebeu a maior atenção, reduz a pressão arterial em modelos animais de hipertensão, bem como em pacientes hipertensos, e também melhora a função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. Infelizmente, o omapatrilate está associado a uma incidência significativa de angioedema, além de tosse e tontura, e não foi aprovado para uso clínico.

■ ENDOTELINAS

O endotélio constitui a fonte de uma variedade de substâncias com atividades vasodilatadoras (PGI_2 e óxido nítrico) e vasoconstritoras. Essas últimas incluem a família das endotelinas, potentes peptídeos vasoconstritores que foram isolados pela primeira vez de células endoteliais aórticas.

Biossíntese, estrutura e depuração

Foram identificadas três isoformas da endotelina: a endotelina originalmente descrita, a **ET-1**, e dois peptídeos semelhantes,

booksmedicos.org

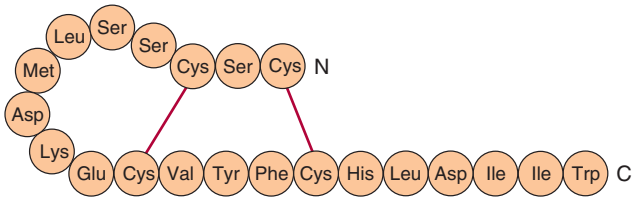


FIGURA 17-6 Estrutura da endotelina humana-1.

ET-2 e **ET-3**. Cada isoforma, produto de um gene diferente, é sintetizada na forma pré-pró, que é processada a um pró-peptídeo e, em seguida, ao peptídeo maduro. O processamento nos peptídeos maduros ocorre por meio da ação da enzima conversora de endotelina. Cada endotelina é um peptídeo de 21 aminoácidos que contém duas pontes de dissulfeto. A estrutura da ET-1 é mostrada na Figura 17-6.

As endotelinas estão amplamente distribuídas pelo corpo. A ET-1 é a endotelina predominante secretada pelo endotélio vascular. É também produzida por neurônios e astrócitos no SNC e em células endometriais, mesangiais renais, de Sertoli, epiteliais da mama e outras células. A ET-2 é produzida predominantemente nos rins e no intestino, ao passo que a ET-3 é encontrada em maiores concentrações no cérebro, embora também esteja presente no trato gastrintestinal, nos pulmões e nos rins. As endotelinas são encontradas no sangue, porém em baixas concentrações; aparentemente, atuam em nível local, de modo parácrino ou autócrino, mais do que como hormônios circulantes.

A expressão do gene ET-1 é aumentada por fatores de crescimento e citocinas, inclusive fator do crescimento transformador β (TGF-β) e interleucina 1 (IL-1), por substâncias vasoativas, inclusive ANG II e AVP, e pelo estresse mecânico. A expressão é inibida pelo óxido nítrico, pela prostaciclina e pelo ANP.

A depuração das endotelinas da circulação é rápida e envolve tanto a degradação enzimática por NEP 24.11 como a sua depuração pelo receptor de ET_B.

Ações

As endotelinas exercem ações disseminadas no organismo. Em particular, produzem uma poderosa vasoconstrição dependente da dose na maioria dos leitos vasculares. A administração intravenosa de ET-1 causa uma redução rápida e transitória da pressão arterial, seguida de aumento sustentado. A resposta depressora resulta da liberação de prostaciclina e de óxido nítrico do endotélio vascular, ao passo que a resposta pressora decorre da contração direta do músculo liso vascular. As endotelinas também exercem ações inotrópicas e cronotrópicas positivas diretas sobre o coração e atuam como potentes vasoconstritores coronarianos. Atuam sobre os rins, produzindo vasoconstrição e diminuindo a taxa de filtração glomerular e a excreção de sódio e de água. No sistema respiratório, as endotelinas causam potente contração do músculo liso traqueal e brônquico. As endotelinas interagem com vários sistemas endócrinos, aumentando a secreção de renina, aldosterona, AVP e ANP. Exercem diversas ações sobre o SNC, o sistema nervoso periférico, sistema gastrintestinal, fígado, sistema urinário, sistema reprodutor, olhos, sistema esquelético e pele. Por fim, a ET-1 é um poderoso mitógeno para as células musculares lisas vasculares, os miócitos cardíacos e as células mesangiais glomerulares.

Dois subtipos de receptores de endotelina, denominados **ET_A** e **ET_B**, estão disseminados pelo corpo. Os receptores ET_A apresentam alta afinidade pela ET-1 e baixa afinidade pela ET-3 e localizam-se nas células musculares lisas, onde medeiam a vasoconstrição (Figura 17-7). Os receptores ET_B têm afinidades aproximadamente iguais pela ET-1 e ET-3 e são encontrados sobretudo nas células endoteliais vasculares, onde medeiam a liberação de PGI_2 e de óxido nítrico. Alguns receptores ET_B também ocorrem nas células musculares lisas e medeiam a vasoconstrição. Ambos os subtipos de receptores pertencem à família de receptores de domínio 7-transmembrana acoplados à proteína G.

Os mecanismos de transdução de sinais desencadeados pela ligação da ET-1 a seus receptores vasculares incluem a estimulação da fosfolipase C, a formação de trifosfato de inositol e a liberação de cálcio do retículo endoplasmático, resultando em vasoconstrição. Por outro lado, a estimulação da síntese de PGI_2 e de óxido nítrico resulta em diminuição da concentração intracelular de cálcio e vasodilatação.

INIBIDORES DA SÍNTESE E AÇÃO DAS ENDOTELINAS

O sistema das endotelinas pode ser bloqueado por antagonistas dos receptores e por fármacos que bloqueiam a enzima conversora de endotelina. Os receptores de endotelinas ET_A ou ET_B podem ser bloqueados de modo seletivo, ou ambos podem ser bloqueados por antagonistas não seletivos de ET_A-ET_B.

A **bosentana** é um bloqueador não seletivo dos receptores. É ativa por via oral e bloqueia as respostas tanto depressora transitória inicial (ET_B) como pressora prolongada (ET_A) à endotelina intravenosa. Foram desenvolvidos inúmeros antagonistas dos receptores de endotelina ativos por via oral, com maior seletividade, disponíveis para uso em pesquisa. Os exemplos incluem os antagonistas seletivos de ET_A, a **ambrisentana**, que foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da hipertensão arterial pulmonar, e a **sitaxsentana**. Um novo antagonista dos dois receptores de endotelina, a **macitentana,** foi recentemente aprovado pela FDA. Parece ter maior eficácia na hipertensão pulmonar em comparação com os outros antagonistas e é bem tolerado, com menos efeitos colaterais.

A formação das endotelinas pode ser bloqueada pela inibição da enzima conversora de endotelina com fosforamidon. O fosforamidon não é específico para a enzima conversora de endotelina; todavia, há inibidores mais seletivos, incluindo CGS35066, atualmente disponível para pesquisas. Embora o potencial terapêutico desses fármacos pareça similar ao dos antagonistas dos receptores de endotelina (ver adiante), seu uso foi superado pelos antagonistas da endotelina.

Funções fisiológicas e patológicas da endotelina: efeitos dos antagonistas da endotelina

A administração sistêmica de antagonistas dos receptores de endotelina ou de inibidores da enzima conversora de endotelina provoca vasodilatação e diminui a pressão arterial em seres humanos e em animais de laboratório. A administração intra-arterial dos fármacos também provoca vasodilatação de início lento no antebraço de seres humanos. Essas observações forneceram evidências de que o sistema das endotelinas participa na regulação do tônus vascular, mesmo em condições de repouso. A atividade do sistema é maior nos homens do que nas mulheres. Aumenta com a idade, efeito que pode ser contrabalançado pela prática regular de exercício aeróbico.

booksmedicos.org

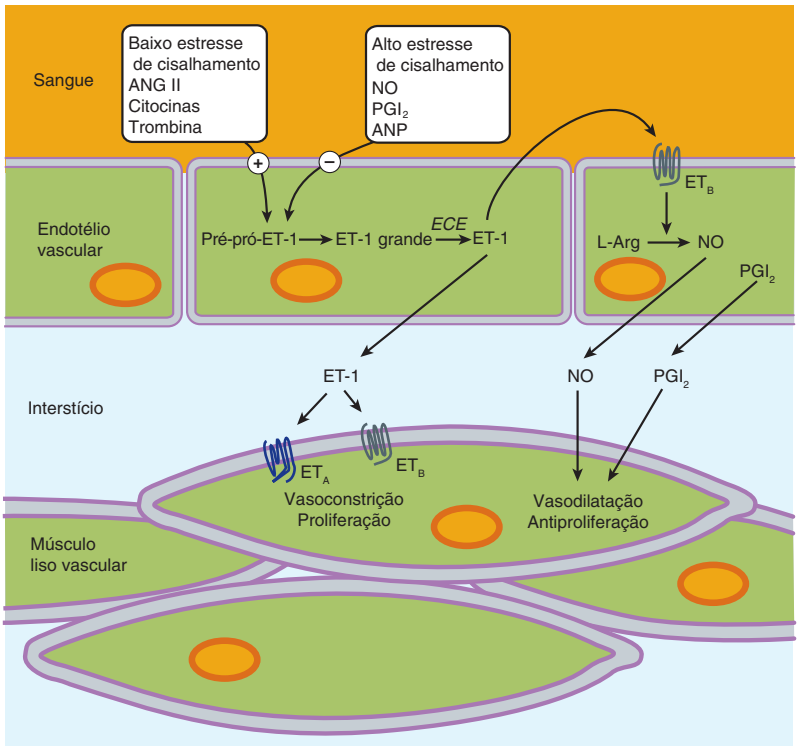


FIGURA 17-7 Produção de endotelina-1 (ET-1) no endotélio vascular e seus efeitos diretos e indiretos sobre as células musculares lisas mediados pelos receptores ET_A e ET_B. ANG II, angiotensina II; ANP, peptídeo natriurético atrial; Arg, arginina; ET-1 grande, pró-ET-1; ECE, enzima conversora de endotelina; NO, óxido nítrico; Pré-pró-ET-1, precursor de ET-1 grande; PGI_2, prostaglandina I_2.

A produção aumentada de ET-1 foi implicada em uma variedade de doenças cardiovasculares, como hipertensão, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, aterosclerose, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio. A ET-1 também participa de doenças pulmonares, como asma e hipertensão pulmonar, e de doenças renais e várias neoplasias malignas, como câncer de ovário.

Os antagonistas da endotelina têm considerável potencial no tratamento dessas doenças. Com efeito, o antagonismo das endotelinas com bosentana, sitaxsentana, ambrisentana e macitentana demonstrou ser um tratamento moderadamente efetivo e, em geral, bem tolerado para pacientes com hipertensão arterial pulmonar, uma condição importante com poucos tratamentos efetivos disponíveis. Infelizmente, tanto a bosentana como a sitaxsentana têm sido associadas à hepatotoxicidade grave. Outros alvos promissores para esses fármacos incluem hipertensão resistente, doença renal crônica, doença do tecido conectivo e hemorragia subaracnóidea. Por outro lado, os estudos clínicos dos fármacos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva têm sido decepcionantes.

Em certas ocasiões, os antagonistas das endotelinas provocam hipotensão sistêmica, aumento da frequência cardíaca, rubor ou edema facial e cefaleia. Os efeitos gastrintestinais potenciais incluem náuseas, vômitos e constipação intestinal. Em virtude de seus efeitos teratogênicos, os antagonistas da endotelina estão contraindicados durante a gravidez. A bosentana tem sido associada à hepatotoxicidade fatal, e os pacientes que a utilizam precisam efetuar provas de função hepática mensalmente. São necessários resultados negativos do teste de gravidez para mulheres em idade fértil que utilizam o fármaco.

PEPTÍDEO INTESTINAL VASOATIVO

O peptídeo intestinal vasoativo (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*) tem 28 aminoácidos e pertence à família de peptídeos do glucagon e da secretina. O VIP encontra-se amplamente distribuído pelo SNC e pelo sistema nervoso periférico, onde atua como um dos principais neurotransmissores peptídicos. É encontrado em neurônios pré-sinápticos colinérgicos no SNC, bem como em neurônios peptidérgicos periféricos que inervam diversos tecidos, incluindo o coração, os pulmões, o trato gastrintestinal, o trato urogenital, a pele, os olhos, os ovários e a glândula tireoide. Muitos vasos sanguíneos são inervados por neurônios de VIP. O VIP também está presente em órgãos-chave do sistema imune, como timo, baço e linfonodos. Embora seja encontrado no sangue, onde sofre rápida degradação, o VIP não parece atuar como hormônio. Participa de uma ampla variedade de funções biológicas, incluindo processos metabólicos, secreção de glândulas endócrinas e exócrinas, diferenciação celular, relaxamento do músculo liso e resposta imune.

O VIP exerce efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular. Produz acentuada vasodilatação na maioria dos leitos vasculares e, nesse aspecto, é mais potente do que a acetilcolina em uma base molar. No coração, o VIP causa vasodilatação coronariana e exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos. Por conseguinte, pode participar da regulação do fluxo sanguíneo coronariano, da contração e da frequência cardíaca.

Os efeitos do VIP são mediados por dois receptores acoplados à proteína G, o VPAC1 e o VPAC2. Ambos os receptores

booksmedicos.org

Tratamento da hipertensão pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática é uma doença progressiva e potencialmente fatal; os sinais e sintomas incluem dispneia, dor torácica, síncope, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca direita. É necessária uma suplementação contínua de oxigênio nasal para a maioria dos pacientes, e são comumente usados anticoagulantes. Os tratamentos clínicos direcionados para a resistência vascular pulmonar elevada têm sido menos bem-sucedidos do que aqueles utilizados na hipertensão comum (ver Capítulo 11). Além dos antagonistas da endotelina mencionados no texto (a bosentana, a ambrisentana e a macitentana estão aprovadas para uso na HAP), agentes vasoativos promovidos para a HAP incluem prostaglandinas (epoprostenol, treprostinila, iloprosta), óxido nítrico, inibidores da PDE-5 (sildenafila, tadalafila) e bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (nifedipino, anlodipino, diltiazem). O **riociguate,** uma pequena molécula ativadora da guanililciclase solúvel, aumenta o GMPc independentemente do óxido nítrico, reduz a pressão vascular pulmonar e aumenta a duração do exercício. O riociguate foi aprovado nos Estados Unidos em 2013. O **fasudil** é um inibidor seletivo da RhoA/Rho cinase (ROCK) em fase de investigação, que parece reduzir a pressão arterial pulmonar na HAP. O tratamento cirúrgico para a doença avançada inclui a criação de uma derivação atrial direita para o átrio esquerdo e transplante de pulmão.

estão amplamente distribuídos no SNC, no coração, nos vasos sanguíneos e em outros tecidos. O VIP tem alta afinidade por ambos os subtipos de receptores. A ligação do VIP a seus receptores resulta em ativação da adenililciclase e formação de AMPc, que é responsável pela vasodilatação e por muitos outros efeitos do peptídeo. Outras ações podem ser mediadas pela síntese de trifosfato de inositol e mobilização do cálcio. O VIP também pode ligar-se com baixa afinidade ao receptor peptídico ativador da adenililciclase da hipófise semelhante ao VIP, PAC1.

Na atualidade, dispõe-se de análogos do VIP com meias-vidas mais longas do que o VIP para uso em pesquisa. Um exemplo é o estearil-NIe^{17}-VIP, que é 100 vezes mais potente do que o peptídeo nativo. Esses fármacos têm potencial como agentes terapêuticos para doenças cardiovasculares, pulmonares, gastrintestinais e do sistema nervoso, incluindo doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Podem ser também efetivos no tratamento de várias doenças inflamatórias e diabetes. Com efeito, alguns derivados do VIP estão, no momento atual, em fase de testes pré-clínicos e clínicos para o tratamento do diabetes tipo 2 e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Infelizmente, seu uso é atualmente restrito por várias questões, incluindo disponibilidade oral precária e hipotensão. Antagonistas do receptor do VIP também foram desenvolvidos.

SUBSTÂNCIA P

A substância P pertence à família de **taquicininas** de peptídeos, que compartilham a sequência carboxiterminal comum Phe-Gly-Leu-Met. Outros membros dessa família são a **neurocinina A** e a **neurocinina B**. A substância P é um undecapeptídeo, ao passo que as neurocininas A e B são decapeptídeos.

A substância P é encontrada no SNC, onde atua como neurotransmissor (ver Capítulo 21), bem como no trato gastrintestinal, onde também pode atuar como neurotransmissor do sistema nervoso entérico e como hormônio local (ver Capítulo 6).

A substância P é o membro mais importante da família das taquicininas. Exerce uma variedade de ações centrais que implicam o peptídeo no comportamento, na ansiedade, na depressão, nas náuseas e nos vômitos; é encontrada em fibras aferentes periféricas de dor. Trata-se de um potente vasodilatador arteriolar, que produz acentuada hipotensão nos seres humanos e em várias espécies de animais. A vasodilatação é mediada pela liberação de óxido nítrico do endotélio. A substância P provoca contração do músculo liso venoso, intestinal e brônquico. Estimula também a secreção pelas glândulas salivares e causa diurese e natriurese pelos rins.

As ações da substância P e das neurocininas A e B são mediadas por três receptores de taquicininas acoplados à proteína G_q, denominados NK_1, NK_2 e NK_3. A substância P é o ligante preferido do receptor NK_1. Esse receptor está disseminado por todo o corpo e é o receptor de taquicininas predominante no cérebro humano. Entretanto, as neurocininas A e B também exibem considerável afinidade com esse receptor. Nos seres humanos, os efeitos centrais e periféricos da substância P são mediados, em sua maioria, pelos receptores NK_1. Todos os três subtipos de receptores estão acoplados à síntese de trifosfato de inositol e mobilização do cálcio.

Foram desenvolvidos diversos antagonistas não peptídicos dos receptores NK_1. Esses compostos, ativos por via oral, são altamente seletivos e penetram no cérebro. Estudos clínicos recentes mostraram que esses antagonistas podem ser úteis no tratamento da depressão e de outros transtornos, bem como na prevenção dos vômitos induzidos por quimioterapia. O **aprepitanto** é o primeiro desses compostos a ser aprovado para prevenção das náuseas e dos vômitos pós-operatórios e induzidos por quimioterapia (ver Capítulo 62). O **fosaprepitanto** é um pró-fármaco convertido em aprepitanto após administração intravenosa e que pode constituir uma alternativa parenteral útil ao aprepitanto oral.

Estudos recentes implicaram o sistema da substância P-NK_1 no câncer. A substância P e os receptores NK_1 estão presentes em uma variedade de células tumorais, e os antagonistas dos receptores NK_1 exercem uma ação antitumoral. Por conseguinte, fármacos como o aprepitanto têm potencial como agentes antineoplásicos.

NEUROTENSINA

A neurotensina (NT) é um tridecapeptídeo que foi isolado pela primeira vez do SNC, mas que subsequentemente foi encontrado no trato gastrintestinal. Está também presente na circulação e em vários órgãos, incluindo o coração, os pulmões, o fígado, o pâncreas e o baço.

A NT é sintetizada como parte de um precursor maior, que também contém a **neuromedina N,** um peptídeo de seis

booksmedicos.org

aminoácidos semelhante à NT. No cérebro, o processamento do precursor leva principalmente à formação de NT e de neuromedina N; ambas são liberadas das terminações nervosas. No intestino, o processamento leva principalmente à formação de NT e de um peptídeo maior que contém a sequência da neuromedina N na extremidade carboxiterminal. Ambos os peptídeos são secretados na circulação após a ingestão de alimentos. A maior parte da atividade da NT é mediada pelos seis últimos aminoácidos, NT(8-13).

À semelhança de muitos outros neuropeptídeos, a NT desempenha uma dupla função como neurotransmissor ou neuromodulador no SNC e como hormônio local na periferia. Quando administrada centralmente, a NT exerce efeitos potentes, inclusive hipotermia, antinocicepção e modulação da neurotransmissão da dopamina e do glutamato. Quando administrada na circulação periférica, provoca vasodilatação, hipotensão, aumento da permeabilidade vascular, secreção aumentada de vários hormônios da adeno-hipófise, hiperglicemia, inibição da secreção de ácido gástrico e pepsina e inibição da motilidade gástrica. A NT também exerce efeitos sobre o sistema imune.

No SNC, existem associações estreitas entre a NT e os sistemas de dopamina, e a NT pode estar envolvida em distúrbios clínicos em que atuam vias dopaminérgicas, como a esquizofrenia, a doença de Parkinson e o uso abusivo de substâncias. Em concordância com essa observação, foi constatado que a administração central de NT produz efeitos em roedores similares àqueles produzidos por fármacos antipsicóticos.

Os efeitos da NT são mediados por três subtipos de receptores de NT, designados como NTR_1, NTR_2 e NTR_3, também conhecidos como NTS_1, NTS_2 e NTS_3. Os receptores NTR_1 e NTR_2 pertencem à superfamília acoplada à proteína G_q; o receptor NTR_3 é uma proteína de um único domínio transmembrana, que não está estruturalmente relacionada com NTS_1 ou NTS_2. Pertence a uma família de proteínas de seleção e, por esse motivo, é conhecida como NTR_3/sortilina.

O uso potencial da NT como agente antipsicótico tem sido dificultado pela sua rápida degradação na circulação e incapacidade de atravessar a barreira hematencefálica. Entretanto, foi desenvolvida uma série de análogos da NT(8-13) que exercem atividade semelhante ao antipsicótico em estudos com animais. Esses agonistas incluem NT69L, que se liga com alta afinidade ao NTR_1 e ao NTR_2; e NT79, que se liga preferencialmente ao NTR_2. Outro agonista, PD149163, tem melhor estabilidade metabólica.

Além de sua possível função como agentes antipsicóticos, esses agonistas podem ser úteis no tratamento da dor, do abuso de psicoestimulantes e da doença de Parkinson. Os efeitos adversos potenciais incluem hipotermia e hipotensão. Pode ocorrer desenvolvimento de tolerância a alguns dos efeitos dos agonistas.

Os receptores de NT podem ser bloqueados pelos antagonistas não peptídicos SR142948A e meclinertanto (SR48692). O SR142948A é um potente antagonista da hipotermia e analgesia produzidas pela administração central de NT. Além disso, bloqueia os efeitos cardiovasculares da NT sistêmica.

PEPTÍDEO RELACIONADO COM O GENE DA CALCITONINA

O peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (**CGRP**) é um membro da família de peptídeos da calcitonina, que também inclui a calcitonina, a adrenomedulina e a amilina. O CGRP consiste em 37 aminoácidos. Nos seres humanos, o CGRP é encontrado em duas formas, denominadas α-CGRP e β-CGRP, que são derivadas de genes separados e que diferem em três aminoácidos, mas que exibem atividade biológica semelhante. À semelhança da calcitonina, o CGPR está presente em grandes quantidades nas células C da glândula tireoide. Além disso, distribui-se amplamente pelos SNC, sistema nervoso periférico, sistemas cardiovascular e respiratório e trato gastrintestinal. No sistema cardiovascular, as fibras neuronais que contêm CGRP são mais abundantes ao redor das artérias do que das veias, e mais nos átrios do que nos ventrículos. As fibras que contêm CGRP estão associadas à maior parte do músculo liso do trato gastrintestinal. O CGRP é encontrado com a substância P (ver anteriormente) em algumas dessas regiões e com a acetilcolina em outras.

Quando injetado no SNC, o CGRP produz uma variedade de efeitos, inclusive hipertensão e anorexia. Quando injetado na circulação sistêmica, o peptídeo provoca hipotensão e taquicardia. A ação hipotensora do CGRP resulta da ação vasodilatadora do peptídeo; com efeito, o CGRP é o mais potente vasodilatador até agora descoberto. Ele dilata múltiplos leitos vasculares, porém a circulação coronária é particularmente sensível. A vasodilatação é mediada por um mecanismo não endotelial pela ativação da adenililciclase.

As ações do CGRP são mediadas por um único tipo de receptor. Esse receptor heterodimérico consiste no receptor semelhante ao receptor de calcitonina (CLR) acoplado à proteína G combinado com a proteína modificadora de atividade do receptor RAMP1.

Foram desenvolvidos antagonistas peptídicos e não peptídicos do receptor de CGRP. O CGRP8-37 foi extensamente usado na investigação das ações do CGRP, porém exibe afinidade com receptores relacionados, incluindo os da adrenomedulina (ver adiante). Os antagonistas não peptídicos do receptor de CGRP têm como alvo a interface entre o CLR e a RAMP1, tornando-os, desse modo, mais seletivos para o receptor do CGRP. Exemplos são o **olcegepanto** e o **telcagepanto.**

Há evidências cumulativas de que a liberação do CGRP do nervo trigêmeo desempenha uma função central na fisiopatologia da enxaqueca. O peptídeo é liberado durante crises de enxaqueca, e o tratamento bem-sucedido da enxaqueca com um agonista seletivo da serotonina normaliza os níveis cranianos de CGRP. Ensaios clínicos mostraram que o olcegepanto é efetivo no tratamento da enxaqueca; entretanto, devido à sua baixa biodisponibilidade, precisa ser administrado por injeção intravenosa. O telcagepanto também é efetivo e mostra-se ativo por via oral, porém apresentou hepatotoxicidade em um pequeno número de pacientes.

ADRENOMEDULINA

A adrenomedulina (AM) foi descoberta em tecido de feocromocitoma da medula suprarrenal em seres humanos. Trata-se de um peptídeo de 52 aminoácidos com um anel de seis aminoácidos e uma sequência de amidação C-terminal. À semelhança do CGRP, a AM é um membro da família de peptídeos da calcitonina. Foi identificado um peptídeo relacionado, denominado adrenomedulina 2, também conhecida como intermedina, em seres humanos e outros mamíferos.

A AM está amplamente distribuída pelo corpo. As maiores concentrações encontram-se nas glândulas suprarrenais, no hipotálamo e na adeno-hipófise; todavia, verifica-se também a

booksmedicos.org

presença de níveis elevados nos rins, nos pulmões, no sistema cardiovascular e no trato gastrintestinal. A AM no plasma origina-se, aparentemente, do coração e da rede vascular.

Nos animais, a AM dilata os vasos de resistência nos rins, no cérebro, nos pulmões, nas patas traseiras e no mesentélio, resultando em acentuada hipotensão prolongada. Por sua vez, a hipotensão causa aumentos reflexos da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Essas respostas também são observadas durante a infusão intravenosa do peptídeo em seres humanos saudáveis. A AM também atua sobre os rins, aumentando a excreção de sódio e a liberação de renina, e exerce outros efeitos endócrinos, inclusive inibição da secreção de aldosterona e insulina. A AM atua sobre o SNC, onde aumenta o efluxo simpático.

As diversas ações da AM são mediadas por um receptor estreitamente relacionado com o receptor do CGRP (ver anteriormente). Ocorre comontagem do CLR com os subtipos 2 e 3 da RAMP, formando, assim o receptor de AM. A ligação da AM com a CLR ativa a G_s e desencadeia a formação de AMPc nas células musculares lisas vasculares; além disso, aumenta a produção de óxido nítrico das células endoteliais. Outras vias de sinalização também estão envolvidas.

Os níveis circulantes de AM aumentam durante o exercício físico intenso. Os níveis também aumentam em diversos estados patológicos, incluindo hipertensão essencial e pulmonar, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca e renal. Os níveis plasmáticos de AM estão aumentados proporcionalmente à gravidade dessas doenças, e isso pode constituir um marcador prognóstico útil. As funções da AM nesses estados ainda não foram definidas; no entanto, acredita-se que o peptídeo atua como antagonista fisiológico das ações dos vasoconstritores, incluindo ET-1 e ANG II. Em virtude dessas ações, a AM pode proteger o organismo contra sobrecarga e lesão cardiovasculares, bem como ser benéfica no tratamento de algumas doenças cardiovasculares.

NEUROPEPTÍDEO Y

A família do neuropeptídeo Y é um sistema de múltiplos ligantes/receptores que consiste em três agonistas polipeptídicos, que se ligam a quatro receptores distintos com diferente atividade e potência, e os ativam. Os peptídeos são o **polipeptídeo pancreático (PP)**, o **peptídeo YY (PYY),** e o **neuropeptídeo Y (NPY).** Cada peptídeo consiste em 36 aminoácidos e possui uma extremidade C-terminal amidada. O PP é secretado pelas ilhotas de Langerhans após a ingestão de alimento proporcionalmente ao conteúdo calórico e parece atuar principalmente no tronco encefálico e no nervo vago para promover a supressão do apetite, inibir o esvaziamento gástrico e aumentar o gasto de energia; exerce também ações diretas no intestino. O PYY é liberado por células L enteroendócrinas da parte distal do intestino, proporcionalmente à ingestão de alimento, e produz efeitos anorexigênicos.

O NPY é um dos neuropeptídeos mais abundantes, tanto no SNC como no sistema nervoso periférico. Enquanto o PYY e o PP atuam como hormônios neuroendócrinos, o NPY atua como neurotransmissor. No sistema nervoso simpático, o NPY localiza-se, com frequência, em neurônios noradrenérgicos e atua, aparentemente, como vasoconstritor e como cotransmissor com a norepinefrina. O restante desta seção trata do NPY.

O NPY produz uma variedade de efeitos no SNC, inclusive aumento de apetite (trata-se de uma das moléculas orexigênicas mais potentes no cérebro), hipotensão, hipotermia, depressão respiratória e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Outros efeitos incluem vasoconstrição dos vasos sanguíneos cerebrais, ações cronotrópicas e inotrópicas positivas sobre o coração e hipertensão. O peptídeo atua como potente vasoconstritor renal e suprime a secreção de renina; todavia, pode causar diurese e natriurese. As ações neuronais pré-juncionais consistem em inibição da liberação de transmissores dos nervos simpáticos e parassimpáticos. As ações vasculares incluem vasoconstrição direta, potencialização da ação dos vasoconstritores e inibição da ação dos vasodilatadores.

Os diversos efeitos do NPY (e do PP e PYY) são mediados por quatro subtipos de receptores do NPY, designados por Y_1, Y_2, Y_4 e Y_5. Todos são receptores acoplados à proteína G_i, associados à mobilização do Ca^{2+} e inibição da adenililciclase. Os receptores Y_1 e Y_2 são muito importantes nos efeitos cardiovasculares e outros efeitos periféricos do peptídeo. Os receptores Y_4 exibem alta afinidade pelo polipeptídeo pancreático e podem constituir um receptor do peptídeo pancreático, mais do que de NPY. Os receptores Y_5 são encontrados sobretudo no SNC e podem estar envolvidos no controle da ingestão de alimentos. Também medeiam a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pelo NPY.

Na atualidade, há antagonistas não peptídicos selecionadas dos receptores do NPY para pesquisa. O primeiro antagonista não peptídico do receptor Y_1, o BIBP3226, é também o mais estudado. Tem meia-vida curta *in vivo.* Em animais, esse antagonista bloqueia as respostas vasoconstritoras e pressoras ao NPY. Os antagonistas Y_1 estruturalmente relacionados incluem o BIB03304 e o H409/22; esse último foi testado em seres humanos. O SR120107A e o SR120819A são antagonistas Y_1 ativos por via oral, com longa duração de ação. O BIIE0246 é o primeiro antagonista não peptídico seletivo do receptor Y_2, que não atravessa a barreira hematencefálica. Não há antagonistas Y_4 úteis. Os antagonistas Y_5, MK-0557 e S-2367, foram testados quanto à obesidade em estudos clínicos.

Esses fármacos têm sido úteis na análise da função desempenhada pelo NPY na regulação cardiovascular. Hoje, parece que o peptídeo não é importante na regulação da hemodinâmica em condições normais de repouso, mas pode assumir maior importância em distúrbios cardiovasculares, incluindo hipertensão e insuficiência cardíaca. Outros estudos implicaram o NPY em transtornos de alimentação, obesidade, alcoolismo, ansiedade, depressão, epilepsia, dor, câncer e fisiologia óssea. Os antagonistas dos receptores Y_1 e, particularmente, o Y_5, possuem potencial como agentes no tratamento da obesidade.

UROTENSINA

A urotensina II (UII) foi originalmente identificada em peixes. Todavia, sabe-se da existência de isoformas nos seres humanos e em outras espécies de mamíferos. A UII humana é um peptídeo de 11 aminoácidos. Foi também identificado um peptídeo de oito aminoácidos, o peptídeo relacionado com UII (URP), que é quase idêntico à extremidade C-terminal da UII. Os principais locais de expressão da UII nos seres humanos incluem o cérebro, a medula espinal e os rins. A UII também é encontrada no plasma, e fontes potenciais desse peptídeo circulante incluem o coração, os pulmões, o fígado e os rins. O estímulo para a liberação da UII ainda não foi identificado, porém a elevação da pressão arterial foi implicada em alguns estudos.

booksmedicos.org

A UII *in vitro* é um potente constritor do músculo liso vascular, cuja atividade depende do tipo de vaso sanguíneo e da espécie a partir da qual foi obtida. A vasoconstrição é observada principalmente nos vasos arteriais, onde a UII pode ser mais potente do que a ET-1, tornando-a o mais potente vasoconstritor conhecido. Todavia, em algumas condições, a UII pode causar vasodilatação. A UII *in vivo* exerce efeitos hemodinâmicos complexos, entre os quais os mais proeminentes consistem em vasoconstrição regional e depressão cardíaca. Em alguns aspectos, esses efeitos assemelham-se àqueles produzidos pela ET-1. Todavia, o papel do peptídeo da regulação normal do tônus vascular e da pressão arterial em seres humanos parece menor. Além de seus efeitos cardiovasculares, a UII exerce ações osmorreguladoras, induz o acúmulo de colágeno e de fibronectina, modula a resposta inflamatória e inibe a liberação de insulina induzida pela glicose.

As ações da UII são mediadas por um receptor acoplado à proteína G_q, designado como receptor UT. Os receptores UT estão amplamente distribuídos no cérebro, na medula espinal, no coração, no músculo liso vascular, no músculo esquelético e no pâncreas. Estão localizados na superfície celular, porém foram também observados sítios de ligação da UII específicos no coração e em núcleos das células cerebrais. Alguns efeitos do peptídeo, incluindo vasoconstrição, são mediados pela via de transdução de sinais de fosfolipase C, trifosfato de inositol, diacilglicerol.

Embora a UII pareça desempenhar apenas uma função mínima na saúde, há evidências cumulativas de que ela está envolvida em doenças cardiovasculares e outras. Em particular, foram relatados níveis plasmáticos elevados de UII na hipertensão, insuficiência cardíaca, aterosclerose, diabetes melito e insuficiência renal. Por esse motivo, o desenvolvimento de antagonistas do receptor de UII é de considerável interesse. A **urantida** ("peptídeo antagonista da urotensina") é um derivado penicilamínico substituído da UII. Um antagonista não peptídico, o **palosurano,** pode beneficiar pacientes diabéticos com doença renal, porém carece de potência. Recentemente, antagonistas da UII mais potentes tornaram-se disponíveis. Dois desses antagonistas estão em ensaios clínicos de fase 1, um deles para o tratamento da nefropatia diabética (EP2439193), e o outro (SB1440115) para o tratamento da asma.

RESUMO Fármacos que interagem com sistemas de peptídeos vasoativos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA			
• Valsartana	Antagonista competitivo seletivo dos receptores AT_1 de angiotensina	Dilatação arteriolar • diminuição da secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão
• *Eprosartana, irbesartana, candesartana, olmesartana, telmisartana: semelhantes à valsartana*			
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA			
• Enalapril	Inibe a conversão da angiotensina I em angiotensina II	Dilatação arteriolar • diminui a secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão • insuficiência cardíaca
• *Captopril e muitos outros: semelhantes ao enalapril*			
INIBIDORES DA RENINA			
• Alisquireno	Inibe a atividade catalítica da renina	Dilatação arteriolar • diminui a secreção de aldosterona • aumento da excreção de sódio e água	Hipertensão
INIBIDORES DAS CININAS			
• Icatibanto	Antagonista seletivo dos receptores B_2 de cininas	Bloqueia os efeitos das cininas sobre a dor, hiperalgesia e inflamação	Angiodema hereditário
• *Cinryze, Berinert: inibidores C1 esterase plasmática, diminuem a formação de bradicinina, usados no angioedema hereditário*			
• *Ecalantida: inibidor da calicreína plasmática*			
AGONISTAS DA VASOPRESSINA			
• Arginina vasopressina	Agonista dos receptores V_1 (e V_2) de vasopressina	Vasoconstrição	Choque vasodilatador
• *Terlipressina: mais seletiva para o receptor V_1*			
ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA			
• Conivaptana	Antagonista dos receptores V_1(e V_2) de vasopressina	Vasodilatação	Uso potencial na hipertensão e insuficiência cardíaca • hiponatremia
• *Relcovaptana, SRX251: seletividade aumentada para o receptor V_1*			

(*continua*)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas
PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS			
• Nesiritida, carperitida	Agonista dos receptores de peptídeos natriuréticos	Aumento da excreção de sódio e de água • vasodilatação	Insuficiência cardíaca
• *Ularitida: forma sintética da urotilatina*			
INIBIDORES DA VASOPEPTIDASE			
• Omapatrilate	Diminui o metabolismo dos peptídeos natriuréticos e a formação de angiotensina II	Vasodilatação • aumenta da excreção de sódio e água	Hipertensão • insuficiência cardíaca[1]
• *Sampatrilate, fasidotrilate: semelhantes ao omapatrilate*			
ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA			
• Bosentana, macitentana	Antagonistas não seletivos dos receptores ET_A e ET_B de endotelina	Vasodilatação	Hipertensão arterial pulmonar
• *Sitaxsentana, ambrisentana: seletivos para o receptor ET_A*			
AGONISTAS DO PEPTÍDEO INTESTINAL VASOATIVO			
• Estearil-Nle^{17}-VIP	Agonistas dos receptores VPAC1 e VPAC2	Vasodilatação • múltiplos efeitos metabólicos, endócrinos e outros efeitos	Diabetes tipo 2 • doença pulmonar obstrutiva crônica[1]
ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P			
• Aprepitanto	Antagonista seletivo dos receptores NK_1 de taquicinina	Bloqueia vários efeitos da substância P sobre o SNC	Prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia
• *Fosaprepitanto: profármaco que é convertido em aprepitanto*			
AGONISTAS DA NEUROTENSINA			
• PD149163, NT69L, NT79	Agonista dos receptores centrais de neurotensina	Interage com sistemas dopamínicos centrais	Potencial de tratamento da esquizofrenia e doença de Parkinson
ANTAGONISTAS DA NEUROTENSINA			
• Meclinertanto	Antagonista dos receptores centrais e periféricos de neurotensina	Bloqueia algumas ações centrais e periféricas (vasodilatadoras) da neurotensina	Nenhuma aplicação identificada
ANTAGONISTAS DO PEPTÍDEO RELACIONADO COM O GENE DA CALCITONINA			
• Telcagepanto, olcegepanto	Antagonista do receptor do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)	Bloqueia algumas ações centrais e periféricas (vasodilatadoras) do CGRP	Enxaqueca[1]
ANTAGONISTAS DO NEUROPEPTÍDEO Y			
• BIBP3226	Antagonista seletivo dos receptores de neuropeptídeo Y_1	Bloqueia a resposta vasoconstritora à neurotensina	Agente potencial contra a obesidade
• *BIIE0246: seletivo para o receptor Y_2*			
• *MK-0557: seletivo para o receptor Y_5*			
ANTAGONISTAS DA UROTENSINA			
• Palosurano • SB1440115: mais potente do que o palosurano	Antagonista dos receptores de urotensina	Bloqueia a ação vasoconstritora da urotensina	Insuficiência renal diabética[1] Asma[1]

[1]Em fase de avaliação pré-clínica ou clínica.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (VER CAPÍTULO 11)
BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (VER CAPÍTULO 11)
INIBIDOR DA RENINA
Alisquireno
INIBIDORES DAS CININAS
Icatibanto
INIBIDORES DA CALICREÍNA
Ecalantida
Inibidor da C1 esterase humana
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE AVP
Conivaptana
Tolvaptana
ANTAGONISTAS DA SUBSTÂNCIA P
Aprepitanto
AGONISTA DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO
Nesiritida
FÁRMACOS USADOS NA HIPERTENSÃO PULMONAR
Ambrisentana
Bosentana
Epoprostenol
Iloprosta
Macitentana
Riociguate
Treprostinil

REFERÊNCIAS

Angiotensina

Balakumar P, Jagadeesh G: Cardiovascular and renal pathologic implications of prorenin, renin, and the (pro)renin receptor: Promising young players from the old renin-angiotensin-aldosterone system. J Cardiovasc Pharmacol 2010;56:570.

Castrop H et al: Physiology of kidney renin. Physiol Rev 2010;90:607.

Crowley SD, Coffman TM: Recent advances involving the renin-angiotensin system. Exp Cell Res 2012;318:1049.

Damkjaer M et al: Renal renin secretion as regulator of body fluid homeostasis. Pflugers Archiv Eur J Physiol 2013;465:153.

Friis UG et al: Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells. Eur J Physiol 2013;465:25.

Gilbert CJ et al: No increase in adverse events during aliskiren use among ontario patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers. Can J Cardiol 2013;29:586.

Harel Z et al: The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e42.

Kim SM, Briggs JP, Schnermann J: Convergence of major physiological stimuli for renin release on the Gs-alpha/cyclic adenosine monophosphate signaling pathway. Clin Exp Nephrol 2012;16:17.

Kurtz A: Renin release: Sites, mechanisms, and control. Annu Rev Physiol 2011;73:377.

McMurray JJ et al: Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1477.

Nguyen G: Renin, (pro)renin and receptor: An update. Clin Sci (Lond) 2011;120:169.

Sihn G et al: Physiology of the (pro)renin receptor: Wnt of change? Kidney Int 2010;78:246.

Zheng Z et al: A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12:102.

Cininas

Cicardi M et al: Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angio-edema. N Engl J Med 2010;363:523.

Cicardi M et al: Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:532.

Costa-Neto CM et al: Participation of kallikrein-kinin system in different pathologies. Int Immunopharmacol 2008;8:135.

Pathak M et al: Structure of plasma and tissue kallikreins. Thromb Haemost 2013;109:423.

Vasopressina

Fujiwara Y et al: The roles of V1a vasopressin receptors in blood pressure homeostasis: A review of studies on V1a receptor knockout mice. Clin Exp Nephrol 2012;16:30.

Koshimizu TA et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: From molecules to physiological systems. Physiol Rev 2012;92:1813.

Manning M et al: Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: Research tools and potential therapeutic agents. Prog Brain Res 2008;170:473.

Maybauer MO et al: Physiology of the vasopressin receptors. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008;22:253.

Peptídeos natriuréticos

Boerrigter G, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides renal protective after all? J Am Coll Cardiol 2011;58:904.

Federico C: Natriuretic peptide system and cardiovascular disease. Heart Views 2010;11:1.

Rubattu S et al: Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: Implications for novel therapeutic strategies. J Hypertension 2013;31:1061.

Saito Y: Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. J Cardiol 2010;56:262.

Vogel MW, Chen HH: Novel natriuretic peptides: New compounds and new approaches. Curr Heart Fail Rep 2011;8:22.

Endotelinas

Cartin-Ceba R et al: Safety and efficacy of ambrisentan for the therapy of portopulmonary hypertension. Chest 2011;139:109.

Kasimay O et al: Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance. J Clin Lipidol 2010;4:427.

Kawanabe Y, Nauli SM: Endothelin. Cell Mol Life Sci 2011;68:195.

Pulido T et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809.

Sidharta PN, van Giersbergen PL, Dingemanse J: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2013;53:1131.

Sitbon O, Morrell N: Pathways in pulmonary arterial hypertension: The future is here. Eur Respir Rev 2012;21:321.

Peptídeo intestinal vasoativo

White CM et al: Therapeutic potential of vasoactive intestinal peptide and its receptors in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010;9:661.

Substância P

Curran MP, Robinson DM: Aprepitant: A review of its use in the prevention of nausea and vomiting. Drugs 2009;69:1853.

Munoz M, Covenas R: Involvement of substance P and the NK-1 receptor in cancer progression. Peptides 2013;48C:1.

booksmedicos.org

Neurotensina

Boules M et al: Diverse roles of neurotensin agonists in the central nervous system. Front Endocrinol 2013;4:36.
Ferraro L et al: Emerging evidence for neurotensin receptor 1 antagonists as novel pharmaceutics in neurodegenerative disorders. Mini Rev Med Chem 2009;9:1429.
Hwang JI et al: Phylogenetic history, pharmacological features, and signal transduction of neurotensin receptors in vertebrates. Ann N Y Acad Sci 2009;1163:169.

Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina

Durham PL, Vause CV: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. CNS Drugs 2010;24:539.
Moore EL, Salvatore CA: Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine. Br J Pharmacol 2012;166:66.
Walker CS et al: Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. Trends Pharmacol Sci 2010;31:476.

Adrenomedulina

Bell D, McDermott BJ: Intermedin (adrenomedullin-2): A novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. Br J Pharmacol 2008; 153(Suppl 1):S247.
Nishikimi T et al: Adrenomedullin in cardiovascular disease: A useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application. Curr Protein Pept Sci 2013;14:256.
Woolley MJ, Conner AC: Comparing the molecular pharmacology of CGRP and adrenomedullin. Curr Protein Pept Sci 2013;14:358.

Neuropeptídeo Y

Brothers SP, Wahlestedt C: Therapeutic potential of neuropeptide Y (NPY) receptor ligands. EMBO Mol Med 2010;2:429.
Pedragosa-Badia X, Stichel J, Beck-Sickinger AG: Neuropeptide Y receptors: How to get subtype selectivity. Front Endocrinol 2013;4:5.
Thorsell A: Brain neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in mediating stress and anxiety. Exp Biol Med 2010;235:1163.

Urotensina

Chatenet D et al: Update on the urotensinergic system: New trends in receptor localization, activation, and drug design. Front Endocrinol 2013;3:1.
Cheriyan J et al: The effects of urotensin II and urantide on forearm blood flow and systemic haemodynamics in humans. Br J Clin Pharmacol 2009;68:518.
Vaudry H et al: Urotensin II, from fish to human. Ann N Y Acad Sci 2010; 1200:53.

Gerais

Hoyer D, Bartfai T: Neuropeptides and neuropeptide receptors: Drug targets, and peptide and non-peptide ligands: A tribute to Prof. Dieter Seebach. Chem Biodivers 2012;9:2367.
Paulis L, Unger T: Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol 2010;7:431.
Takahashi K et al: The renin-angiotensin system, adrenomedullins and urotensin II in the kidney: Possible renoprotection via the kidney peptide systems. Peptides 2009;30:1575.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O enalapril baixa a pressão arterial ao bloquear a conversão da ANG I em ANG II. Como a enzima conversora também inativa a bradicinina, o enalapril aumenta os níveis de bradicinina, e essa ação é responsável pelos efeitos colaterais adversos, como tosse e angioedema. Esse problema poderia ser evitado com o uso de um inibidor da renina, como o alisquireno, ou com um antagonista do receptor de ANG II, como a losartana, em lugar de um inibidor da ECA, para bloquear o sistema de renina-angiotensina.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

18

Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e compostos relacionados

Emer M. Smyth, PhD, e Garret A. FitzGerald, MD

Os eicosanoides são produtos da oxigenação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. São onipresentes no reino animal e encontrados – junto com seus precursores – em diversas plantas. Formam uma grande família de compostos muito potentes e com espectro de atividades biológicas extraordinariamente amplo. Em razão de sua atividade biológica, os eicosanoides, bem como os antagonistas específicos de seus receptores, seus inibidores enzimáticos, além de precursores existentes em plantas e no óleo de peixe, apresentam grande potencial terapêutico.

ÁCIDO ARAQUIDÔNICO E OUTROS PRECURSORES POLI-INSATURADOS

O ácido araquidônico (AA), ou ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, o precursor eicosanoide mais abundante, é um ácido graxo com 20 átomos de carbono (C20) contendo quatro ligações covalentes (designadas C20:4-6). A primeira ligação covalente em AA ocorre a seis carbonos de terminação metila, definindo o AA como um ácido graxo ômega-6. Para que haja síntese de eicosanoides, é necessário que o AA seja liberado ou mobilizado da posição sn-2 da membrana de fosfolipídeo por uma ou mais lipases da família da fosfolipase A_2 (PLA_2) (Figura 18-1). A superfamília da fosfolipase A_2 é formada por 15 grupos, com no mínimo três classes de fosfolipases contribuindo para a liberação do araquidonato de lipídeos de membrana: (1) PLA_2 citosólica (c) e (2) PLA_2 secretora (s), que são cálcio-dependentes; e (3) PLA_2 cálcio-independente (i). Estímulos químicos e físicos ativam a translocação da $cPLA_2$ Ca^{2+}-dependente, com alta afinidade por AA, para a membrana, onde ela libera o araquidonato. A liberação do araquidonato ocorre via $iPLA_2$ e diversos subtipos de $sPLA_2$. Em condições de não estimulação, o AA liberado pela $iPLA_2$ é reincorporado à membrana celular, de forma que a biossíntese de eicosanoide é desprezível. Enquanto a $cPLA_2$ é dominante na liberação aguda de AA, a $sPLA_2$ induzível contribui para a produção de AA sob condições em que a estimulação seja mantida ou intensa. O AA também pode ser liberado a partir de ésteres de diacilgliceróis gerados pela fosfolipase C via ação das lipases de diacilglicerol e monoacilglicerol.

Após a mobilização, o AA é oxigenado por quatro vias independentes: enzimaticamente, pelas vias da cicloxigenase (COX), da lipoxigenase e da epoxigenase P450; e não enzimaticamente, pela via dos isoeicosanoides (Figura 18-1). Entre os fatores que determinam o tipo de eicosanoide sintetizado estão (1) substrato das espécies de lipídeo, (2) tipo celular e (3) forma de estimulação da célula. Produtos distintos, mas relacionados, podem ser formados a partir de precursores diferentes do AA. Por exemplo, os produtos do ácido homo-γ-linoleico (C20:3-6), também um ácido graxo ômega-6, ou do ácido eicosapentaenoico (C20:5-3), um ácido graxo ômega-3, diferem

SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
COX	Cicloxigenase
DHET	Ácido di-hidroxieicosatrienoico
EET	Ácido epoxieicosatrienoico
HETE	Ácido hidroxieicosatetraenoico
HPETE	Ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico
LTB, LTC	Leucotrienos B, C, etc.
LOX	Lipoxigenase
LXA, LXB	Lipoxina A, B
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
PGE, PGF	Prostaglandina E, F etc.
PLA, PLC	Fosfolipase A, C
TXA, TXB	Tromboxano A, B

booksmedicos.org

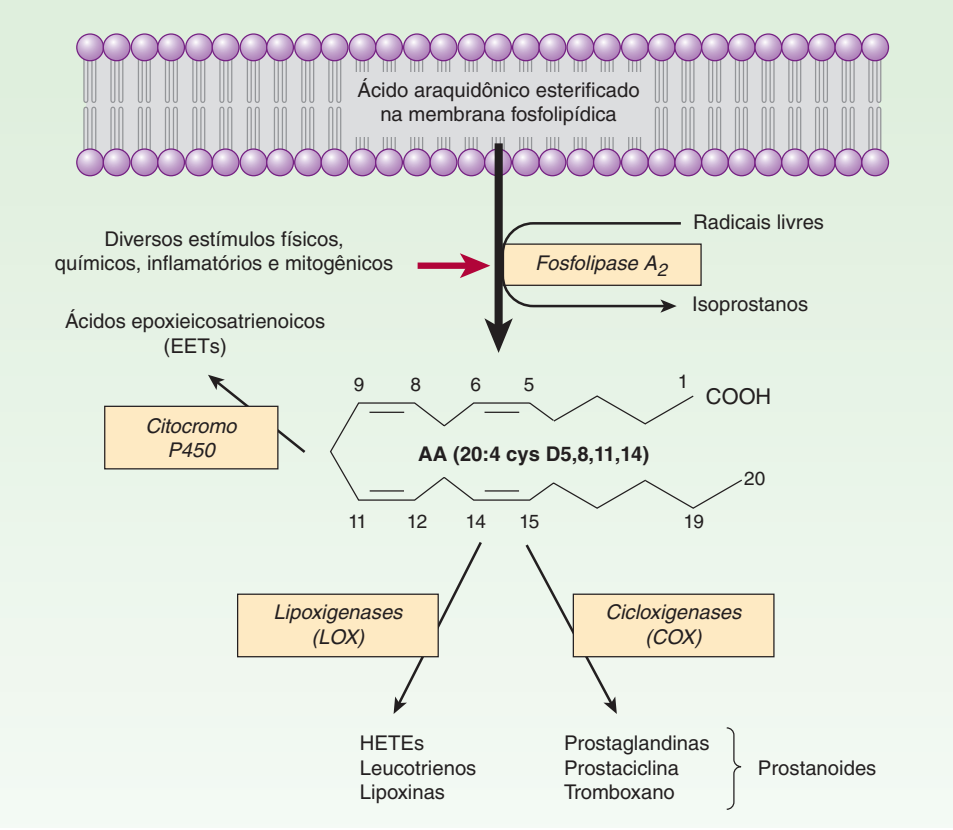


FIGURA 18-1 Vias de liberação e metabolismo do ácido araquidônico (AA).

quantitativa e qualitativamente daqueles derivados do AA. Essa variação na formação do produto é a base para a manipulação dietética da geração de eicosanoide utilizando ácidos graxos obtidos de peixes de águas profundas ou de vegetais como suplementos nutricionais para seres humanos. Por exemplo, o tromboxano (TXA_2), um vasoconstritor potente e agonista plaquetário, é sintetizado a partir do AA pela via da COX. O metabolismo do ácido eicosapentaenoico pela COX produz TXA_3, que é relativamente inativo. As prostaglandinas da série 3, como a prostaglandina E_3 (PGE_3), também atuam como agonistas parciais ou antagonistas, reduzindo a atividade de sua contraparte derivada do AA. A hipótese de que a substituição de eicosapentaenoato por araquidonato na dieta reduziria a incidência de doenças cardiovasculares e de câncer continua controversa.

SÍNTESE DE EICOSANOIDES

Produtos da prostaglandina endoperóxido sintase (cicloxigenases)

Há duas isoenzimas COX distintas capazes de converter AA em endoperóxido de prostaglandina. A PGH sintase-1 (**COX-1**) é expressa constitutivamente na maioria das células. Por outro lado a, PGH sintase-2 **(COX-2)** é mais rapidamente indutível; sua expressão varia dependendo do estímulo. A COX-2 é um produto gênico de resposta imediata acentuadamente sobrerregulada por força de cisalhamento, fatores de crescimento, promotores tumorais e citocinas, o que é consistente com a presença de múltiplos motivos reguladores no promotor e em regiões 3′ não traduzidas no gene da COX-2. A COX-1 produz prostanoides para as funções de "arrumar a casa", por exemplo, a citoproteção do epitélio gástrico, ao passo que a COX-2 é a principal fonte de prostanoides nos processos inflamatórios e no câncer. Contudo, essa distinção é sobremodo simplista; há processos fisiológicos e fisiopatológicos nos quais cada uma dessas enzimas está particularmente envolvida e outros em que ambas funcionam de forma coordenada. Por exemplo, a COX-2 endotelial é a fonte primária das prostaciclinas vasculares (PGI_2); já os prostanoides derivados da COX-2 renal são importantes para o desenvolvimento normal dos rins e para a manutenção da função renal. Os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs; Capítulo 36) produzem seus efeitos terapêuticos por meio da inibição das COX. Os AINEs mais antigos, como indometacina, sulindaco, meclofenamato e ibuprofeno, inibem de forma não seletiva tanto a COX-1 quanto a COX-2, ao passo que os inibidores da COX-2 seguem a ordem celecoxibe = diclofenaco = meloxicam = etodolaco < valdecoxibe << rofecoxibe < lumiracoxibe = etoricoxibe para seletividade crescente para a COX-2. O ácido aetilsalicílico acetila e inibe ambas as enzimas de forma covalente e, portanto, irreversível. Doses mais baixas (< 100 mg/dia) inibem preferencialmente, mas não exclusivamente, a COX-1 plaquetária, e doses maiores inibem COX-1 e COX-2 sistêmicas. Variações genéticas nas variantes da COX-2 em seres humanos foram associadas a aumento do risco de doença arterial coronariana, aumento de alguns cânceres e redução na percepção da dor.

booksmedicos.org

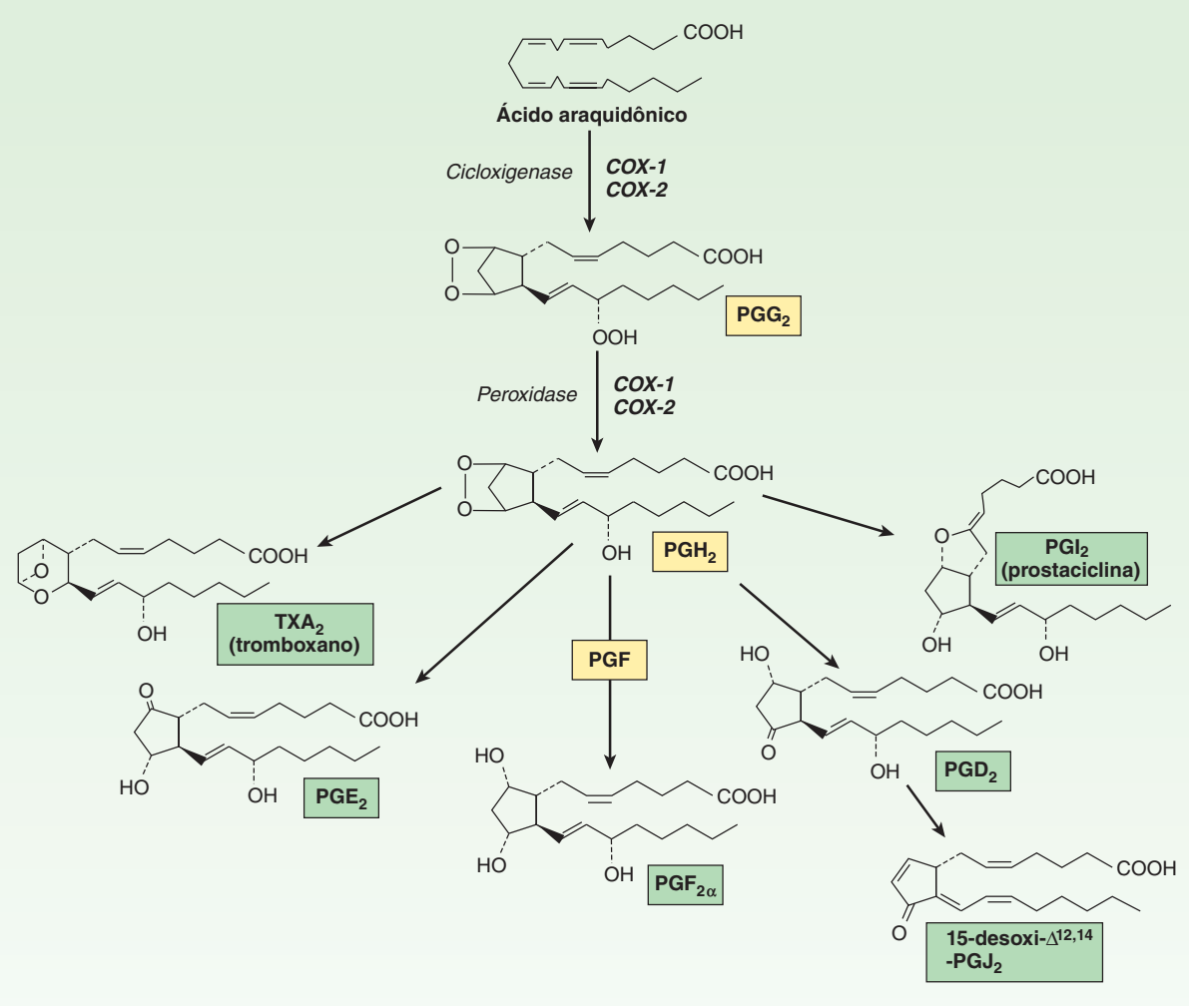


FIGURA 18-2 Biossíntese de prostanoide. Os nomes dos compostos estão contidos nos boxes.

Tanto a COX-1 quanto a COX-2 funcionam como homodímeros inseridos na membrana do retículo endoplasmático para promover a captação de duas moléculas de oxigênio por meio de ciclização do AA para produzir C_9-C_{11} endoperóxido C_{15} hidroperóxido (Figura 18-2). Esse produto é a PGG_2, rapidamente modificada pela porção peroxidase da enzima COX com a adição de um grupo hidroxila na posição 15, essencial para sua atividade biológica. Esse produto é a PGH_2. Ambas as endoperoxidases são altamente instáveis. As famílias análogas – PGH_1, PGH_2, PGH_3 e seus produtos subsequentes de séries 1 e séries 3 – derivam, respectivamente, dos ácidos homo-γ-linoleico e eicosapentaenoico. Em ambos os homodímeros COX-1 e COX-2, um protômero atua como a unidade catalítica ligante de AA para oxigenação, enquanto a outra atua como modificadora alostérica da atividade catalítica.

Prostaglandinas, tromboxano e prostaciclina, cujo conjunto recebe a denominação prostanoides, são produzidos a partir da PGH_2 por meio da ação a jusante de isomerases e sintases. Essas enzimas terminais são expressas nas células de forma relativamente específica, de modo que cada célula produz um ou dois prostanoides dominantes. As prostaglandinas diferem entre si de duas formas: (1) nos substituintes do anel pentano (indicado pela última letra, p. ex., E e F para PGE e PGF) e (2) no número de ligações covalentes nas cadeias laterais (indicado pelo subscrito, p. ex., PGE_1 e PGE_2). A PGH_2 é metabolizada pelas sintases de prostaciclina, tromboxano e PGF (PGIS, TXAS e PGFS) a, respectivamente, PGI_2, TXA_2 e $PGF_{2\alpha}$. Duas outras enzimas, 9,11-endoperóxido redutase e 9-cetorredutase, realizam a síntese de $PGF_{2\alpha}$, a partir, respectivamente, de PGH_2 e PGE_2. Já foram identificadas pelo menos três sintases de PGE_2: a PGES-1 microssomal (m), a mais rapidamente indutível mPGES-2, e a PGES citosólica. Há duas isoformas distintas de PGDS, a PGDS tipo lipocalina e a PGDS hematopoiética.

Diversos produtos de aracdonato atualmente são usados na prática clínica diária. O **alprostadil** (PGE_1) pode ser usado para relaxamento de musculatura lisa e manutenção da patência do canal arterial em neonatos que aguardam por cirurgia cardíaca e para tratamento da impotência. O **misoprostol**, um derivado da PGE_1, é uma prostaglandina citoprotetora usada na prevenção de úlcera péptica e, em combinação com mifepristona (RU-486), na interrupção precoce de gravidez. A dinoprostona (**PGE_2**) e a **$PGF_{2\alpha}$** são usadas em obstetrícia para indução do trabalho de parto. A **latanoprosta** e diversos compostos similares são derivados ativos de $PGF_{2\alpha}$ de uso tópico em oftalmologia para reduzir a pressão intraocular em caso de glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. A **prostaciclina**

booksmedicos.org

(PGI_2) é sintetizada sobretudo pelo endotélio vascular e é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. A PGI_2 sintética (**epoprostenol**) e os análogos da PGI_2 (**iloprosta, treprostinila**) são usados para tratar hipertensão pulmonar e hipertensão portopulmonar. Em contrapartida, o tromboxano (TXA_2) apresenta efeitos indesejáveis (agregação plaquetária, vasoconstrição). Assim, foram desenvolvidos antagonistas do receptor e inibidores da síntese de TXA_2 com indicações cardiovasculares, embora ainda se tenha que definir (exceto para o ácido acetilsalicílico) sua participação na prática clínica. Além disso, em um ensaio clínico recente, um antagonista do receptor do TXA_2 não se mostrou superior ao ácido acetilsalicílico em dose baixa para proteção secundária contra acidente vascular encefálico (AVE).

Todos os produtos da COX de ocorrência natural são rapidamente metabolizados a produtos inativos por hidratação (a PGI_2 e TXA_2) ou por oxidação do grupo hidroxila-chave na posição 15 da cetona correspondente pela enzima 15-hidroxi prostaglandina desidrogenase (15-PGDH) após captação celular via polipeptídeo orgânico transportador de ânion (OATP 2A1). O metabolismo adicional é feito por Δ^{13}-redução, β-oxidação e ω-oxidação. Os metabólitos inativos são quimicamente estáveis e podem ser quantificados no sangue e na urina por imunoensaio ou espectrometria de massa como medida da síntese *in vivo* dos compostos relacionados.

Produtos da lipoxigenase

O metabolismo do AA pelas **5-, 12- e 15-lipoxigenases (LOX)** resulta na produção dos ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs), rapidamente convertidos a derivados hidroxi (HETEs). A **5-LOX,** a via mais ativamente pesquisada, dá origem aos leucotrienos (Figura 18-3) e está presente em leucócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos e monócitos-macrófagos) e em outras células inflamatórias como mastócitos e células dendríticas. Essa via desperta grande interesse, uma vez que está associada à asma, ao choque anafilático e a doenças cardiovasculares. A estimulação dessas células aumenta o Ca^{2+} intracelular e libera araquidonato; a incorporação de oxigênio molecular pela 5-LOX, em associação com a **proteína ativadora da 5-LOX (FLAP),** produz 5(*S*)-HPETE, que é, então, convertido pela 5-LOX no leucotrieno epóxido instável A_4 (LTA_4). Este intermediário é convertido a di-hidroxi leucotrieno B_4 (LTB_4), por meio da ação da LTA_4 hidrolase, ou é conjugado com glutationa para formar leucotrieno C_4 (LTC_4) pela LTC_4 sintase. A degradação em sequência na porção glutationa por peptidases produz LTD_4 e LTE_4. Esses três produtos, LTC_4, D_4 e E_4, são

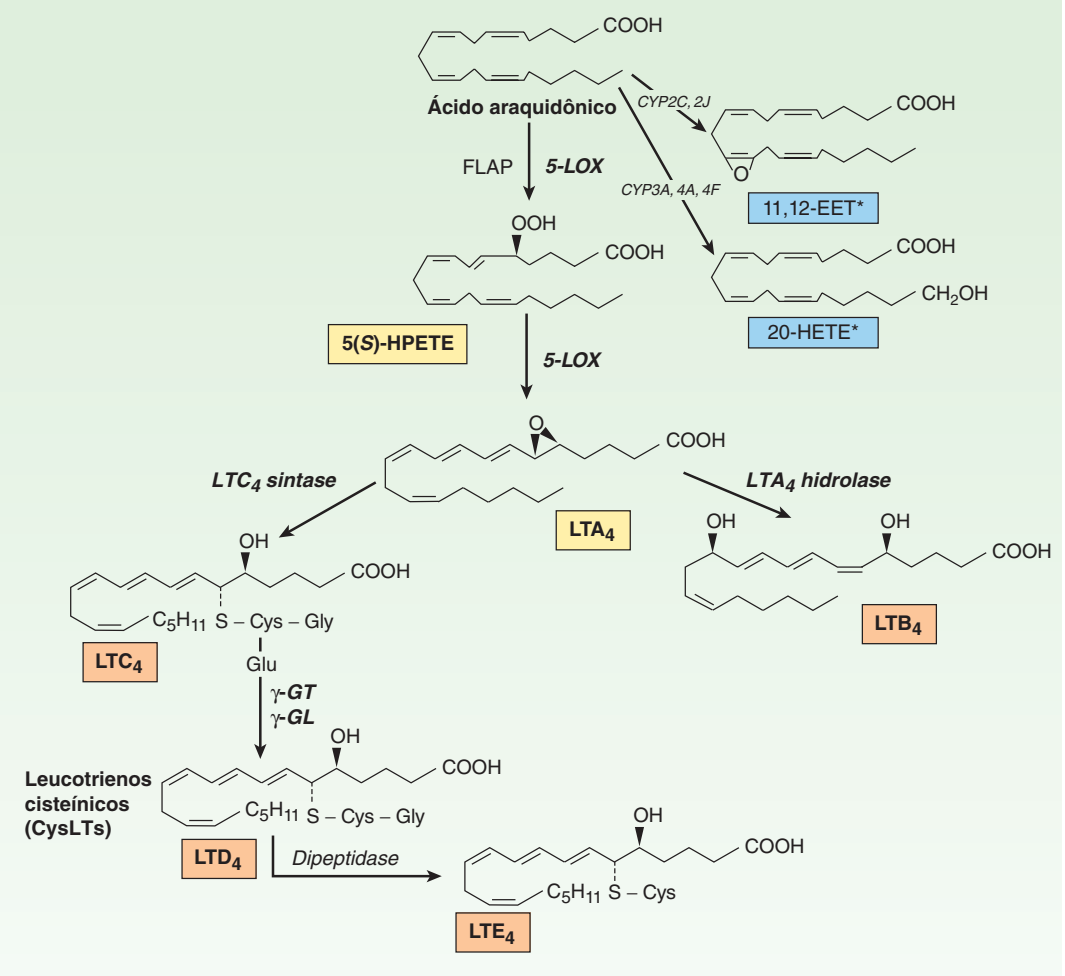


FIGURA 18-3 Biossíntese de leucotrieno (LT). LTC_4, LTD_4 e LTE_4 são conhecidos coletivamente como LTs cisteínicos (Cys). FLAP, proteína ativadora da 5-LOX; GT, glutamil transpeptidase; GL, glutamil leucotrienase. *Entre os produtos adicionais estão 5,6-, 8,9- e 14,15-EET; e 19-, 18-, 17- e 16-HETE.

booksmedicos.org

denominados leucotrienos cisteínicos. Embora os leucotrienos sejam produzidos predominantemente nos leucócitos, outras células (p. ex., células endoteliais) que expressam enzimas a jusante da 5-LOX/FLAP podem recolher e converter LTA_4 derivada de leucócitos em um processo denominado biossíntese transcelular. Também foi demonstrada a possibilidade de formação transcelular de prostaglandinas; as células endoteliais, por exemplo, podem usar PGH_2 plaquetária para formar PGI_2.

LTC_4 e **LTD_4** são broncoconstritores potentes identificados como os principais componentes da **substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)**, secretada na asma e na anafilaxia. Atualmente há quatro abordagens para o desenvolvimento de medicamentos antileucotrienos: inibidores da enzima 5-LOX , antagonistas do receptor de cisteinil-leucotrieno, inibidores da FLAP e inibidores da fosfolipase A_2 . Variantes no gene humano 5-LOX *(ALOX5)* ou os receptores cisteinil (CYSLTR1 ou CYSLTR2) foram associados à asma e à resposta aos medicamentos antileucotrienos.

LTA_4, o principal produto da 5-LOX, pode ser convertido *in vitro* nas plaquetas por meio da estimulação apropriada via 12-LOX para formar as **lipoxinas** LXA_4 e LXB_4. Esses mediadores também podem ser produzidos por meio do metabolismo pela 5-LOX da 15(*S*)-HETE, o produto do metabolismo pela 15-LOX-2 do ácido araquidônico. O isômero estereoquímico, 15(*R*)-HETE, pode ser formado a partir da ação de acetilação da COX-2 pelo ácido acetilsalicílico e transformado nos leucócitos sob a ação da 5-LOX em 15-epi-LXA_4 ou em 15-epi-LXB_4, as chamadas lipoxinas desencadeadas por ácido acetilsalicílico. A isoforma 15-LOX-1 prefere o ácido linoleico como substrato, formando o ácido 13(*S*)-hidroxioctadecadienoico, enquanto a ação sequencial de 15-LOX-1 e 5-LOX converte o ácido docosa--hexaenoico (DHA), um ácido graxo ômega-3, em resolvinas, mediadores lipídicos potencialmente anti-inflamatórios com ação pró-resolução. Resolvinas, lipoxinas e epilipoxinas sintéticas têm ação anti-inflamatória quando aplicadas *in vivo*. Embora esses compostos possam ser formados *in vitro* a partir de substratos endógenos e, quando sintetizados, apresentem efeitos biológicos potentes, a importância dos compostos endógenos na biologia humana *in vivo* permanece mal definida. A 12-HETE, um produto da 12-LOX, também pode sofrer rearranjo molecular catalisado para formar os ácidos epóxi-hidroxieicosatrienoicos denominados **hepoxilinas**. Foram relatados efeitos pró-inflamatórios das hepoxilinas sintéticas, embora sua relevância biológica não tenha sido esclarecida.

As LOXs epidérmicas, 12(*R*)-LOX e LOX-3, são distintas das enzimas "convencionais", tanto em seus substratos naturais, que não parecem ser os ácidos araquidônico e linoleico, quanto nos produtos formados. Mutações nos genes da 12(*R*)--LOX *(ALOX12B)* ou LOX-3 *(ALOXE3)* comumente estão associadas com ictiose autossômica recessiva, e o acúmulo na epiderme da 12(*R*)-HETE é uma característica da psoríase e da ictiose. Inibidores da 12(*R*)-LOX estão sendo pesquisados para tratamento desses distúrbios proliferativos cutâneos.

Produtos da epoxigenase

Isoenzimas específicas das monoxigenases microssomais do citocromo P450 convertem o AA aos ácidos hidroxi ou epoxieicosatrienoicos (Figuras 18-1 e 18-3). Os produtos são 20-HETE, gerado pelas hidroxilases CYP (CYP3A, 4A e 4F) e os ácidos 5,6-, 8,9-, 11,12- e 14,15-epoxieicosatrienoicos (EET), gerados pelas CYP epoxigenases (2J, 2C). Sua biossíntese pode ser alterada por fatores farmacológicos, nutricionais e genéticos capazes de afetar a expressão do P450. As ações biológicas dos EET são reduzidas por sua conversão aos correspondentes, e biologicamente menos ativos, ácidos di-hidroxieicosatrienoicos (DHET) por meio da ação da epóxido hidrolase solúvel (sEH). Diferentemente das prostaglandinas, as EET podem ser esterificadas a fosfolipídeos que passam a atuar como sítios de armazenamento. Proteínas intracelulares ligadoras de ácidos graxos promovem a captação de EET para dentro das células e incorporam-no em fosfolipídeos, tornando-o disponível para a sEH. Os EET são sintetizados nas células endoteliais e produzem vasodilatação em diversos leitos vasculares por meio da ativação dos canais de alta condutância de K^+ ativados por Ca^{2+} dos músculos lisos. Com isso, ocorre hiperpolarização de células musculares lisas, vasodilatação e redução da pressão arterial. Há evidências substanciais de que os EETs funcionam como **fator hiperpolarizante derivado de endotélio**, em particular na circulação coronariana. A 15(*S*)-hidroxi-11,12-EET, produzida na via da 15-LOX , também é um fator hiperpolarizante derivado do endotélio e substrato para sEH. Em consequência, há interesse no estudo de inibidores da sEH como possíveis agentes antitrombóticos e anti-hipertensivos. Uma exceção à resposta vasodilatadora geral aos EET é a vasculatura pulmonar onde ocorre vasoconstrição. Não foi esclarecido se esta atividade dos EET será um fator limitante à utilização clínica dos inibidores da sEH. A sub-regulação da sEH pulmonar talvez contribua para a hipertensão pulmonar. Também foram relatadas ações anti-inflamatória, antiapoptótica e pró-angiogênica dos EET.

Isoeicosanoides

Os isoeicosanoides, uma família de isômeros eicosanoides, são formados por reação não enzimática por ação direta com base em radical livre no AA e em substratos lipídicos relacionados. Os **isoprostanos** assim formados são transformados em estereoisômeros da prostaglandina. Como as prostaglandinas podem ter muitos centros assimétricos, têm potencial para um grande número de estereoisômeros. Não há necessidade de COX para a formação de isoprostanos, e sua inibição pelo ácido acetilsalicílico ou por outros AINEs não deve afetar a via do isoprostano. O mecanismo primário de epimerização é a peroxidação do aracdonato por radicais livres. A peroxidação ocorre enquanto o ácido araquidônico ainda está esterificado à membrana fosfolipídica. Assim, diferentemente das prostaglandinas, esses estereoisômeros são "armazenados" como parte da membrana. São então clivados por fosfolipases, circulam e são excretados na urina. Os isoprostanos estão presentes em quantidades relativamente grandes (dez vezes mais no sangue e na urina do que as prostaglandinas derivadas da COX). São vasoconstritores potentes quando administrados no leito vascular renal e em outros leitos vasculares e podem ativar receptores prostanoides. Também modulam outros aspectos da função vascular, inclusive adesões leucocitárias e plaquetárias e angiogênese. Especula-se que talvez contribuam para a fisiopatologia da resposta inflamatória por via insensível aos inibidores da COX. Uma dificuldade específica na avaliação das prováveis propriedades biológicas dos isoprostanos – foi demonstrado que diversos desses isoprostanos servem como ligantes incidentais de receptores da prostaglandina – é que, enquanto é possível haver necessidade de concentrações elevadas de um isoprostano em particular para desencadear uma resposta, múltiplos compostos são formados concomitantemente *in vivo* sob condições de estresse oxidativo. Foram descritos análogos de leucotrienos e isômeros de EET.

booksmedicos.org

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS EICOSANOIDES

MECANISMOS E EFEITOS DOS EICOSANOIDES

Mecanismos receptores

Em razão de sua meia-vida curta, os eicosanoides atuam sobretudo de formas autócrina e parácrina, ou seja, na proximidade de seu local de síntese, e não como hormônios circulantes. Esses ligantes unem-se a receptores na superfície celular, e a especificidade farmacológica é dada por densidade e tipo de receptor nas diferentes células (Figura 18-4). Identificou-se um único gene para cada receptor PGI_2 (IP), $PGF_{2\alpha}$ (FP) e TXA_2 (TP), ao mesmo tempo em que foram clonados quatro diferentes para os receptores PGE_2 (EPs 1 a 4) e dois para os receptores PGD_2 (DP_1 e DP_2). Podem surgir isoformas adicionais de receptores TP (α e β), FP (A e B) e EP_3 (I, II, III, IV, V e VI, e, e f) humanos por meio de *splicing* diferencial de mRNA. Há dois receptores para LTB_4 (BLT_1 e BLT_2) e para LTC_4/LTD_4 ($cysLT_1$ e $cysLT_2$). O LTE_4 parece funcionar por meio de um ou mais receptores além dos $cysLT_1$/$cysLT_2$, com algumas evidências de que o receptor-órfão GPR99 e o receptor ADP $P2Y_{12}$ funcionem como receptores do LTE_4 . O receptor de formil peptídeo (fMLP)-1 pode ser ativado pela lipoxina A4, sendo consequentemente denominado receptor ALX. Foi relatada heterodimerização de receptor para alguns receptores eicosanoides, o que aumenta o número de subtipos de receptores além dos produtos gênicos atualmente identificados. Todos esses receptores são do tipo acoplado à proteína G; as propriedades dos receptores mais estudados estão listadas na Tabela 18-1.

Os receptores EP_2, EP_4, IP e DP_1 ativam a adenililciclase via G_s. Isso provoca aumento na concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que, por sua vez, ativa proteínas-cinase específicas (ver Capítulo 2). EP_1, FP e TP ativam o metabolismo de fosfatidilinositol, levando à formação de trifosfato de inositol, com subsequente mobilização dos estoques de Ca^{2+} e aumento do Ca^{2+} intracelular livre. A TP também se acopla a diversas proteínas G, inclusive $G_{12/13}$ e G_{16}, para estimular pequenas vias de sinalização da proteína G, podendo ativar ou inibir a adenililciclase, respectivamente, via G_s (TPα) ou G_i (TPβ). Isoformas EP_3 podem se acoplar para aumentar o cálcio intracelular ou para aumentar ou reduzir o AMPc. O receptor DP_2 (também conhecido como molécula quimioatrativa receptora homóloga expressa sobre as células Th2, ou CRTh2), não relacionado com outros receptores prostanoides, é membro da superfamília dos receptores fMLP. Esse receptor é acoplado por uma proteína G do tipo G_i, levando à inibição da síntese de AMPc e ao aumento do Ca^{2+} em diversos tipos celulares.

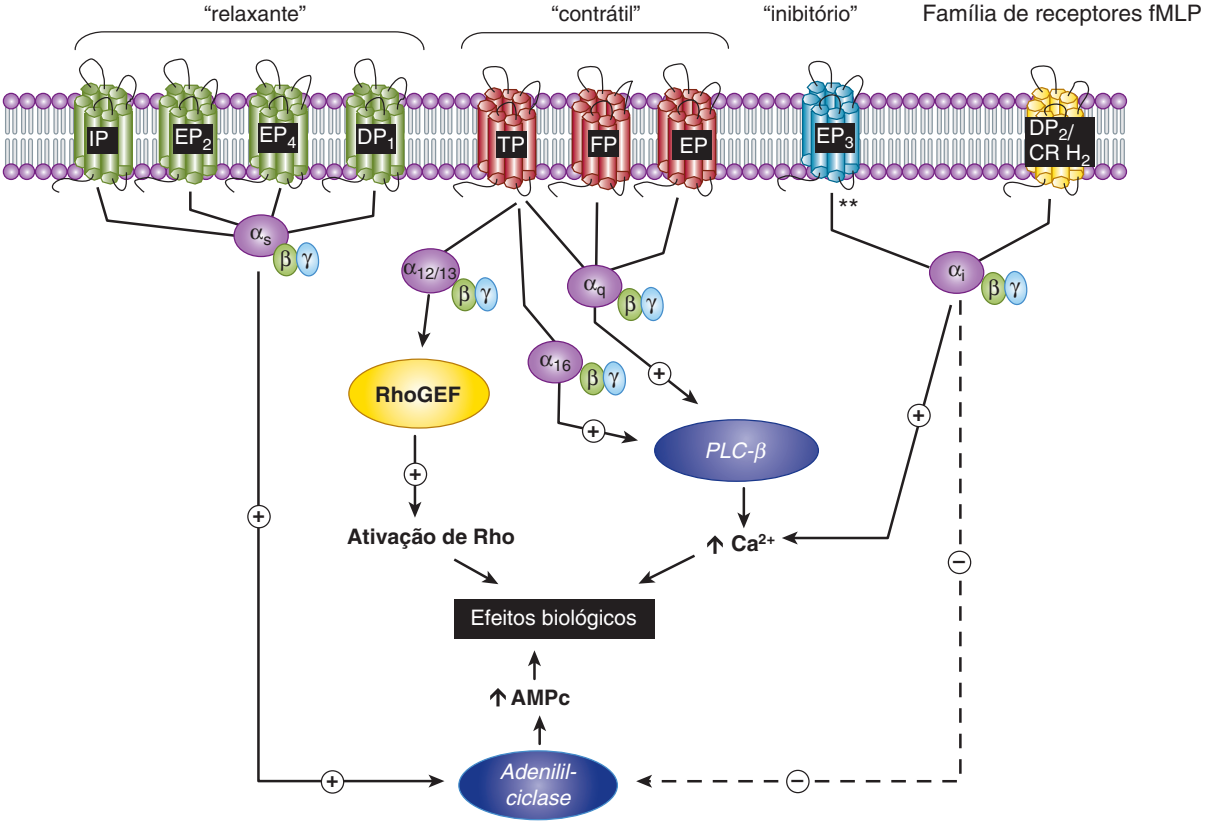


FIGURA 18-4 Receptores prostanoides e suas vias de sinalização. fMLP, N-formilmetionina-leucil-fenilalanina, um pequeno peptídeo receptor; PLC-β, fosfolipase C-β. Todos os receptores são do tipo de sete domínios transmembrana acoplados à proteína G. Os termos "relaxante," "contrátil" e "inibitório" referem-se à caracterização filogenética de seus efeitos primários. ** Todas as isoformas de EP_3 são acopladas por meio de G_i, mas algumas também podem ser ativadas pelas vias de G_s ou $G_{12/13}$. RhoGEF, fator de troca do nucleotídeo guanina-Rho. Para mais detalhes, ver texto.

booksmedicos.org

TABELA 18-1 Receptores eicosanoides[1]

Receptor (humano)	Ligante endógeno	Ligantes secundários	Proteína G; segundo mensageiro	Principais fenótipos em camundongos nocaute
DP_1	PGD_2		G_s; ↑AMPc	↓ Asma alérgica ↑ Doença inflamatória cardiovascular, hipertensão, trombose
DP_2	PGD_2	$15d\text{-}PGJ_2$	G_i; $\uparrow Ca^{2+}{}_i$, ↓AMPc	↑ Inflamação alérgica das vias aéreas ↓ Inflamação cutânea
EP_1	PGE_2	PGI_2	G_q; $\uparrow Ca^{2+}{}_i$	↓ Carcinogênese do cólon
EP_2	PGE_2		G_s; ↑AMPc	Dificuldade de fertilização Hipertensão sensível ao sal ↓Tumorigênese
$EP_{3\ I, II, III, IV, V, VI, e, f}$	PGE_2		G_i; ↓AMPc, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$ G_s; ↑AMPc G_q; ↑PLC, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$ $G_{12/13}$; ativação de Rho	Resistência a pirógenos ↓ Inflamação cutânea aguda ↑Inflamação alérgica das vias respiratórias Obesidade
EP_4	PGE_2		G_s; ↑ AMPc	↑ Gravidade de infartos do miocárdio ↑ Reação inflamatória/imune intestinal ↓ Carcinogênese do cólon Canal arterial patente
$FP_{A,B}$	$PGF_{2\alpha}$	isoPs	G_q; ↑PLC, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$ $G_{12/13}$; ativação de Rho	Parto malsucedido ↓Pressão arterial basal; ↑resposta vasopressora ↓ Aterosclerose
IP	PGI_2	PGE_2	G_s; ↑AMPc	↑ Resposta trombótica ↑ Resposta a lesão vascular ↑ Aterosclerose ↑ Fibrose cardíaca Hipertensão sensível ao sal
$TP_{\alpha,\beta}$	TXA_2	isoPs	G_q, $G_{12/13}$, G_{16}; ↑PLC, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$, ativação de Rho	↑ Tempo de sangramento ↓ Resposta a lesão vascular ↓ Aterosclerose ↑ Sobrevida após alotransplante cardíaco
BLT_1	LTB_4		G_{16}, G_i; $\uparrow Ca^{2+}{}_i$, ↓AMPc	Reações inflamatórias ↓ Resistência à insulina em obesos
BLT_2	LTB_4	12(*S*)-HETE 12(*R*)-HETE	G_q-símile, G_i-símile, G_{12}-símile, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$	↓ Artrite inflamatória ↑ Colite experimental
$CysLT_1$	LTD_4	LTC_4/LTE_4	G_q; ↑PLC, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$	↓ Resposta de permeabilidade vascular imune inata e adaptativa ↑ Resposta inflamatória e fibrótica pulmonar
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4	LTE_4	G_q; ↑PLC, $\uparrow Ca^{2+}{}_i$	↓ Resposta inflamatória e fibrótica pulmonar

[1] Quando apropriado, há indicação de variantes de *splicing* para receptores eicosanoides.

$Ca^{2+}{}_i$, cálcio intracelular. AMPc, 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico; PLC, fosfolipase C; isoPs, isoprostanos; $15d\text{-}PGJ_2$, 15-deoxi-$\Delta^{12,14}$-PGJ_2.

A LTB_4 também estimula a liberação de trifosfato de inositol via receptor BLT_1, com ativação, desgranulação e geração de ânion superóxido em leucócitos. O receptor BLT_2, com pouca afinidade pelo LTB_4, também se liga com afinidade razoável com 12(*S*)- e 12(*R*)-HETE, embora não tenha sido esclarecida a relevância biológica dessa observação. $CysLT_1$ e $cysLT_2$ unem-se a G_q, levando a aumento do Ca^{2+} intracelular. As pesquisas também localizaram G_i a jusante de cysLT2. Um receptor-órfão, GPR17, liga-se a cysLTs e talvez regule negativamente a função de $cysLT_1$, mas seu papel fisiológico não foi esclarecido. Conforme observado, os EET promovem vasodilatação via ativação parácrina dos canais de potássio ativados por cálcio nas células musculares lisas, provocando hiperpolarização e relaxamento. Isso ocorre de forma consistente com a ativação de um receptor G_s-acoplado, embora não se tenha identificado ainda um receptor específico para EET. Os EET também podem atuar de forma autócrina, ativando diretamente canais potenciais de receptores endoteliais transitórios e produzindo hiperpolarização endotelial

booksmedicos.org

transferida às células musculares lisas por junções comunicantes ou íons de potássio. Não foram identificados receptores específicos de isoprostanos, e a relevância biológica de sua capacidade de atuação como ligantes incidentais nos receptores de prostaglandina não foi estabelecida.

Embora os prostanoides, desde que em concentração suficiente *in vitro*, sejam capazes, de ativar receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR), não foi comprovado se esses compostos em alguma situação atingem concentrações suficientes para funcionarem como ligantes endógenos nucleares de receptores *in vivo*.

Efeitos de prostaglandinas e tromboxanos

Prostaglandinas e tromboxanos produzem efeitos principalmente sobre os músculos lisos da vasculatura, as vias respiratórias e os tratos gastrintestinal e reprodutivo. A contração dos músculos lisos é mediada pela liberação de cálcio, ao passo que o efeito de relaxamento é mediado pela produção de AMPc. Muitos dos efeitos contráteis dos eicosanoides sobre os músculos lisos podem ser inibidos por meio da redução de cálcio extracelular ou pela utilização de agentes bloqueadores do canal de cálcio. Também são alvos importantes plaquetas e monócitos, rins, sistema nervoso central, terminais nervosos pré-sinápticos autônomos, terminações nervosas sensoriais, órgãos endócrinos, tecido adiposo e olhos (o efeito sobre os olhos talvez envolva os músculos lisos).

A. Músculo liso

1. Vascular – O TXA_2 é um vasoconstritor potente que também atua como mitógeno de células musculares lisas, e é o único eicosanoide que demonstrou de forma convincente este efeito. O efeito mitogênico é potencializado por exposição de células musculares lisas à testosterona, que promove suprarregulação da expressão de TP nas células musculares lisas. A $PGF_{2\alpha}$ também atua como vasoconstritor, mas não como mitógeno de células musculares lisas. Outro vasoconstritor é o isoprostano 8-iso-$PGF_{2\alpha}$, conhecido também como $iPF_{2\alpha}III$, que pode atuar pela via do receptor TP.

As prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente PGI_2 e PGE_2, produzem vasodilatação aumentando o AMPc e reduzindo o cálcio intracelular no músculo liso, primariamente por via de receptores IP e EP_4. A PGI_2 vascular é sintetizada pelo músculo liso e pelas células endoteliais, e o maior contribuinte para as células endoteliais é a isoforma COX-2. Na microcirculação, a PGE_2 atua como vasodilatador produzido por células endoteliais. A PGI_2 inibe a proliferação de células musculares lisas, ação que pode ser de particular relevância nos casos de hipertensão pulmonar. A PGD_2 também atua como vasodilatadora, particularmente como mediadora dominante do rubor induzido pelo hipolipemiante niacina.

2. Trato gastrintestinal – A maior parte das prostaglandinas e dos tromboxanos ativa a musculatura lisa gastrintestinal. Os músculos longitudinais contraem-se ativados por PGE_2 (via EP_3) e $PGF_{2\alpha}$ (via FP), ao passo que os músculos circulares são fortemente contraídos por $PGF_{2\alpha}$, fracamente pela PGI_2 e relaxados pela PGE_2 (via EP_4). A administração de PGE_2 ou de $PGF_{2\alpha}$ resulta em cólica espasmódica (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides", adiante). Os leucotrienos também produzem efeitos contráteis poderosos.

3. Vias respiratórias – A musculatura lisa respiratória é relaxada por PGE_2 e PGI_2 e contraída por PGD_2, TXA_2 e $PGF_{2\alpha}$. As pesquisas feitas em camundongos nocaute de receptores DP_1 e DP_2 sugerem participação importante desse prostanoide na asma, embora os receptores DP_2 pareçam mais relevantes nas doenças alérgicas das vias respiratórias. Os leucotrienos cisteínicos também são broncoconstritores e atuam principalmente sobre a musculatura lisa das vias respiratórias periféricas, sendo mil vezes mais potentes do que a histamina, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Também estimulam a secreção de muco brônquico e causam edema de mucosa. Ocorre broncospasmo em cerca de 10% dos indivíduos que utilizam AINE, possivelmente em razão de desvio no metabolismo do aracdonato a partir do metabolismo da COX para formação de leucotrieno.

4. Sistema reprodutor – As ações das prostaglandinas sobre a musculatura lisa do sistema reprodutor serão discutidas adiante na seção D, "Órgãos reprodutores".

B. Plaquetas

A agregação plaquetária é muito afetada pelos eicosanoides. Baixas concentrações de PGE_2 estimulam (via receptores EP_3) a agregação plaquetária, enquanto concentrações altas a inibem (via receptores IP). PGD_2 e PGI_2 inibem a agregação, via aumento na produção de AMPc dependente, respectivamente, de DP_1- e IP. Ao contrário de suas contrapartes humanas, as plaquetas de camundongos não expressam DP_1. O TXA_2 é o principal produto da COX-1, a única isoforma da COX expressa em plaquetas maduras, sendo que a PGD_2 derivada da COX-1 é encontrada em quantidades menores. O TXA_2, ele próprio um agregador plaquetário, amplifica os efeitos de outros agonistas plaquetários mais potentes, como a trombina. A via sinalizadora do TP-G_q aumenta o Ca^{2+} intracelular e ativa a proteína-cinase C, facilitando a agregação plaquetária e a biossíntese de TXA_2. A ativação de G_{12}/G_{13} induz a regulação da fosforilação da cadeia leve de miosina dependente de Rho/Rho-cinase, levando à alteração na forma das plaquetas. Mutações na TP humana foram associadas a distúrbios hemorrágicos leves. A ação do TXA_2 nas plaquetas é limitada *in vivo* pela PGI_2, que inibe a agregação plaquetária por todos os agonistas identificados e pela PGD_2. A biossíntese de TXA_2 derivada da COX-1 plaquetária aumenta quando há ativação e agregação das plaquetas e é irreversivelmente inibida pela administração crônica de ácido acetilsalicílico em doses baixas. Os metabólitos urinários da TXA_2 aumentam nas síndromes clínicas com ativação plaquetária, como infarto do miocárdio e AVE. A COX-2 de macrófagos parece contribuir, grosso modo, com 10% do aumento na biossíntese de TXA_2 observada em tabagistas, enquanto os demais 90% são derivados na COX-1 plaquetária. A contribuição variável, presumivelmente da COX-2 de macrófagos, talvez seja insensível aos efeitos das doses baixas de ácido acetilsalicílico. Em um ensaio comparativo de doses altas e baixas de ácido acetilsalicílico, não se observou benefício adicional com aumento da dose; de fato, esse estudo, assim como as comparações indiretas a partir de ensaios controlados com placebo, sugerem uma relação inversamente proporcional entre dose e efeito, o que talvez reflita o aumento da inibição da síntese de PGI_2 com doses maiores de ácido acetilsalicílico.

C. Rins

O córtex e a medula renais sintetizam prostaglandinas, a medula bem mais do que o córtex. A COX-1 é expressa sobretudo em tubos coletores e células mesangiais corticais e medulares, no endotélio arteriolar e em células epiteliais da cápsula de Bowman. A COX-2 é restrita a células intersticiais da medula renal, à mácula densa e ao segmento espesso do ramo ascendente cortical.

booksmedicos.org

Os principais produtos eicosanoides nos rins são PGE_2 e PGI_2, seguidos por $PGF_{2\alpha}$ e TXA_2. O rim também sintetiza diversos ácidos hidroxieicosatetraenoicos, leucotrienos, produtos do citocromo P450 e epóxidos. As prostaglandinas têm papel importante na manutenção da pressão arterial e na regulação da função renal, particularmente em rins com funcionamento limítrofe e nos estados de contração volumétrica. Nessas circunstâncias, PGE_2 e PGI_2 derivadas da COX-2 mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular por meio de seu efeito vasodilatador local. Essas prostaglandinas também modulam a pressão arterial sistêmica por meio da regulação da excreção de água e sódio. Quando há aumento da ingestão de sal, observa-se aumento da expressão medular de COX-2 e mPGES-1. Os prostanoides derivados de COX-2 aumentam o fluxo sanguíneo medular e inibem a reabsorção tubular de sódio, enquanto os produtos derivados de COX-1 promovem excreção de sal nos tubos coletores. O aumento na depuração de água provavelmente resulta de uma atenuação da ação do hormônio antidiurético (ADH) sobre a adenililciclase. A perda desses efeitos talvez esteja por trás da hipertensão sistêmica ou sensível ao sal associada, com frequência, à inibição da COX. Uma impressão equivocada comum – frequentemente encontrada na discussão sobre a toxicidade cardiovascular de fármacos como o rofecoxibe – é que a hipertensão secundária à administração de AINE seria de certo modo independente da inibição das prostaglandinas. Os diuréticos de alça, como a furosemida, produzem parte de seus efeitos estimulando a atividade da COX. No rim normal, esta estimulação aumenta a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras. Assim, a resposta do paciente ao diurético de alça diminui quando se administra concomitantemente um inibidor da COX (Capítulo 15).

Há uma instância adicional que torna mais complexos os efeitos das prostaglandinas renais. Diferentemente da enzima medular, a expressão cortical da COX-2 aumenta com a redução da ingestão de sal, levando a aumento na liberação de renina. Com isso, há elevação da taxa de filtração glomerular e aumento na reabsorção de sódio, além de aumento da pressão arterial. Acredita-se que a PGE_2 estimula a liberação de renina por meio da ativação de EP_4 ou de EP_2. A PGI_2 também estimula a liberação de renina, o que talvez seja relevante para a manutenção da pressão arterial em condições de retração volumétrica e para a patogênese da hipertensão renovascular. A inibição da COX-2 talvez reduza a pressão arterial nesse cenário.

O TXA_2 produz vasoconstrição intrarrenal (e, talvez, um efeito semelhante ao do ADH), resultando em declínio da função renal. O rim normal sintetiza apenas pequenas quantidades de TXA_2. Entretanto, nas situações em que há infiltração de células inflamatórias nos rins (como glomerulonefrite e rejeição de transplante renal), as células inflamatórias (monócitos-macrófagos) liberam quantidades substanciais de TXA_2. Teoricamente, os inibidores do TXA_2 sintase ou os antagonistas dos receptores devem melhorar a função renal nesses pacientes, mas não há medicamentos desse tipo disponíveis para uso clínico. A hipertensão arterial foi associada a aumento do TXA_2 e à redução da síntese de PGI_2 e PGE_2 em alguns modelos animais, por exemplo, o modelo do rim de Goldblatt. Não se sabe se essas alterações são fatores primários contribuintes ou reações secundárias. De forma semelhante, relatou-se aumento na formação de TXA_2 em casos de nefrotoxicidade induzida por ciclosporina, mas sem que se tenha estabelecido relação causal. A $PGF_{2\alpha}$ pode aumentar a pressão arterial regulando a liberação de renina pelos rins. Embora haja necessidade de mais pesquisas, os antagonistas FP têm potencial como novos fármacos anti-hipertensivos.

D. Órgãos reprodutores

1. Sistema reprodutor feminino – Estudos realizados em animais demonstraram que a PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ são importantes em processos iniciais da reprodução, como ovulação, luteólise e fertilização. A musculatura uterina é contraída sob a ação de $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 e das baixas concentrações de PGE_2; a PGI_2 e altas concentrações de PGE_2 causam relaxamento. A $PGF_{2\alpha}$ e a oxitocina são essenciais para o início do trabalho de parto. Os efeitos das prostaglandinas sobre a função uterina serão discutidos adiante ("Farmacologia clínica dos eicosanoides").

2. Sistema reprodutor masculino – A despeito da descoberta de prostaglandinas no líquido seminal e de seus efeitos uterotópicos, o papel das prostaglandinas no sêmen ainda é conjectural. A principal fonte dessas prostaglandinas é a vesícula seminal; a próstata, apesar do nome "prostaglandina", e os testículos sintetizam pequenas quantidades. Os fatores que regulam a concentração de prostaglandinas no líquido seminal humano não são conhecidos em detalhes, mas é certo que a testosterona promove a produção de prostaglandina. O tromboxano e os leucotrienos não foram encontrados no plasma seminal. Os homens com baixa concentração de prostaglandinas no líquido seminal são relativamente inférteis.

As prostaglandinas com efeito relaxante sobre os músculos lisos, como a PGE_1, melhoram a ereção peniana, relaxando a musculatura lisa do corpo cavernoso (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides").

E. Sistemas nervosos central e periférico

1. Febre – A PGE_2 aumenta a temperatura corporal, predominantemente via EP_3, embora o EP_1 também seja importante, sobretudo quando administrado diretamente nos ventrículos cerebrais. $PGF_{2\alpha}$ e PGI_2 exógenas induzem febre, enquanto PGD_2 e TXA_2, não. Os pirógenos endógenos liberam interleucina-1 que, por sua vez, promove a síntese e a liberação de PGE_2. Esta síntese é bloqueada por ácido acetilsalicílico, outros AINEs antipiréticos e paracetamol.

2. Sono – Quando infundida nos ventrículos cerebrais, a PGD_2 induz sono natural (confirmado por análise eletrencefalográfica) via ativação de receptores DP_1 e liberação secundária de adenosina. A infusão de PGE_2 no hipotálamo posterior inibe o sono.

3. Neurotransmissão – Os compostos de PGE inibem a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares. Além disso, os AINEs aumentam a liberação de norepinefrina *in vivo*, sugerindo que as prostaglandinas possam ter participação na fisiologia desse processo. Assim, a vasoconstrição observada durante o tratamento com inibidores da COX pode, em parte, ser causada por aumento na liberação de norepinefrina, bem como por inibição da síntese endotelial de vasodilatadores, como PGE_2 e PGI_2. PGE_2 e PGI_2 sensibilizam as terminações nervosas periféricas para estímulos dolorosos. A PGE_2 atua via receptores EP_1 e EP_4 potencializando a atividade excitatória do canal catiônico e inibindo a atividade hiperpolarizante do canal de K^+, aumentando, assim, a excitabilidade da membrana. As prostaglandinas também modulam a dor no nível central. A COX-1 e a COX-2 são expressas na medula espinal e liberam prostaglandinas em resposta a estímulos dolorosos periféricos. PGE_2 e, talvez,

booksmedicos.org

PGD_2, PGI_2 e $PGF_{2\alpha}$ contribuem para a assim chamada sensibilização central, o aumento da excitabilidade dos neurônios do corno posterior da medula, que amplifica a intensidade da dor, amplia a região de percepção da dor e resulta em dor causada por estímulos normalmente inócuos. A PGE_2 atua sobre o receptor EP_2 facilitando a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios pré-sinápticos e bloqueando a neurotransmissão glicinérgica inibitória, assim como no nível pós-sináptico, aumentando a atividade excitatória do receptor do neurotransmissor.

F. Inflamação e imunidade

PGE_2 e PGI_2 são os principais prostanoides associados à inflamação. Ambos acentuam de forma marcante a formação de edema e a infiltração de leucócitos, promovendo fluxo de sangue para a região inflamada. A PGE_2 e a PGI_2, por meio da ativação, respectivamente, de EP_2 e EP_1, aumentam a permeabilidade vascular e a infiltração de leucócitos. O TXA_2, por meio de sua ação como agonista plaquetário, aumenta a interação entre plaquetas e leucócitos. Embora provavelmente não sejam produzidas por linfócitos, as prostaglandinas potencialmente regulam a função linfocitária. A PGE_2 e o TXA_2 talvez tenham papel relevante no desenvolvimento de linfócitos T, regulando a apoptose de timócitos imaturos. A PGI_2 contribui para a imunossupressão interferindo na maturação de células dendríticas e na captação de antígenos para apresentação às células imunes. A PGE_2 suprime a resposta imunológica, inibindo a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos, suprimindo, assim, a resposta humoral. Ela também inibe a ação citotóxica de linfócitos T, a proliferação de linfócitos T estimulada por mitógeno e a maturação e a função de linfócitos TH1. A PGE_2 é capaz de interferir na diferenciação celular mieloide, promovendo fenótipos de macrófagos supressores imunes tipo 2 e células supressoras mieloides. Esses efeitos provavelmente contribuem para o escape imune de tumores nos quais células infiltrantes derivadas mieloides apresentam fenótipos predominantemente do tipo 2. A PGD_2, o principal produto dos mastócitos, é um potente quimiotático para eosinófilos nos quais induz desgranulação e biossíntese de leucotrienos. A PGD_2 também induz quimiotaxia e migração de linfócitos TH2, sobretudo via ativação de DP_2, embora também se tenha comprovado participação do DP_1. Resta esclarecer como esses dois receptores coordenam as ações da PGD_2 nos processos inflamatórios e imunes. Um produto da degradação da PGD_2, o 15d-PGJ_2, em concentrações encontradas *in vivo*, também é capaz de ativar eosinófilos via receptor DP_2 (CRTH2).

G. Metabolismo ósseo

As prostaglandinas são encontradas em grande quantidade no tecido esquelético, sendo produzidas por osteoblastos e células hematopoiéticas adjacentes. O principal efeito das prostaglandinas (em especial da PGE_2 que atua sobre EP_4) *in vivo* é aumentar a renovação óssea, ou seja, estimular a reabsorção e formação de tecido ósseo. A supressão do receptor EP_4 em camundongos resulta em desequilíbrio entre reabsorção e formação de tecido ósseo, levando a balanço negativo de massa e densidade ósseas em animais idosos. As prostaglandinas medeiam os efeitos de forças mecânicas sobre os ossos e as alterações ósseas durante a inflamação. A supressão do receptor EP_4 e a inibição da biossíntese de prostaglandinas foram ambas associadas à demora na ossificação de fraturas em estudos com animais. Os inibidores da COX também podem retardar a cicatrização de músculos esqueléticos, interferindo nos efeitos da prostaglandina sobre proliferação, diferenciação e fibrose de miócitos em resposta à lesão. As prostaglandinas talvez contribuam para a perda óssea que ocorre com a menopausa; especula-se que os AINEs tenham valor terapêutico na osteoporose e na prevenção de perda óssea em idosas. Entretanto, não foram realizadas investigações controladas de tais intervenções terapêuticas. Os AINEs, particularmente aqueles com efeito inibitório específico sobre a COX-2, retardaram a consolidação óssea em modelos experimentais com fratura.

H. Olhos

Os derivados de PGE, PGD e PGF reduzem a pressão intraocular. O mecanismo de ação não foi esclarecido, mas provavelmente envolve aumento do efluxo de humor aquoso da câmara anterior pela via uveoescleral (ver "Farmacologia clínica dos eicosanoides").

I. Câncer

Tem havido muito interesse na investigação do papel das prostaglandinas e, particularmente, da via da COX-2, no desenvolvimento de doenças malignas. A inibição farmacológica ou a deleção genética da COX-2 inibe a formação de tumores em modelos de câncer de cólon, mama, pulmão, entre outros. Em estudos epidemiológicos de grande porte observou-se que a utilização incidental de AINE esteve associada à redução significativa do risco relativo desses e de outros cânceres. O uso crônico de ácido acetilsalicílico em dose baixa não parece ter produzido impacto substancial sobre a incidência de câncer; contudo, ele foi associado à redução da mortalidade por câncer em diversos trabalhos. A eficácia anticâncer do ácido acetilsalicílico em humanos talvez esteja relacionada com hiperatividade da via da PI3 cinase/Akt nas células tumorais. Em pacientes com polipose familiar do cólon, os inibidores da COX foram associados à redução significativa da formação de pólipos. Os polimorfismos na COX-2 foram associados a aumento do risco de alguns cânceres. Diversos trabalhos sugeriram que a expressão de COX-2 está associada a marcadores de progressão tumoral no câncer de mama. No tecido mamário de camundongos, a COX-2 é oncogênica, ao passo que o uso de AINE foi associado à redução do risco de câncer de mama em mulheres, especialmente de tumores positivos para receptor hormonal. Apesar dos dados favoráveis à hipótese de que COX-2 seja a fonte predominante de prostaglandinas oncogênicas, não foram realizados ensaios clínicos randomizados para determinar se a inibição específica da COX-2 produz efeitos antioncogênicos superiores aos dos AINEs não seletivos. Na realidade, dados obtidos em modelos animais e estudos epidemiológicos em seres humanos são consistentes com participação da COX-1, assim como da COX-2, na produção de prostanoides oncogênicos.

A PGE_2, considerada o principal prostanoide oncogênico, facilita a iniciação, a progressão e a metástase tumorais por meio de diversos efeitos biológicos, acelerando a invasividade celular e modulando a imunossupressão. Em tumores, é evidente a maior expressão de mPGES-1, e estudos pré-clínicos corroboraram a possibilidade de uso de inibidores da mPGES-1 para quimioprevenção ou tratamento. Nos tumores, níveis reduzidos de OATP2A1 e 15-PGDH, que medeiam, respectivamente, a captação celular e a inativação metabólica da PGE_2, provavelmente contribuem para manter a atividade da PGE_2. Os papéis pró- e antioncogênico de outros prostanoides continuam sendo investigados, e o TXA_2 surge como outro provável mediador pró-carcinogênico, com origem na COX-2 de

booksmedicos.org

macrófagos ou na COX-1 de plaquetas. As pesquisas realizadas com camundongos sem receptores EP_1, EP_2 ou EP_4 confirmam redução da doença em diversos modelos de carcinogênese. Por outro lado, o EP_3 não tem este papel e pode, inclusive, ter participação protetora contra alguns cânceres. A transativação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) foi associada à atividade oncogênica da PGE_2. A PGD_2, atuando sobre o receptor de DP_1, é capaz de reduzir a angiogênese, reduzindo também a progressão do tumor.

Efeitos da lipoxigenase e metabólitos derivados do citocromo P450

As lipoxigenases geram compostos capazes de regular respostas celulares específicas que são importantes para a inflamação e para a imunidade. Os metabólitos do citocromo P450 afetam as funções de transporte do néfron, diretamente, ou via metabolismo de compostos ativos (ver adiante). As funções biológicas das diversas formas de ácidos hidroxi e hidroxiperoxieicosaenoicos são em grande parte desconhecidas, mas sua potência farmacológica é impressionante.

A. Células sanguíneas e inflamação

A LTB_4, atuando junto ao receptor de BLT_1, possui efeito quimiotático potente para linfócitos T, neutrófilos, eosinófilos, monócitos e, possivelmente, mastócitos. A LTB_4 também contribui para a ativação de neutrófilos e eosinófilos e para a adesão monócito-endotélio. Os leucotrienos cisteínicos são quimiotáticos potentes para eosinófilos e linfócitos T. Os leucotrienos cisteínicos também geram conjuntos distintos de citocinas por meio da ativação de $cysLT_1$ e $cysLT_2$ de mastócitos. Em maiores concentrações, esses leucotrienos também estimulam aderência e desgranulação de eosinófilos com liberação de citocina ou quimiocina e formação de radicais livres. Além disso, contribuem para a inflamação, aumentando a permeabilidade endotelial e promovendo, assim, a migração de células inflamatórias ao local de inflamação. Os leucotrienos foram implicados na patogênese da inflamação, especialmente em doenças crônicas, como asma e doença inflamatória intestinal.

As lipoxinas têm efeitos diversos sobre leucócitos, inclusive ativação de monócitos e macrófagos e inibição de neutrófilos e eosinófilos, e ativação de linfócitos. Ambas as lipoxinas A e B inibem a citotoxicidade de células *natural killer* (destruidoras naturais).

B. Coração e músculos lisos

1. Cardiovascular – Em baixas concentrações, o 12(*S*)-HETE estimula a proliferação e a migração de músculo liso vascular; ele talvez tenha participação na proliferação miointimal, que ocorre após lesão vascular, como a causada por angioplastia. Seu estereoisômero, 12(*R*)-HETE, não possui efeito quimiotático, mas sim efeito inibidor potente da Na^+/K^+-ATPase na córnea. Na musculatura lisa vascular, o LTB_4 pode causar vasoconstrição, assim como migração e proliferação de células musculares lisas, possivelmente contribuindo para a aterosclerose e para a proliferação neointimal induzida por lesão. LTC_4 e LTD_4 reduzem a contratilidade do miocárdio e o fluxo sanguíneo coronariano, levando à depressão do débito cardíaco. As lipoxinas A e B produzem efeito vasoconstritor coronariano *in vitro*. Além de sua ação vasodilatadora, os EET podem reduzir a hipertrofia cardíaca, assim como a proliferação e a migração de músculo liso vascular nos leitos sistêmico e pulmonar.

2. Gastrintestinal – As células epiteliais do cólon humano sintetizam LTB_4, um quimiotático para neutrófilos. A mucosa colônica de pacientes com doença inflamatória intestinal contém quantidades substancialmente aumentadas de LTB_4. Parece que a ativação do receptor de BLT_2, possivelmente por outros agonistas que não o LTB_4, tem efeito protetor do epitélio colônico e contribui para manter a função de barreira.

3. Vias respiratórias – Os leucotrienos cisteínicos, em particular LTC_4 e LTD_4, são broncoconstritores potentes e causam aumento da permeabilidade microvascular, exsudação de plasma e secreção de muco nas vias respiratórias. Há controvérsia acerca de diferenças no padrão e na especificidade dos receptores de leucotrienos em animais e seres humanos. No pulmão humano, não foram encontrados receptores específicos de LTC_4, mas sim receptores com alta e baixa afinidade com LTD_4.

C. Sistema renal

Há evidências substanciais de que os produtos da epoxigenase participam da regulação da função renal, embora seu papel exato no rim humano não tenha sido esclarecido. Tanto o 20-HETE quanto os EET são produzidos no tecido renal. O 20-HETE, um potente bloqueador dos canais de K^+ ativados por Ca^{2+} da musculatura lisa, que provoca vasoconstrição de artérias renais, foi implicado na patogênese da hipertensão. Há estudos indicativos de efeito anti-hipertensivo dos EET em razão de suas ações vasodilatadora e natriurética. Os EET aumentam o fluxo sanguíneo renal e talvez atuem como protetores contra danos inflamatórios nos rins, reduzindo a infiltração de macrófagos nos glomérulos. Inibidores da epóxido hidrolase solúvel, que prolongam a atividade biológica dos EET, estão sendo desenvolvidos como possíveis fármacos anti-hipertensivos. Estudos *in vitro* e em modelos animais corroboram a utilização da epóxido hidrolase solúvel com alvo no controle da pressão arterial, embora a possibilidade de causar vasoconstrição pulmonar e de atuar como promotor tumoral por meio de atividade antiapoptótica implique investigação meticulosa.

D. Miscelânea

Os efeitos desses produtos sobre os órgãos reprodutores não foram esclarecidos.

De forma semelhante, ações sobre o sistema nervoso foram sugeridas, mas não confirmadas. O 12-HETE estimula a liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal e medeia parte da liberação de aldosterona via angiotensina II, mas não do hormônio adrenocorticotrófico. Em concentrações muito baixas, o LTC_4 aumenta a concentração de epóxidos derivados de araquidonato, aumentando o hormônio luteinizante (LH) e sua liberação por células isoladas da adeno-hipófise de ratos.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE EICOSANOIDES

Os corticosteroides bloqueiam todas as vias conhecidas de síntese de eicosanoides, talvez, em parte, estimulando a síntese de diversas proteínas inibidoras, denominadas coletivamente anexinas ou lipocortinas. Elas inibem a atividade da fosfolipase A_2, provavelmente interferindo na ligação de fosfolipídeos e, assim, impedindo a liberação de ácido araquidônico.

Os AINEs (p. ex., **indometacina**, **ibuprofeno**; ver Capítulo 36) bloqueiam a formação de prostaglandina e de tromboxano, inibindo de modo irreversível a atividade da COX. Os AINEs

booksmedicos.org

tradicionais não são seletivos para COX-1 ou COX-2. Os mais recentes, e propositalmente denominados inibidores seletivos da COX-2, variam — assim como os mais antigos — no seu grau de seletividade. De fato, há variabilidade considerável entre (e nos) indivíduos no grau de seletividade obtido com a mesma dose e com o mesmo AINE. O **ácido acetilsalicílico** é um inibidor irreversível da COX. Nas plaquetas, que não possuem núcleo, a COX-1 (a única isoforma expressa em plaquetas maduras) não pode ser restaurada via biossíntese proteica, resultando em inibição prolongada da biossíntese do TXA_2.

Estão sendo estudados antagonistas e agonistas dos receptores EP para tratamento de fratura óssea e osteoporose, enquanto antagonistas do receptor TP estão sendo investigados no tratamento de síndromes cardiovasculares. A inibição direta da biossíntese de PGE_2 por meio de inibição seletiva da isoforma indutível mPGES-1 também vem sendo investigada quanto à possível eficácia terapêutica para dor e inflamação, doença cardiovascular e quimioprevenção de câncer.

Embora sejam menos efetivos do que os corticosteroides inalados, o inibidor da 5-LOX (**zileutona**) e os antagonistas seletivos do receptor $CysLT_1$ para leucotrienos (**zafirlucaste**, **montelucaste** e **pranlucaste**; ver Capítulo 20) são utilizados clinicamente para tratamento de asma leve a moderada. As crescentes evidências sobre a importância dos leucotrienos na doença cardiovascular expandiram as possíveis aplicações clínicas dos modificadores de leucotrienos. Foram publicados dados conflitantes de estudos realizados em animais, variando em função do modelo de doença e da molécula-alvo (5-LOX *versus* FLAP) utilizados. Estudos genéticos em humanos demonstraram uma ligação entre doença cardiovascular e polimorfismos nas enzimas da biossíntese de leucotrienos, e indicaram uma interação entre as vias da 5-LOX e da COX-2 em algumas populações.

Os AINEs geralmente não inibem a atividade da lipo-oxigenase nas concentrações obtidas clinicamente capazes de inibir a atividade da COX. De fato, ao inibir a conversão do ácido araquidônico por meio da via da COX, os AINEs produzem mais substrato a ser metabolizado por meio da via da lipo-oxigenase, levando a aumento na formação de leucotrienos inflamatórios. Mesmo entre as vias dependentes de COX, a inibição da síntese de um derivativo pode aumentar a síntese de um produto enzimaticamente relacionado. Portanto, estão sendo desenvolvidos fármacos capazes de inibir ambas, a COX e a lipo-oxigenase.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS EICOSANOIDES

Diversas abordagens foram usadas na aplicação clínica dos eicosanoides. Primeiro, foram desenvolvidos análogos de prostaglandinas naturais estáveis por via oral ou parenteral de ação prolongada (Figura 18-5). Segundo, foram desenvolvidos inibidores de enzimas e antagonistas de receptores para interferir na síntese ou nos efeitos dos eicosanoides. A descoberta da COX-2 como a principal fonte de prostanoides inflamatórios levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 em esforço para preservar as funções gastrintestinal e renal determinadas pela COX-1, reduzindo, assim, a toxicidade. Entretanto, é evidente que a acentuada redução na biossíntese de PGI_2 que ocorre com a inibição da COX-2 sem a inibição concorrente do TXA_2 derivado da COX-1 impede o bloqueio protetor sobre mediadores endógenos da disfunção cardiovascular e leva a aumento de eventos cardiovasculares em pacientes que utilizam inibidores seletivos da COX-2. Terceiro, esforços para modificar a dieta – para alterar os ácidos graxos poli-insaturados precursores dos fosfolipídeos da membrana celular e, assim, modificar a síntese de eicosanoides – são bastante usados com produtos vendidos sem receita médica e dietas, enfatizando o maior consumo de peixes de águas mais frias.

Sistema reprodutor feminino

Pesquisas realizadas em camundongos nocaute confirmaram participação de prostaglandinas na reprodução e no trabalho de parto. A $PGF_{2\alpha}$ derivada da COX-1 parece importante para a luteólise, consistente com parto retardado em camundongos com deficiência de COX-1. Uma interação complexa entre $PGF_{2\alpha}$ e oxitocina é essencial para o desencadeamento do trabalho de parto. Os camundongos com deficiência do receptor EP_2 apresentam defeito pré-implantação, subjacente a algumas das dificuldades de procriação observadas em nocautes para COX-2.

A. Abortamento

A PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ possuem ação oxitócica potente. A capacidade das prostaglandinas E e F e seus análogos de interromperem a gestação em qualquer estágio, promovendo contrações uterinas, foi adaptada para uso clínico corrente. Muitos estudos em todo o mundo confirmaram que a administração de prostaglandina interrompe de forma eficiente a gestação. Os fármacos são empregados para abortamento de primeiro e segundo trimestres e para preparo ou apagamento do colo uterino antes de aborto. Essas prostaglandinas parecem amolecer o colo uterino, aumentando os proteoglicanos e alterando as propriedades biofísicas do colágeno.

A **dinoprostona**, uma formulação sintética de PGE_2, é administrada por via vaginal com objetivo oxitócico. Nos EUA, o fármaco foi aprovado para indução de aborto* no segundo trimestre de gestação, abortamento retido, mola hidatiforme benigna e apagamento do colo uterino para indução do parto em pacientes a termo ou próximas do termo (ver adiante). A dinoprostona estimula as contrações uterinas ao longo da gravidez. À medida que a gestação evolui, o útero aumenta sua resposta contrátil, e o efeito contrátil da oxitocina também é potencializado. A dinoprostona também afeta diretamente a colagenase do colo uterino, produzindo seu amolecimento. A dinoprostona é metabolizada nos tecidos locais e em primeira passagem pelos pulmões (cerca de 95%). Os metabólitos são excretados principalmente pela urina. Sua meia-vida plasmática é de 2,5 a 5 minutos.

Com objetivos abortivos, a dosagem recomendada é 20 mg de dinoprostona em supositório vaginal, repetida com intervalos de 3 a 5 horas, de acordo com a resposta do útero. O período médio até o aborto é de 17 horas, mas em mais de 25% dos casos o abortamento é incompleto, necessitando de intervenção adicional.

Associaram-se antiprogestinas (p. ex., **mifepristona**) a análogos sintéticos de PGE_1 com efeito oxitócico por via oral (**misoprostol**) para produzir abortamento precoce. Esse esquema está disponível nos EUA e na Europa (Capítulo 40). A facilidade de uso e a efetividade da associação despertou grande oposição em alguns locais. Os principais efeitos tóxicos são dor em cólica e diarreia. As vias oral e vaginal de administração são

*N. de R.T. A legislação brasileira só permite a realização de aborto em casos de risco de morte para a mãe, estupro ou em caso de feto anencéfalo.

booksmedicos.org

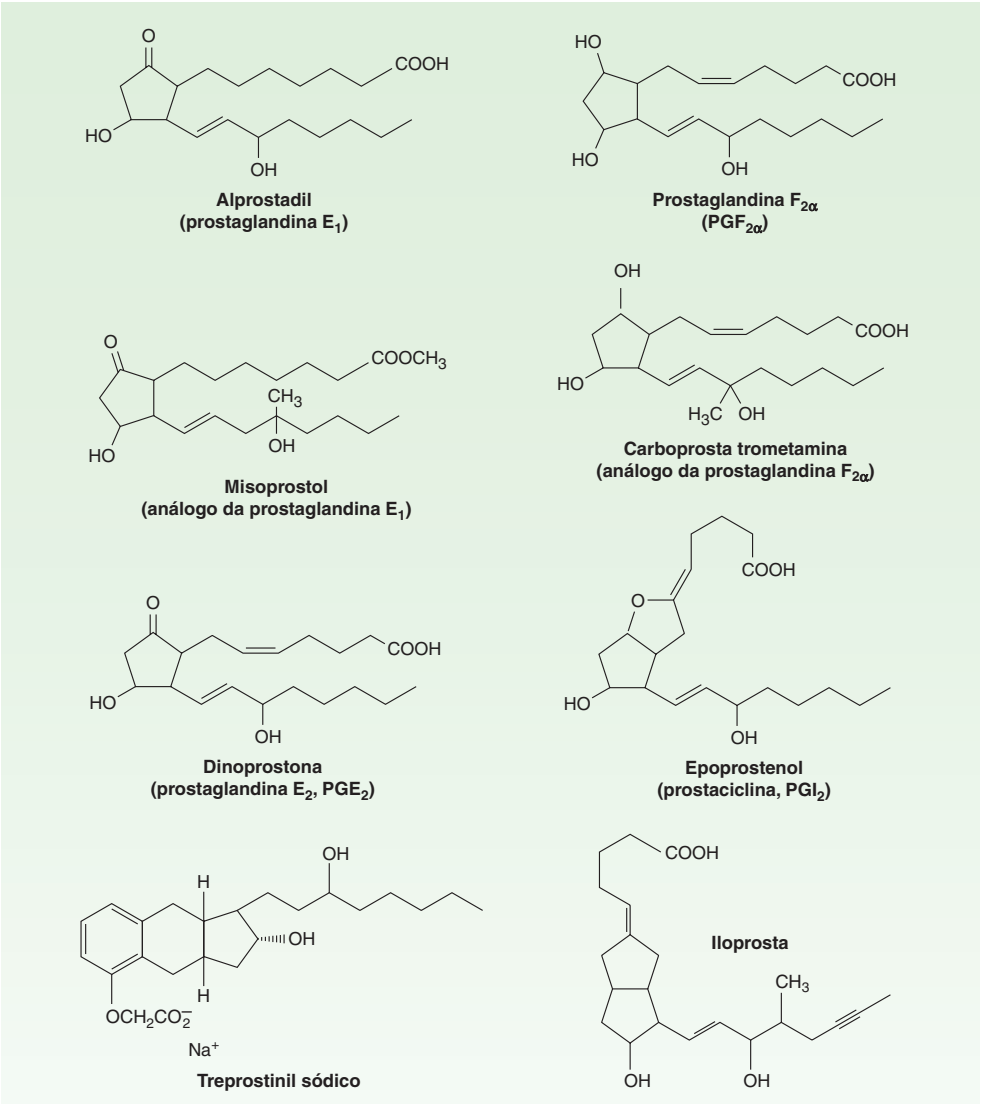


FIGURA 18-5 Estrutura química de algumas prostaglandinas e análogos da prostaglandina atualmente utilizados na clínica diária.

igualmente efetivas, mas a vaginal foi associada a aumento na incidência de sepse, e atualmente recomenda-se a via oral.

Há um análogo de $PGF_{2\alpha}$ que também é utilizado em obstetrícia. Esse fármaco, **carboprosta trometamina** (15-metil-$PGF_{2\alpha}$; o grupo 15-metil prolonga a ação), é usado para induzir abortamento no segundo trimestre e para controlar hemorragia pós-parto que não esteja respondendo aos métodos usuais de tratamento. A taxa de sucesso é de cerca de 80%. A administração é feita com injeção intramuscular única de 250 mcg, repetida caso necessário. É comum haver vômitos e diarreia, provavelmente em razão de estimulação da musculatura lisa gastrintestinal. Algumas pacientes apresentam broncoconstrição transitória. Em cerca de um oitavo dos pacientes observa-se elevação transitória da temperatura.

B. Facilitação do parto

Diversos estudos demonstraram que PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ e seus análogos são efetivos para iniciar e estimular o trabalho de parto, mas a $PGF_{2\alpha}$ tem um décimo da potência da PGE_2. Não parece haver diferença na eficácia de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ quando administradas por via intravenosa; entretanto, a forma mais comum de uso é aplicação local de análogo da PGE_2 (dinoprostona) para estimular o trabalho de parto por meio do apagamento do colo uterino. Esses agentes e a oxitocina têm taxas de sucesso semelhantes e intervalos entre indução-nascimento comparáveis. Os efeitos colaterais das prostaglandinas são moderados, com incidência ligeiramente maior de náuseas, vômitos e diarreia em comparação com a oxitocina. A toxicidade gastrintestinal da $PGF_{2\alpha}$ é maior do que a da PGE_2. Nenhuma das duas apresenta toxicidade cardiovascular materna significativa nas doses recomendadas. De fato, a PGE_2 teria de ser infundida a uma velocidade cerca de 20 vezes maior do que a usada para indução do parto, a fim de que pudesse reduzir a pressão arterial e aumentar a frequência cardíaca. A $PGF_{2\alpha}$ induz broncoconstrição e deve ser usada com cautela em mulheres com asma; contudo, não se observaram crises de asma ou broncoconstrição durante indução de parto. Embora tanto a PGE_2 quanto a $PGF_{2\alpha}$ atravessem a barreira fetoplacentária, a toxicidade fetal é icomum.

Para indução do trabalho de parto ou apagamento do colo uterino, a dinoprostona é usada em gel (0,5 mg de PGE_2 a cada

booksmedicos.org

6 horas; dose acumulada máxima em 24 horas de 1,5 mg) ou em implante vaginal de liberação controlada (10 mg PGE_2) com capacidade de liberar PGE_2 ao longo de 12 horas. O amolecimento do colo uterino para indução do parto reduz substancialmente o tempo para início do trabalho de parto e o período até o nascimento. Uma vantagem da formulação de liberação controlada é a menor incidência de efeitos colaterais gastrintestinais (< 1% vs. 5,7%).

Os efeitos da administração oral de PGE_2 (0,5 a 1,5 mg/h) foram comparados com os da oxitocina intravenosa e os da demoxitocina oral, um derivado da oxitocina, para indução do parto. A PGE_2 mostrou-se superior ao derivado da oxitocina por via oral e, na maioria dos estudos, tão eficiente quanto a oxitocina intravenosa. A $PGF_{2\alpha}$ oral causa demasiada toxicidade gastrintestinal para ser utilizada por esta via.

Teoricamente, a PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ deveriam ser superiores à oxitocina na indução de parto em mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia ou com doenças cardíacas e renais porque, diferentemente da oxitocina, não apresentam efeito antidiurético. Além disso, a PGE_2 tem efeito natriurético. Entretanto, os benefícios clínicos desses efeitos não foram comprovados. Nos casos com morte fetal intrauterina, as prostaglandinas, usadas de forma única ou em associação à oxitocina, parecem induzir o parto de forma efetiva.

C. Dismenorreia

A dismenorreia primária é atribuída ao aumento da síntese de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ pelo endométrio durante a menstruação, com contração uterina levando à dor isquêmica. Os AINEs inibem com sucesso a síntese dessas prostaglandinas (Capítulo 36) e, assim, aliviam a dismenorreia em 75 a 85% dos casos. Alguns desses fármacos estão disponíveis para venda sem receita médica. O ácido acetilsalicílico também é efetivo na dismenorreia, mas em razão de sua baixa potência e rápida hidrólise, são necessárias doses muito altas e administração frequente. Além disso, a acetilação da COX plaquetária, causando inibição irreversível da síntese de TAX_2 pelas plaquetas, pode aumentar o volume de sangue perdido com a menstruação.

Sistema reprodutor masculino

A injeção no corpo cavernoso ou a introdução de supositório uretral de **alprostadil** (PGE_1) forma uma segunda linha de tratamento para disfunção erétil. A dose injetada é de 2,5 a 25 mcg; a dose inicial recomendada para supositórios varia de 125 ou 250 mcg até 1.000 mcg. Dor no pênis é um efeito colateral frequente, talvez relacionada com os efeitos álgicos dos derivados da PGE; entretanto, poucos pacientes interrompem o uso em razão de dor. Ereção prolongada e priapismo são efeitos colaterais que ocorrem em menos de 4% dos pacientes e são minimizados por titulação cuidadosa até a dose mínima efetiva. Quando aplicado em injeção, o alprostadil pode ser usado como monoterapia ou em combinação com papaverina ou fentolamina.

Sistema renal

A biossíntese aumentada de prostaglandinas foi associada a uma forma de síndrome de Bartter. Trata-se de doença rara caracterizada por pressão arterial abaixo do normal, menor sensibilidade à angiotensina, hiper-reninemia, hiperaldosteronismo e perda excessiva de K^+. Também há aumento da excreção de prostaglandinas, especialmente de metabólitos da PGE, na urina. Após administração de inibidores da COX em longo prazo, a sensibilidade à angiotensina, os valores plasmáticos da renina e a concentração plasmática de aldosterona voltam ao normal. Embora aumente, o K^+ plasmático se mantém baixo, e a perda urinária persiste. Não se sabe se o aumento da biossíntese de prostaglandina é a causa primária da síndrome de Bartter ou um reflexo de falhas fisiológicas mais básicas.

Sistema cardiovascular

A. Hipertensão pulmonar

A PGI_2 reduz as resistências vasculares periférica, pulmonar e coronariana. Ela tem sido usada para tratamento de hipertensão pulmonar primária, assim como secundária, que algumas vezes ocorre após cirurgia de valva mitral. Além disso, a prostaciclina tem sido usada com sucesso no tratamento de hipertensão portopulmonar secundária a doença hepática. A primeira formulação comercial de PGI_2 (**epoprostenol**) aprovada para tratamento de hipertensão pulmonar primária melhora os sintomas, prolonga a sobrevida e retarda ou previne a necessidade de transplante de pulmão ou de coração/pulmão. Os efeitos colaterais incluem rubor, cefaleia, hipotensão, náuseas e diarreia. A meia-vida plasmática extremamente curta (3 a 5 minutos) do epoprostenol implica infusão intravenosa contínua com acesso por veia central em tratamento em longo prazo, sua maior limitação. A infusão intravenosa de epoprostenol deve ser aumentada gradualmente com base em recorrência, persistência ou agravamento dos sintomas. Diversos análogos de prostaciclina com maior meia-vida foram desenvolvidos e utilizados clinicamente. A **iloprosta** (meia-vida de cerca de 30 minutos) geralmente é inalada 6 a 9 vezes por dia (2,5 a 5 mcg/dose), embora tenha sido administrada por via intravenosa fora dos EUA. A **treprostinila** (meia-vida de cerca de 4 horas) pode ser administrada por via subcutânea, em infusão intravenosa, ou por inalação. Outros medicamentos utilizados na hipertensão pulmonar foram discutidos no Capítulo 17.

B. Doença vascular periférica

Diversos trabalhos investigaram o uso de PGE_1 e PGI_2 no tratamento de pacientes com fenômeno de Raynaud e/ou doença arterial periférica. Contudo, esses trabalhos em sua maioria têm amostragem pequena e não foram controlados, assim esse tratamento não se estabeleceu como alternativa para a condução de pacientes com doença vascular periférica.

C. Persistência do canal arterial

A patência do canal arterial fetal depende da atuação da PGE_2 derivada da COX-2 sobre o receptor EP_4. Após o nascimento, a redução nos níveis de PGE_2, como consequência do aumento do seu metabolismo, permite o fechamento do canal arterial. Em alguns tipos de cardiopatia congênita (p. ex., transposição dos grandes vasos, atresia pulmonar, estenose da artéria pulmonar), é importante manter a patência do canal arterial do neonato até que seja realizada a cirurgia corretiva. Essa manutenção da patência pode ser obtida com o uso de alprostadil (PGE_1). Assim como a PGE_2, a PGE_1 tem efeito vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, além de produzir contração do útero e da musculatura lisa intestinal. Entre os efeitos colaterais estão apneia, bradicardia, hipotensão e hiperpirexia. Em razão da rápida eliminação pulmonar (meia-vida de cerca de 5 a 10 minutos em adultos saudáveis e neonatos), o fármaco deve ser administrado em infusão contínua na velocidade inicial de 0,05 a 0,1 mcg/kg/min, que pode ser aumentada até 0,4 mcg/kg/min. O tratamento prolongado foi associado a fragilidade e ruptura do canal arterial.

booksmedicos.org

Nos casos com fechamento retardado no canal arterial, inibidores da COX são usados com frequência para evitar a síntese de PGE_2 e, assim, promover o fechamento do canal. Lactentes prematuros que evoluam com desconforto respiratório causado por ausência de fechamento do canal poderão ser tratados com indometacina com alta taxa de sucesso. Esse tratamento frequentemente evita a necessidade de fechamento cirúrgico do canal.

Sangue

Conforme assinalamos, os eicosanoides estão envolvidos na trombose, considerando-se que o TXA_2 estimula a agregação plaquetária, enquanto a PGI_2 e, talvez, a PGE_2 e a PGD_2 são antagonistas plaquetários. A administração crônica de ácido acetilsalicílico em dose baixa (81 mg/dia) inibe de forma seletiva e irreversível a atividade da COX-1 plaquetária e seu principal produto, o TXA_2, sem modificar a atividade das COX-1 ou COX-2 sistêmicas (Capítulo 34). O TXA_2, além de ativação de plaquetas, amplifica a resposta a outros agonistas plaquetários; assim, a inibição de sua síntese evita a agregação plaquetária secundária induzida por difosfato de adenosina, por concentrações baixas de trombina e colágeno e pela epinefrina. Considerando-se que seus efeitos são reversíveis no intervalo de dose preconizado, os AINEs não seletivos (p. ex., ibuprofeno) não reproduzem esse efeito, embora o naproxeno, em razão de sua longa meia-vida, talvez produza efeitos benéficos sobre as plaquetas em alguns indivíduos. Não surpreende, dada a ausência de COX-2 nas plaquetas, que os inibidores seletivos da COX-2 não alterem a biossíntese plaquetária de TXA_2 nem sejam inibidores plaquetários. Entretanto, a síntese de PGI_2 derivada da COX-2 é substancialmente suprimida durante inibição seletiva da COX-2, o que exclui qualquer impedimento para a ação cardiovascular do TXA_2 e de outros agonistas plaquetários. É muito provável que a depressão seletiva na síntese de PGI_2 explique o aumento de episódios vasculares, sobretudo de episódios coronarianos maiores, nos seres humanos tratados com inibidor da COX ou com diclofenaco. Doses altas de ibuprofeno implicam risco semelhante, ao passo que doses altas de naproxeno parecem neutras quanto ao risco de trombose. Parece que todos os AINEs aumentam o risco de insuficiência cardíaca.

A análise sintética demonstrou que o ácido acetilsalicílico em dose baixa reduz a incidência secundária de ataques cardíacos e de acidente vascular encefálico em cerca de 25%. Entretanto, o ácido acetilsalicílico em dose baixa aumentou duas vezes o risco de sangramento gastrintestinal grave em comparação com placebo. O ácido acetilsalicílico em dose baixa também reduz a incidência do primeiro infarto do miocárdio. Contudo, neste caso, a relação favorável entre custo e benefício não é tão clara. Os efeitos do ácido acetilsalicílico sobre a função plaquetária serão discutidos com mais detalhes no Capítulo 34.

Sistema respiratório

Quando administrada na forma de aerossol, a PGE_2 é um broncodilatador potente. Infelizmente, também induz tosse, e o desenvolvimento de um análogo capaz de produzir apenas broncodilatação não tem sido fácil.

O $PGF_{2\alpha}$ e o TXA_2 são ambos broncoconstritores potentes, e já se cogitou que fossem mediadores primários da asma. Polimorfismos nos genes da PGD_2 sintase, de ambos os receptores DP e do receptor TP, foram ligados à asma em seres humanos. Os antagonistas dos receptores DP, em particular aqueles direcionados contra a DP_2, estão sendo investigados como tratamento potencial para doenças alérgicas, inclusive asma. Entretanto, os leucotrienos cisteínicos – LTC_4, LTD_4 e LTE_4 – provavelmente dominam a cena durante a constrição asmática das vias respiratórias. Conforme descrito no Capítulo 20, os inibidores dos receptores dos leucotrienos (p. ex., **zafirlucaste**, **montelucaste**) são efetivos no tratamento da asma. Um inibidor da lipoxigenase (**zileutona**) também foi usado para tratamento de asma, mas não tão frequentemente quando os inibidores dos receptores. Não se determinou se os leucotrienos são parcialmente responsáveis pela síndrome do desconforto respiratório agudo.

Os corticosteroides e o cromoglicato dissódico também são úteis no tratamento da asma. Os corticosteroides inibem a síntese de eicosanoides e, assim, reduzem a quantidade de mediador eicosanoide disponível para liberação. O cromoglicato dissódico parece inibir a liberação de eicosanoides e de outros mediadores, como a histamina e o fator ativador de plaquetas dos mastócitos.

Sistema gastrintestinal

A palavra "citoproteção" foi cunhada para descrever o efeito protetor admirável que as prostaglandinas E produzem contra úlceras pépticas em animais em doses que não reduzem a secreção de ácidos. Desde então, diversas pesquisas experimentais e ensaios clínicos demonstraram que os compostos de PGE e seus análogos conferem proteção contra úlceras pépticas produzidas por esteroides ou por AINEs. O **misoprostol** é um análogo sintético da PGE_1 ativo por via oral. A indicação aprovada pela FDA é prevenção de úlcera péptica induzida por AINE. O fármaco é administrado na dose de 200 mcg quatro vezes ao dia junto com alimentos. Este e outros análogos de PGE (p. ex., emprostila) possuem efeito citoprotetor em doses baixas e inibem a secreção ácida gástrica em doses mais altas. Como também é abortivo, o misoprostol está classificado na categoria X para uso na gravidez. O misoprostol é pouco utilizado, provavelmente em razão dos seus efeitos colaterais, inclusive desconforto abdominal e diarreia ocasional. Dor óssea dose-dependente e hiperosteose foram descritos em pacientes com doença hepática tratados com PGE em longo prazo.

Inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos no esforço para poupar a COX-1 gástrica de forma a manter a citoproteção natural por PGE_2 e PGI_2 sintetizadas localmente (Capítulo 36). Entretanto, esse benefício é observado apenas com inibidores altamente seletivos e sobrepujado, ao menos ao nível populacional, pelo aumento do risco de toxicidade cardiovascular.

Sistema imune

As células do sistema imune contribuem substancialmente para a biossíntese de eicosanoides durante uma reação imunológica. Os linfócitos T e B não são fontes primárias de síntese; entretanto, podem suprir os monócitos-macrófagos de ácido araquidônico para síntese de eicosanoide. Além disso, há evidências de interação célula-célula, mediada por eicosanoide, entre plaquetas, eritrócitos, leucócitos e células endoteliais.

PGE_2 e PGI_2 limitam a proliferação de linfócitos T *in vitro*, assim como os corticosteroides. A PGE_2 também inibe a diferenciação de linfócitos B e a função de apresentação de antígenos das células derivadas de tecido mieloide, suprimindo a reação imune. A expansão clonal de células T é atenuada por meio de inibição de interleucinas 1 e 2 e de expressão de antígeno classe II por macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos. Leucotrienos, TXA_2 e fator ativador de plaquetas estimulam a

booksmedicos.org

expansão clonal de células T. Esses compostos estimulam a formação de interleucina-1 e interleucina-2, assim como a expressão dos receptores da interleucina-2. Os leucotrienos também promovem a liberação da interferona-γ e podem substituir a interleucina 2 como fator estimulador de interferona-γ. A PGD_2 induz quimiotaxia e migração de linfócitos TH2. Esses efeitos dos eicosanoides obtidos *in vitro* concordam com achados *in vivo* em animais com rejeição aguda de órgãos transplantados.

A. Inflamação

O ácido acetilsalicílico vem sendo usado no tratamento de todos os tipos de artrite há aproximadamente 100 anos, mas seu mecanismo de ação – inibição da atividade da COX – só foi descoberto em 1971. A COX-2 parece ser a forma da enzima mais associada às células envolvidas no processo inflamatório, embora, como destacado, a COX-1 também contribua de forma significativa com a biossíntese de prostaglandinas durante o processo inflamatório. O ácido acetilsalicílico e outros agentes anti-inflamatórios que inibem a COX serão discutidos no Capítulo 36.

B. Artrite reumatoide

Na artrite reumatoide, há deposição de complexos imunes nas articulações afetadas, causando reação inflamatória amplificada por eicosanoides. Linfócitos e macrófagos acumulam-se na sinóvia, enquanto os leucócitos localizam-se, sobretudo, no líquido sinovial. Os principais eicosanoides produzidos por leucócitos são os leucotrienos, que facilitam a proliferação de linfócitos T e atuam como quimiotáticos. Macrófagos humanos sintetizam os produtos da COX, PGE_2 e TXA_2, e grandes quantidades de leucotrienos.

Glaucoma

A **latanoprosta**, um derivado estável e de ação longa da $PGF_{2\alpha}$, foi o primeiro prostanoide utilizado no tratamento de glaucoma. O sucesso obtido com a latanoprosta estimulou o desenvolvimento de prostanoides semelhantes com efeitos hipotensores oculares e, atualmente, estão disponíveis **bimatoprosta**, **travoprosta** e **unoprostona**. Esses fármacos atuam no receptor FP e são administrados na forma de gotas oftálmicas aplicadas no saco conjuntival uma ou duas vezes ao dia. Entre os efeitos colaterais estão pigmentação marrom irreversível da íris e dos cílios, secura dos olhos e conjuntivite.

MANIPULAÇÃO DIETÉTICA DO METABOLISMO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

O consumo na dieta do ácido linoleico e dos ácidos α-linolênicos, que são ácidos graxos essenciais, respectivamente, ômega-6 e ômega-3, pode modificar o metabolismo do ácido araquidônico e a natureza dos eicosanoides produzidos. Assim, os efeitos da manipulação dietética sobre o metabolismo do ácido araquidônico têm sido extensivamente estudados. Foram usadas duas abordagens. Na primeira, adiciona-se óleo de milho, cártamo (açafrão) ou de girassol, que contêm ácido linoleico (C18:2), à dieta, permitindo a síntese de prostaglandina série 1 via ácido di-homo-γ-linoleico. Na segunda abordagem, adicionam-se óleos de peixes de águas profundas que contêm os ácidos graxos ômega-3 eicosapentaenoico (C20:5) e docosa-hexaenoico (C22:6). Demonstrou-se que as dietas ricas em óleo de peixe impactam índices *ex vivo* das funções plaquetárias e leucocitárias, pressão arterial e triglicerídeos com diferentes relações dose/resposta. Há muitos dados epidemiológicos relacionando dietas ricas em óleo de peixe e redução da incidência de infarto do miocárdio e morte súbita por causa cardíaca, embora haja maior ambiguidade no que se refere ao acidente vascular encefálico. Evidentemente os dados epidemiológicos podem confundir essas dietas com a redução das gorduras saturadas e com outros elementos de uma vida "saudável", e análises negativas levantaram questões sobre os benefícios cardiovasculares do consumo de ômega-3 na dieta. Alguns dados de ensaios prospectivos randomizados sugerem que essas intervenções na dieta talvez reduzam a incidência de morte súbita, enquanto experimentos *in vitro* sugerem que os óleos de peixe protegem contra arritmogênese induzida experimentalmente, agregação plaquetária, espasmo vasomotor e dislipidemias.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
OS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES ESTÃO LISTADOS NO CAPÍTULO 36.
Alprostadil
Injeção no pênis, minissupositório
Parenteral
Bimatoprosta
Carboprosta trometamina
Dinoprostona [prostaglandina E_2]
Epoprostenol [prostaciclina]
Iloprosta
Latanoprosta
Misoprostol
Montelucaste
Travoprosta
Treprostinil
Zafirlucaste
Zileutona

REFERÊNCIAS

Bäck M et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIV: Leukotriene receptor nomenclature, distribution, and pathophysiological functions. Pharmacol Rev 2011;63:539.

Bhala N et al: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769.

Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM: Medical termination of pregnancy. N Engl J Med 2000;342:946.

Grosser T, Yu Y, Fitzgerald GA: Emotion recollected in tranquility: Lessons learned from the COX-2 saga. Annu Rev Med 2010;61:17.

Hao CM, Breyer MD: Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. Annu Rev Physiol 2008;70:357. Rokach J et al: Nomenclature of isoprostanes: A proposal. Prostaglandins 1997;54:853.

Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ: Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. Chem Rev 2011;111:5821.

Smyth EM: Thromboxane and the thromboxane receptor in cardiovascular disease. Clin Lipidol 2010;5:209.

Smyth EM et al: Prostanoids in health and disease. J Lipid Res 2009;50:S423.

Wang D, Dubois RN: Eicosanoids and cancer. Nat Rev Cancer 2010;10:181.

Waxman AB, Zamanian RT: Pulmonary arterial hypertension: New insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. Am J Cardiol 2013;111(5 Suppl):1A.

Woodward DF, Jones RL Narumiya S: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: Classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. Pharmacol Rev 2011;63:471.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

19

Óxido nítrico

Samie R. Jaffrey, MD, PhD

O óxido nítrico (NO) é uma molécula de gás sinalizadora que se difunde rapidamente pela membrana celular e regula uma ampla variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos de natureza cardiovascular, inflamatória e neuronal. Não se deve confundi-lo com o óxido nitroso (N_2O), um gás anestésico, nem com o dióxido de nitrogênio (NO_2), um gás tóxico irritante pulmonar.

■ DESCOBERTA DA PRODUÇÃO ENDÓGENA DE ÓXIDO NÍTRICO

Considerando que o NO é um poluente ambiental, a descoberta de sua síntese por células e de sua função ativadora de vias específicas de sinalização intracelular foi uma surpresa. A primeira indicação de que o NO seria produzido em células veio de pesquisas com culturas de macrófagos, nas quais se demonstrou que o tratamento com mediadores de inflamação, como endotoxinas bacterianas, resultava na produção de nitrato e de nitrito, moléculas subprodutos da lise do NO. De forma semelhante, a injeção de endotoxina em animais induziu o aumento de nitrito e nitrato urinários.

A segunda indicação surgiu de alguns estudos sobre regulação vascular. Diversas moléculas, como a acetilcolina, notoriamente produziam relaxamento de vasos sanguíneos. Este efeito ocorreu apenas quando os vasos foram preparados de forma que as células musculares lisas recobrindo a parede do vaso ficassem retidas (ver a Figura 7-5). Pesquisas subsequentes demonstraram que as células endoteliais respondem a esses vasorrelaxantes liberando um **fator relaxante derivado do endotélio** (**EDRF**). O EDRF atua sobre a musculatura vascular produzindo relaxamento. Esses achados desencadearam uma intensa busca para identificar o EDRF.

Ao mesmo tempo, observou-se que a administração de NO, ou de nitratos orgânicos metabolizados a NO, produzia diversos efeitos, inclusive inibição da agregação plaquetária e relaxamento vascular. A comparação das propriedades bioquímicas e farmacológicas de EDRF e NO forneceu evidências iniciais de que o NO seria o principal componente bioativo do EDRF. Esses achados também deixaram claro que o NO aplicado de forma exógena, assim como os compostos liberadores de NO (nitratos, nitritos, nitroprusseto; ver Capítulos 11 e 12), produzem seus efeitos recrutando vias sinalizadoras fisiológicas que normalmente medeiam as ações do NO de origem endógena.

■ SÍNTESE, MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO E INATIVAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO

Síntese

O NO, escrito como $NO^{\bullet}$ para indicar um elétron não pareado em sua estrutura química, é uma molécula sinalizadora bastante reativa sintetizada por qualquer uma das três isoenzimas NO sintases (NOS, EC 1.14.13.49) estreitamente relacionadas, cada uma delas codificada por um gene distinto e nomeada em função do tipo de célula em que foi inicialmente isolada (Tabela 19-1). Essas enzimas, NOS neuronal (nNOS ou NOS-1), NOS macrofágica ou induzível (iNOS ou NOS-2) e NOS endotelial (eNOS ou NOS-3), independentemente de sua denominação, são expressas em uma grande variedade de células, com frequência com distribuição sobreposta.

Essas isoformas de NOS produzem NO a partir do aminoácido L-arginina em uma reação dependente de O_2- e de NADPH (Figura 19-1). Essa reação enzimática envolve cofatores ligados a enzimas, inclusive heme, tetra-hidrobiopterina e dinucleotídeo de flavina adenina (FAD). Nos casos de nNOS e eNOS, a síntese do NO é disparada por agentes e processos que aumentam a concentração de cálcio no citosol. O cálcio do citosol forma complexos com a calmodulina, uma proteína abundante ligadora de cálcio, que então se ligam às eNOS e nNOS, ativando-as. Por outro lado, a iNOS não é regulada por cálcio, sendo constitutivamente ativa. Nos macrófagos e em diversos outros tipos celulares, mediadores de inflamação induzem a ativação transcricional do gene da iNOS, resultando em acúmulo de iNOS e aumento da síntese de NO.

Mecanismos de sinalização

O NO medeia seus efeitos por meio de modificação covalente de proteínas. Há três alvos principais para o NO (Figura 19-1):

1. Metaloproteínas – O NO interage com metais, especialmente com o ferro do heme. O principal alvo do NO é a guanililciclase solúvel (sGC), uma enzima que contém um grupo heme e que produz monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O NO se liga ao heme na sGC, o que resulta em ativação enzimática e aumento nos níveis intracelulares de GMPc. O GMPc ativa a proteína-cinase G (PKG), que catalisa a fosforilação de

booksmedicos.org

TABELA 19-1 Propriedades das três isoformas de óxido nítrico sintase (NOS)

	Nome das isoformas		
Propriedades	**NOS-1**	**NOS-2**	**NOS-3**
Outros nomes	nNOS (NOS neuronal)	iNOS (NOS induzível)	eNOS (NOS endotelial)
Tecido	Neurônios, músculos esqueléticos	Macrófagos, células musculares lisas	Células endoteliais, neurônios
Expressão	Constitutiva	Indução transcricional	Constitutiva
Regulação por cálcio	Sim	Não	Sim

proteínas específicas. Nos vasos sanguíneos, a elevação da GMPc e da atividade da PKG dependentes de NO resulta na fosforilação de proteínas, que por sua vez leva à redução da concentração de cálcio no citosol e à subsequente redução da contração da musculatura lisa. A interação do NO com outras metaloproteínas medeia parte dos efeitos citotóxicos associados à sobreprodução de NO, como macrófagos ativados. Por exemplo, o NO inibe as metaloproteínas envolvidas na respiração celular, como a aconitase, enzima envolvida com o ciclo do ácido cítrico, e a citocromo oxidase da cadeia de transporte de elétrons. A inibição pelo NO do heme contido nas enzimas do citocromo P450 é o principal mecanismo patogênico envolvido na doença inflamatória hepática.

2. Tióis – O NO reage com os tióis (compostos que contêm o grupo –SH) para formar nitrosotióis. Nas proteínas, a porção tiol é encontrada no aminoácido cisteína. Essa modificação pós-translacional, denominada *S*-nitrosilação ou *S*-nitrosação, requer metais ou O_2 para catalisar a formação do aduto nitrosotiol. A *S*-nitrosilação é bastante específica, e apenas alguns resíduos de cisteína na proteína são submetidos à reação. A *S*-nitrosilação pode alterar função, estabilidade ou localização das proteínas-alvo. Os principais alvos da *S*-nitrosilação são a H-ras, um regulador da proliferação celular ativado pela *S*-nitrosilação, e a enzima metabólica gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, que é inibida quando submetida à *S*-nitrosilação. A desnitrosilação de proteínas é mal compreendida, mas talvez envolva enzimas, como a tiorredoxina, ou a redução química por agentes redutores intracelulares, como a glutationa, um composto de sulfidrila abundante no interior das células. A glutationa também pode ser submetida à *S*-nitrosilação sob condições fisiológicas para gerar *S*-nitrosoglutationa. A *S*-nitrosoglutationa talvez atue como uma forma endógena estável de NO ou como transportadora de NO. A glutationa vascular encontra-se reduzida no diabetes melito e na aterosclerose; a resultante deficiência de *S*-nitrosoglutationa talvez seja responsável pela

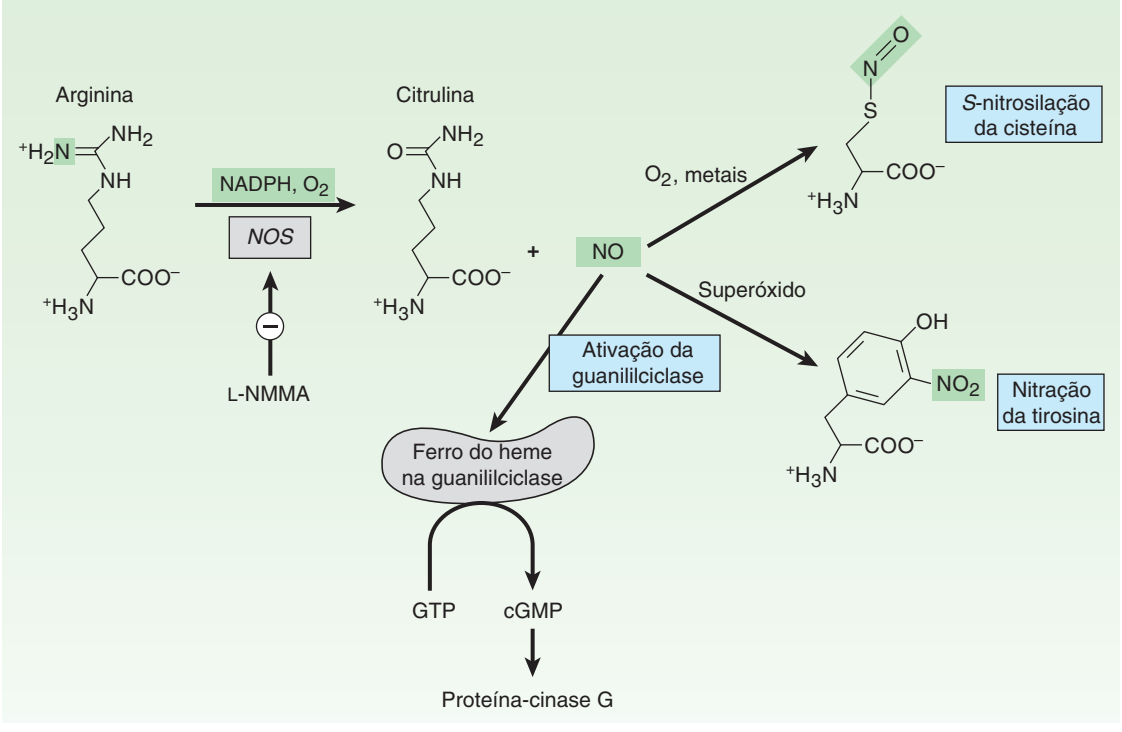


FIGURA 19-1 Síntese e reações do óxido nítrico (NO). A L-NMMA (ver Tabela 19-3) inibe a óxido nítrico sintase. O NO se liga ao ferro das hemoproteínas (p. ex., guanililciclase), resultando em ativação da síntese de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e das proteínas-alvo do GMPc, como a proteína-cinase G. Sob estresse oxidativo, o NO reage com superóxido, produzindo nitrato de tirosina. GTP, trifosfato de guanosina.

booksmedicos.org

TABELA 19-2 Óxidos de nitrogênio

Nome	Estrutura	Função conhecida
Óxido nítrico (NO)	$N=O^{\bullet}$	Vasodilatação, inibição plaquetária, regulação imunológica, neurotransmissão
Peroxinitrito (NO_3^-)	$O=N-O-O^-$	Agente de oxidação e de nitração
Ânion nitroxila (NO^-)	$N^-=O$	Possibilidade de formação a partir de doação inespecífica de um elétron de metais para o NO Efeitos semelhantes aos do NO, possivelmente por ser inicialmente oxidado a NO
Óxido nitroso (N_2O)	$N^-=N^+=O$	Anestésico
Trióxido de dinitrogênio (N_2O_3)	$O=N-N^+=O$ $\quad\quad\quad

dependendo da natureza das espécies de NO liberadas e do mecanismo responsável por sua liberação.

1. Nitratos orgânicos – A nitroglicerina, que dilata veias e artérias coronárias, é metabolizada a NO pela aldeído redutase mitocondrial, uma enzima abundante nos músculos lisos venosos, o que explica a potente atividade venodilatadora dessa molécula. A dilatação venosa reduz a pré-carga cardíaca que, em conjunto com a dilatação das coronárias, é responsável pelos efeitos antianginosos da nitroglicerina. Outros nitratos orgânicos, como o dinitrato de isossorbida, são metabolizados a espécies liberadoras de NO por meio de uma via enzimática ainda não esclarecida por completo. Diferentemente do NO, os nitratos orgânicos apresentam efeitos menos significativos sobre a agregação de plaquetas, que parecem não possuir as vias enzimáticas necessárias para uma ativação metabólica rápida. Os nitratos orgânicos apresentam a característica de induzirem tolerância rapidamente durante administração contínua. Essa tolerância ao nitrato talvez seja derivada da produção de espécies reativas de oxigênio que inibem a aldeído redutase mitocondrial, a síntese endógena de NO e outras vias (ver Capítulo 12).

2. Nitritos orgânicos – Os nitritos orgânicos, como o inalante antianginoso nitrito de amila, também requerem ativação metabólica para produzir relaxamento vascular, embora a enzima responsável não tenha sido identificada. Os nitritos são vasodilatadores arteriais que não induzem a tolerância rápida observada com os nitratos. O nitrito de amila às vezes é utilizado de forma abusiva em razão da euforia que provoca, e sua combinação com inibidores da fosfodiesterase, como a sildenafila, pode provocar hipotensão letal. O nitrito de amila vem sendo substituído por nitratos, como a nitroglicerina, cuja administração é mais fácil.

3. Nitroprusseto de sódio – O nitroprusseto de sódio, que dilata arteríolas e vênulas, é utilizado para redução rápida da pressão em caso de hipertensão arterial. Em resposta à luz, assim como a mecanismos químicos ou enzimáticos na membrana celular, o nitroprusseto de sódio sofre quebra e produz cinco moléculas de cianeto e uma única de NO. Ver Capítulo 11 para detalhes adicionais.

4. Gás NO para inalação – O próprio NO pode ser usado de modo terapêutico. A inalação de NO resulta em redução da pressão arterial pulmonar com melhoria da perfusão de áreas ventiladas do pulmão. O NO inalado é usado em pacientes com hipertensão pulmonar, hipoxemia aguda e na reanimação cardiopulmonar, e há evidências de melhoria da função pulmonar em curto prazo. O NO para inalação é estocado na forma de gás comprimido associado a nitrogênio, que não reage rapidamente com o NO, devendo ser diluído até a concentração desejada antes da administração. O NO reage com o O_2 e forma o dióxido de nitrogênio, um irritante pulmonar capaz de causar prejuízo à função pulmonar (ver Capítulo 56). Além disso, o NO pode induzir a formação de metemoglobina, uma forma de hemoglobina que contém Fe^{3+} em vez de Fe^{2+}, que não se liga ao O_2 (ver Capítulo 12). Portanto, os níveis de dióxido de nitrogênio e de metemoglobina devem ser monitorados durante o tratamento com NO inalado.

5. Estratégias alternativas – Outro mecanismo capaz de potencializar a ação do NO é a inibição da fosfodiesterase, a enzima que degrada o GMPc. Os inibidores da fosfodiesterase 5, como a sildenafila, prolongam a duração da elevação do GMPc induzida por NO em diversos tecidos (ver Capítulo 12).

■ ÓXIDO NÍTRICO NAS DOENÇAS

EFEITOS VASCULARES

O NO produz efeito significativo sobre o tônus da musculatura lisa vascular e a pressão arterial. Diversos vasodilatadores endotélio-dependentes, como acetilcolina e bradicinina, atuam aumentando a concentração intracelular de cálcio nas células endoteliais, o que leva à síntese de NO. O NO se difunde pela musculatura lisa vascular, produzindo relaxamento do vaso (Figura 19-2). Camundongos portadores de mutação nocaute no gene da eNOS apresentam aumento do tônus vascular e elevação da pressão arterial média, indicando que a eNOS é fundamental na regulação da pressão arterial.

Independentemente de sua ação vasodilatadora e reguladora da pressão arterial, o NO também possui efeito antitrombótico. As células endoteliais e as plaquetas contêm eNOS, que atua por uma via NO-GMPc inibindo a ativação plaquetária, fenômeno que dá início à formação do trombo. Portanto, nas doenças associadas à disfunção do endotélio, a redução associada na produção de NO leva a aumento da tendência de funcionamento anormal de plaquetas e de trombose. O NO talvez tenha um efeito inibidor adicional sobre a coagulação sanguínea, estimulando a fibrinólise por meio de ação sobre o plasminogênio.

O NO também tem efeito protetor contra aterogênese. O principal mecanismo antiaterogênico do NO envolve a inibição de proliferação e migração de células musculares lisas vasculares. Em estudos com animais, a proliferação miointimal pós-angioplastia foi bloqueada por doadores de NO, por transferência do gene NOS e por inalação de NO. O NO reduz a adesão endotelial de monócitos e leucócitos, etapas iniciais no desenvolvimento de placas ateromatosas. Esse efeito é explicado pela ação inibidora do NO sobre a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial. Além disso, o NO pode atuar como antioxidante, bloqueando a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e, desta forma, evitando ou reduzindo a formação de células espumosas na parede vascular. A formação de placa também é afetada pela redução NO-dependente da permeabilidade da célula endotelial às lipoproteínas. A importância da eNOS na doença cardiovascular é corroborada por experimentos que demonstram maior aterosclerose em animais tratados com inibidores da eNOS. Os fatores de risco para aterosclerose, como tabagismo, hiperlipidemia, diabetes e hipertensão, estão associados à menor produção de NO pelo endotélio com aumento da aterogênese.

CHOQUE SÉPTICO

A sepse é uma resposta inflamatória sistêmica causada por infecção. As endotoxinas componentes da parede bacteriana, junto com fator de necrose tumoral α e outras citocinas, induzem a síntese de iNOS em macrófagos, neutrófilos e células T, assim como em hepatócitos, células musculares lisas, células endoteliais e fibroblastos. Essa geração disseminada de NO resulta em hipotensão intensa, choque e, em alguns casos, morte.

booksmedicos.org

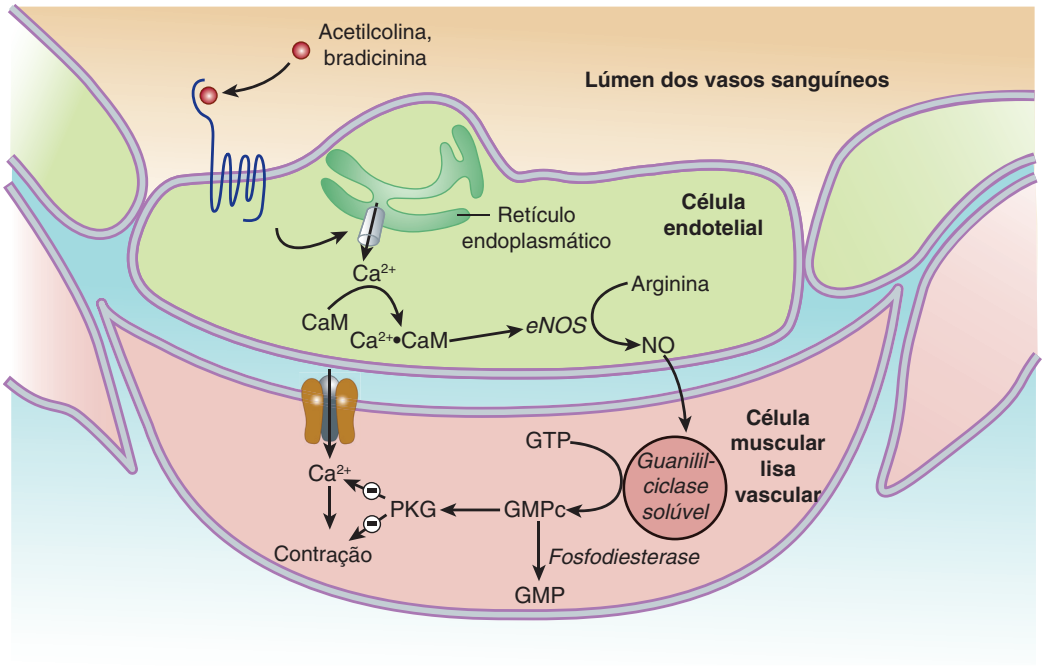


FIGURA 19-2 Regulação do vasorrelaxamento por óxido nítrico (NO) derivado de endotélio. Vasodilatadores endógenos, como a acetilcolina e a bradicinina, produzem efluxo de cálcio (Ca^{2+}) do retículo endoplasmático das células endoteliais luminais para o citoplasma. O cálcio liga-se à calmodulina (CaM), o que ativa a NO sintase endotelial (eNOS), resultando em síntese de NO a partir da L-arginina. O NO penetra nas células musculares lisas, onde ativa a guanililciclase solúvel e a síntese de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) a partir do trifosfato de guanosina (GTP). O GMPc liga-se e ativa a proteína-cinase G (PKG), resultando em redução global no influxo de cálcio e inibição da contração muscular dependente de cálcio. A PKG também pode bloquear outras vias que levam à contração muscular. A sinalização do GMPc é bloqueada pelas fosfodiesterases que convertem GMPc em GMP.

A hipotensão é atenuada ou revertida com inibidores da NOS em seres humanos, assim como em modelos animais (Tabela 19-3). Uma reversão semelhante da hipotensão é produzida por compostos que previnem a ação do NO, como o cloreto de metiltionínio (azul-de-metileno), um inibidor da guanililciclase solúvel. Além disso, camundongos nocaute sem um gene funcional para iNOS são mais resistentes a endotoxinas do que os camundongos não modificados. Contudo, a despeito da capacidade dos inibidores da NOS amenizarem a hipotensão de pacientes em sepse, não se observou melhora global na sobrevida daqueles com sepse causada por Gram-negativos tratados com inibidores da NOS. A ausência de benefício talvez reflita a incapacidade dos inibidores da NOS utilizados nesses ensaios de diferenciar entre as isoformas de NOS, ou a inibição concorrente de aspectos benéficos da sinalização produzida pela iNOS.

TABELA 19-3 Alguns inibidores da síntese ou da função do óxido nítrico

Inibidor	Mecanismo	Comentário
N^{ω}-monometil-L-arginina (L-NMMA)	Inibidor competitivo, liga-se ao sítio de ligação da arginina na NOS	Inibidor não seletivo da NOS
N^{ω}-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)	Inibidor competitivo, liga-se ao sítio de ligação da arginina na NOS	Inibidor não seletivo da NOS
7-nitroindazol	Inibidor competitivo, liga-se aos sítios da tetra-hidrobiopterina e de ligação da arginina na NOS	Parcialmente seletivo quanto à NOS-1 *in vivo*
BBS-2	Inibe a dimerização de INOS	Inibição fraca também da nNOS e da eNOS
Hemoglobina	Eliminador de NO	

NOS, óxido nítrico sintase; BBS-2, imidazol pirimidínico.

INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO

A geração de NO tem papel tanto benéfico como prejudicial na resposta imune do hospedeiro e no processo inflamatório. A resposta do hospedeiro à infecção ou a uma lesão envolve recrutamento de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral e interleucina-1 (IL-1). Com isso, há indução de iNOS em leucócitos, fibroblastos e outros tipos celulares. O NO produzido, junto com o peroxinitrito que se forma a partir de sua interação com o superóxido, é um importante microbicida. O NO parece ter papel importante no organismo via imunidade celular. Quando estimuladas por antígenos estranhos, as células Th1 (ver Capítulo 55) respondem sintetizando NO, que interfere nas células Th1. A importância do NO na função da célula Th1 é demonstrada pela redução na resposta de proteção a parasitas injetados em modelos que usam animais após inibição da iNOS. O NO também estimula a síntese de prostaglandinas inflamatórias, ativando a isoenzima cicloxigenase 2 (COX-2). Por meio de seus efeitos sobre a COX-2, seu efeito vasodilatador direto e outros mecanismos, o NO produzido durante a inflamação contribui para o eritema,

booksmedicos.org

para a permeabilidade vascular e para o edema subsequente associados à inflamação aguda.

Entretanto, nos quadros inflamatórios agudos e crônicos, a produção prolongada ou excessiva de NO talvez agrave a lesão tecidual. De fato, lesões de psoríase, epitélio das vias respiratórias da asma e lesões intestinais inflamatórias demonstram níveis elevados de NO e iNOS, sugerindo que a indução persistente de iNOS talvez contribua para a patogênese da doença. Além disso, esses tecidos também apresentam níveis aumentados de nitrotirosina, indicando formação excessiva de peroxinitrito. Em diversos modelos que usam animais para investigação de artrite, o aumento na produção de NO por suplementação dietética de L-arginina agrava a artrite, enquanto observou-se efeito de proteção com a administração de inibidores da iNOS. Assim, a inibição da via do NO produz efeito benéfico sobre diversas doenças inflamatórias agudas e crônicas.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O NO tem papel importante como neurotransmissor no sistema nervoso central (ver Capítulo 21). Diferentemente dos transmissores clássicos, como glutamato ou dopamina, estocados nas vesículas sinápticas e liberados na fenda sináptica com fusão de vesículas, o NO não fica estocado, mas é sintetizado sob demanda para imediatamente difundir-se às células vizinhas. A síntese de NO é induzida em sítios pós-sinápticos nos neurônios, na maioria das vezes em função de ativação do receptor de glutamato do tipo NMDA*, resultando em influxo de cálcio e ativação da nNOS. Em diversos tipos de neurônio, a eNOS também está presente e é ativada pela via de neurotransmissores que levam ao influxo de cálcio. O NO com síntese pós-sináptica pode funcionar como mensageiro retrógrado, difundindo-se ao terminal pré-sináptico e aumentando a eficiência na liberação do neurotransmissor para, assim, regular a plasticidade sináptica, o processo de reforço sináptico subjacente ao aprendizado e à memória. Considerando que a ativação aberrante do receptor tipo NMDA com síntese excessiva de NO está associada à morte neuronal excitotóxica em diversas doenças neurológicas, inclusive acidente vascular encefálico (AVE), esclerose lateral amiotrófica e doença de Parkinson, o tratamento com inibidores da NOS talvez reduza o dano neuronal nessas condições. Contudo, os ensaios clínicos realizados não confirmaram de forma definitiva benefícios com o uso de inibidores da NOS, o que pode ser reflexo da falta de seletividade resultante da inibição dos efeitos benéficos da eNOS.

*N. de R.T. Sigla para *N*-metil-D-aspartato.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Os neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) estão amplamente distribuídos nos tecidos periféricos, sobretudo nos sistemas gastrintestinal e reprodutor (ver Capítulo 6). Há um volume considerável de evidências a implicar o NO como mediador de determinadas ações dos NANC, e alguns neurônios NANC parecem liberar NO. Acredita-se que a ereção do pênis seja causada por liberação de NO por neurônios NANC; o NO promove relaxamento da musculatura lisa no corpo cavernoso – o fator inicial para a ereção do pênis –, e demonstrou-se que a inibição da NOS evita a ereção causada por estimulação do nervo pélvico em ratos. Uma abordagem bem estabelecida para o tratamento da disfunção erétil é aumentar o efeito de sinalização por NO, inibindo a quebra de GMPc pela fosfodiesterase (isoforma 5 da PDE) presente na musculatura lisa do corpo cavernoso, com a administração de fármacos como sildenafila, tadalafila e vardenafila (ver Capítulo 12).

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

O NO é administrado por inalação a recém-nascidos com insuficiência respiratória hipóxica associada à hipertensão pulmonar. O tratamento atual para insuficiência grave na troca gasosa do recém-nascido é feito com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), que não afeta diretamente a pressão vascular pulmonar. A inalação de NO produz dilatação dos vasos pulmonares, resultando em redução da resistência vascular pulmonar e diminuição da pressão arterial pulmonar. O NO inalado também melhora a oxigenação, reduzindo o desequilíbrio na relação ventilação/perfusão nos pulmões. A inalação de NO resulta em dilatação de vasos nas regiões mais bem ventiladas dos pulmões, redistribuindo o fluxo sanguíneo para poupar as áreas malventiladas. A inalação de NO normalmente não produz efeitos evidentes sobre a circulação sistêmica. O NO inalado também se mostrou capaz de melhorar a função cardiopulmonar em adultos portadores de hipertensão arterial pulmonar.

Uma abordagem adicional para o tratamento de hipertensão pulmonar é potencializar a ação do NO sobre o leito vascular pulmonar. Em razão da grande concentração de PDE-5 no leito vascular pulmonar, a administração de inibidores da PDE-5, como a sildenafila e a tadalafila, induz vasodilatação e redução acentuada da pressão arterial pulmonar (ver também Capítulos 12 e 17).

RESUMO Óxido nítrico

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ÓXIDO NÍTRICO (NO)	O NO ativa a guanililciclase solúvel aumentando a concentração de GMPc na musculatura lisa vascular	Vasodilatador • relaxa outros músculos lisos • a inalação de NO aumenta o fluxo sanguíneo nas regiões do pulmão expostas a ele e reduz a resistência vascular pulmonar	Insuficiência respiratória hipoxêmica e hipertensão pulmonar	Gás inalado • *Toxicidade:* metemoglobinemia

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Óxido nítrico

REFERÊNCIAS

Chen Z, Stamler JS: Bioactivation of nitroglycerin by the mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Trends Cardiovasc Med 2006;16:259.

Griffiths MJ, Evans TW: Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683.

Guix FX et al: The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. Prog Neurobiol 2005;76:126.

McMillan K et al: Allosteric inhibitors of inducible nitric oxide synthase dimerization discovered via combinatorial chemistry. Proc Nat Acad Sci USA 2000;97:1506.

Moncada S, Higgs EA: The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. Br J Pharmacol 2006;147:S193.

Napoli C, Ignarro LJ: Nitric oxide-releasing drugs. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:97.

Paige JS, Jaffrey, SR: Pharmacologic manipulation of nitric oxide signaling: Targeting NOS dimerization and protein-protein interactions. Curr Topics Med Chem 2007;7:97.

Wimalawansa SJ: Nitric oxide: New evidence for novel therapeutic indications. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1935.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

20 Fármacos usados na asma

Joshua M. Galanter, MD, e Homer A. Boushey, MD

ESTUDO DE CASO

Uma menina de 10 anos com história de asma mal controlada é levada pela mãe ao serviço de emergência com taquipneia e sibilos inspiratórios e expiratórios audíveis. Está pálida, recusa-se a ficar deitada e parece muito assustada. Seu pulso está em 120 bpm e a frequência respiratória em 32/min. A mãe relata que a menina acabou de se recuperar de uma gripe leve e estava bem até esta tarde. A criança faz uso de inalador (salbutamol), mas "apenas quando realmente necessário", porque seus pais temem que ela se torne muito dependente do medicamento. A mãe administrou duas inalações imediatamente antes de se dirigir ao hospital, mas diz que o "medicamento parece não ter ajudado em nada". Que medidas emergenciais estão indicadas? Como deve ser alterado o tratamento em longo prazo?

O aumento constante na prevalência da asma nos últimos 60 anos fez dela uma doença extraordinariamente comum. As razões desse aumento – compartilhado por todas as sociedades "ocidentalizadas" modernas – não são conhecidas, mas, apenas nos EUA, 18,9 milhões de adultos e 7,1 milhões de crianças são portadores de asma. A doença responde por 15 milhões de consultas ambulatoriais, 1,8 milhão de atendimentos de emergência e 440.000 hospitalizações a cada ano. Apesar de melhoras substanciais no tratamento da doença, a asma ainda responde por 3.400 mortes por ano nos EUA.

As características clínicas da asma são crises recorrentes de dispneia, sensação de aperto no tórax e sibilos, frequentemente associados à tosse. Suas características fisiológicas marcantes são constrição disseminada e reversível dos brônquios e aumento acentuado na sensibilidade brônquica aos estímulos inalados; sua característica patológica é inflamação linfocítica e eosinofílica da mucosa brônquica. Essas alterações são acompanhadas por "remodelamento" da mucosa brônquica, com espessamento da lâmina reticular sob o epitélio e hiperplasia de vasculatura, músculos lisos, glândulas secretoras e células caliciformes brônquicas.

Na asma leve, os sintomas ocorrem de forma intermitente em função de exposição a alérgenos ou a determinados poluentes, de exercícios físicos ou após infecção viral das vias respiratórias superiores. As formas mais graves de asma estão associadas a sintomas mais frequentes e mais graves, especialmente à noite. A constrição crônica das vias respiratórias causa disfunção persistente da respiração, pontuada por frequentes ataques agudos de asma ou exacerbações da asma. Esses ataques, na maioria dos casos, estão associados a infecções virais das vias respiratórias e são caracterizados por obstrução grave do fluxo de ar em razão de contração intensa da musculatura lisa das vias respiratórias, espessamento de tampões de muco na luz das vias respiratórias e espessamento da mucosa brônquica em razão de edema e infiltração de células inflamatórias. O espectro de gravidade da asma é amplo, e os pacientes são classificados como tendo asma "intermitente leve", "persistente leve", "persistente moderada" e "persistente grave", com base na frequência e na intensidade dos sintomas e na gravidade da obstrução ao fluxo de ar avaliada nas provas de função respiratória, ou em função da quantidade mínima de medicamentos necessária para manter a asma bem controlada, e em "resistente a crises" ou "tendente a crises", com base na frequência das crises de asma.

Até recentemente, todo o espectro de gravidade da asma era considerado tratável, em razão dos tratamentos para alívio rápido dos sintomas ("aliviadores de curto prazo") e para redução dos sintomas e prevenção de crises ("controladores de longo prazo") terem demonstrado efetividade em muitos ensaios clínicos de grande porte bem desenhados, estudos tipo caso-controle e análises baseadas em evidências. Supunha-se que a persistência dos gastos excessivos com o atendimento de asmáticos, determinados em grande parte pelos custos do tratamento das crises, refletisse a subutilização dos recursos terapêuticos disponíveis. A revisão deste ponto de vista foi determinada pelo reconhecimento de que o termo "asma" é aplicado a distúrbios diferentes que compartilham características

booksmedicos.org

clínicas, mas cujos mecanismos fisiopatológicos são fundamentalmente distintos. A partir de então, as atenções foram voltadas à possibilidade de existirem formas ou fenótipos diferentes de asma, alguns dos quais seriam menos responsivos à terapia atual de controle. A visão atual sobre o tratamento da asma pode ser resumida da seguinte forma: os tratamentos atualmente utilizados são, de fato, efetivos para a forma mais comum da doença, aquela que se apresenta em crianças e adultos jovens na forma de asma alérgica, mas há outros fenótipos de asma para os quais essas terapias são menos efetivas, e isso representa uma necessidade médica não resolvida. Assim, neste capítulo, será revisada primeiro a fisiopatologia da forma mais comum de asma e a farmacologia básica dos agentes usados no seu tratamento. A seguir, serão discutidas as formas ou fenótipos diferentes da asma e as tentativas de desenvolver terapias efetivas para elas.

PATOGÊNESE DA ASMA

Considera-se que a asma alérgica clássica é mediada por imunoglobulinas E (IgE) produzidas em resposta à exposição a proteínas estranhas, como as de ácaros de poeira, baratas, pelos de animais, fungos e pólen. Isto as qualifica como alérgenos com base na sua capacidade de induzir a produção de anticorpos IgE em pessoas a elas expostas. A tendência a produzir IgE é, ao menos em parte, determinada geneticamente, e a asma está associada a outras doenças alérgicas (rinite alérgica, eczema) em grupos familiares. Uma vez produzida, a IgE se liga a receptores com alta afinidade (FcεR-1) nos mastócitos na mucosa das vias respiratórias (Figura 20-1), e a reexposição ao alérgeno desencadeia a liberação de mediadores acumulados nos grânulos dos mastócitos e a síntese e a liberação de outros mediadores. Histamina, triptase, leucotrienos C_4 e D_4 e prostaglandina D_2

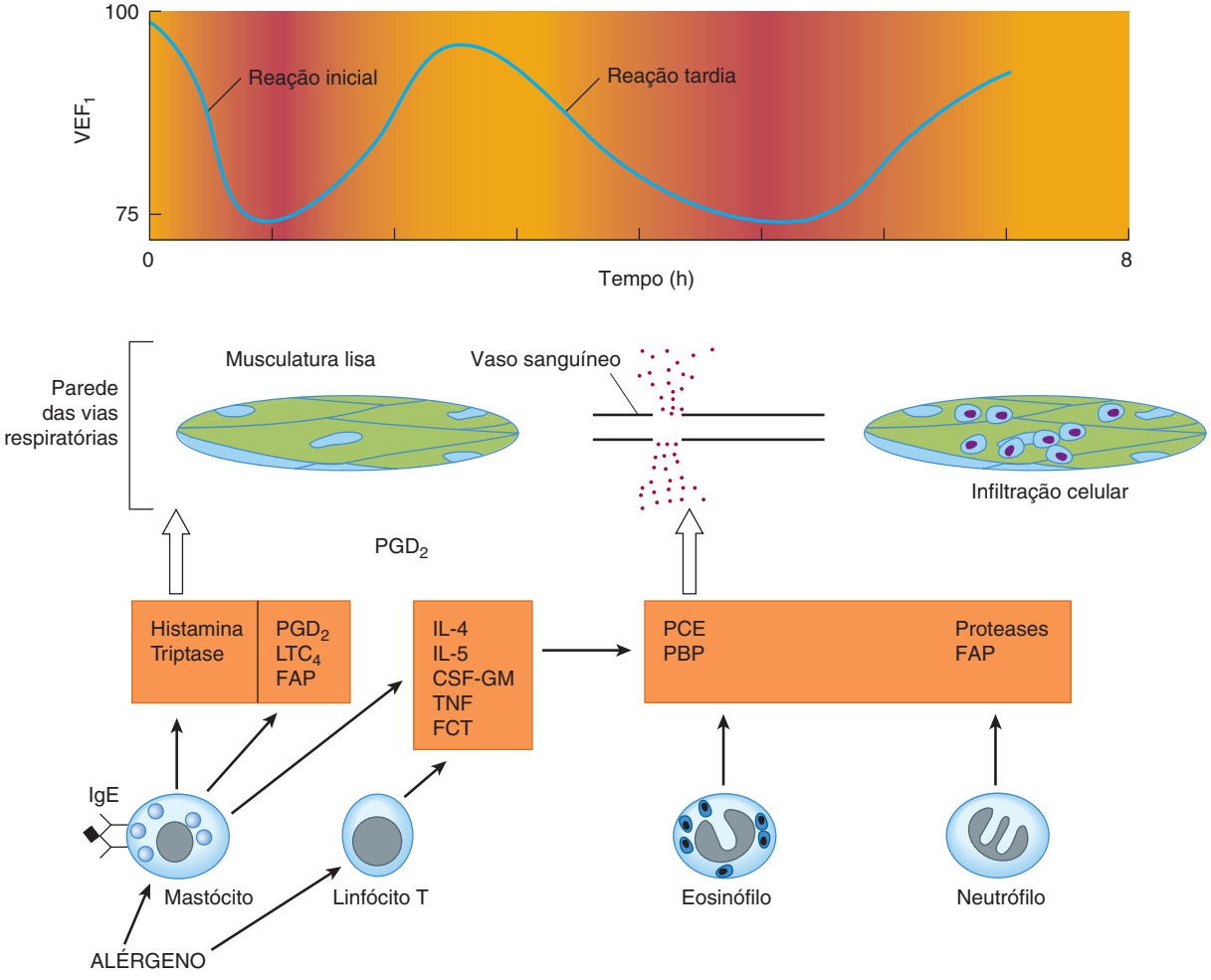


FIGURA 20-1 Modelo conceitual para a imunopatogênese da asma. A exposição a um alérgeno estimula a síntese de IgE, que se liga a mastócitos na mucosa das vias respiratórias. Quando há reexposição, ocorre interação antígeno-anticorpo sobre a superfície de mastócitos, o que desencadeia a liberação de mediadores da anafilaxia: histamina, triptase, prostaglandina D_2 (PGD_2), leucotrieno C_4 (LTC_4) e fator ativador de plaquetas (FAP). Esses agentes produzem contração da musculatura lisa das vias respiratórias, causando queda imediata do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1). A reexposição ao alérgeno também estimula síntese e a liberação de diversas citocinas por linfócitos T e mastócitos: interleucinas (IL) 4 e 5, fator estimulador de colônia de granulócitos-mastócitos (CSF-GM), fator de necrose tumoral (TNF) e fatores de crescimento de tecidos (FCT). Essas citocinas, por sua vez, atraem e ativam eosinófilos e neutrófilos, cujos produtos incluem proteína catiônica eosinofílica (PCE), proteína básica principal (PBP), proteases e FAP. Esses mediadores causam edema, hipersecreção de muco, contração da musculatura lisa e aumento da reatividade brônquica associados à reação asmática tardia, indicada por uma segunda queda no VEF_1 cerca de 3 a 6 horas após a exposição.

booksmedicos.org

liberados desencadeiam a contração da musculatura e o extravasamento vascular responsáveis pela broncoconstrição aguda da "reação asmática inicial". Esta resposta com frequência é seguida em 3 a 6 horas por uma segunda fase de broncoconstrição mantida, a "reação asmática tardia", associada a influxo de células inflamatórias na mucosa brônquica e aumento da reatividade brônquica. Supõe-se que esta reação tardia seja causada por citocinas caracteristicamente produzidas por linfócitos TH2, em particular as interleucinas 5, 9 e 13. Essas citocinas atrairiam e ativariam eosinófilos, estimulando a produção de IgE por linfócitos B e a produção de muco pelas células epiteliais brônquicas. Não está claro se são linfócitos ou mastócitos da mucosa brônquica a fonte principal dos mediadores responsáveis pela reação inflamatória tardia, mas atribuem-se os benefícios do tratamento com corticosteroides à inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias nas vias respiratórias.

O modelo de provocação por alérgeno não reproduz todos os fatores envolvidos com a asma. A maioria das crises de asma não é desencadeada por inalação de alérgeno, mas por infecção viral respiratória. Alguns adultos asmáticos não têm evidência de sensibilidade a alérgenos específicos, e é possível induzir broncospasmo por estímulos não alergênicos, como aerossol de água destilada, exercício, ar frio, fumaça de cigarro e dióxido de enxofre. Esta tendência a desenvolver broncospasmo por estímulos não alergênicos – avaliada medindo-se a queda no fluxo expiratório máximo provocada por inalação em série de concentrações crescentes do aerossol do agonista colinérgico metacolina – é descrita como "hiper-reatividade brônquica." Ela é considerada fundamental para a patogênese, já que é praticamente onipresente em pacientes com asma e seu grau, grosso modo, correlaciona-se com a gravidade da doença.

Os mecanismos subjacentes à hiper-reatividade brônquica não estão inteiramente esclarecidos, mas parecem estar relacionados com a inflamação da mucosa das vias respiratórias. A atividade anti-inflamatória do tratamento com corticosteroides inalados (CSI) seria responsável pela prevenção da reatividade associada à resposta asmática tardia (Figura 20-1).

Seja qual for o mecanismo responsável pela hiper-reatividade brônquica, a broncoconstrição propriamente dita resulta não apenas do efeito direto dos mediadores liberados, mas também da ativação de vias neurais. Este fato é sugerido pela efetividade dos antagonistas dos receptores muscarínicos, que não têm qualquer efeito direto sobre a contratilidade da musculatura lisa, na inibição da broncoconstrição causada por inalação de alérgenos e irritantes das vias respiratórias.

A hipótese sugerida por esse modelo conceitual – de que o broncospasmo asmático resulta da combinação de liberação de mediadores e exagero na resposta aos seus efeitos – prediz que medicamentos com diferentes modos de ação podem ser efetivos no tratamento da asma. O broncospasmo asmático poderia ser revertido ou prevenido, por exemplo, por fármacos que reduzissem a quantidade de IgE ligada a mastócitos (anticorpos anti-IgE), que evitassem a desgranulação de mastócitos (cromoglicato dissódico ou nedocromil, agentes simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio), que bloqueassem a ação dos produtos liberados (anti-histamínicos e antagonistas dos receptores de leucotrienos), que inibissem o efeito da acetilcolina liberada por nervos motores vagais (antagonistas muscarínicos) ou que produzissem diretamente relaxamento da musculatura lisa (agentes simpatomiméticos, teofilina).

A segunda abordagem ao tratamento da asma é direcionada à redução do grau de responsividade brônquica. Considerando que o aumento da responsividade parece estar ligado à inflamação das vias respiratórias e que essa inflamação é um fator responsável pela reação asmática tardia, esta estratégia é implementada reduzindo-se a exposição aos alérgenos que provocam a inflamação e administrando-se tratamento prolongado com agentes anti-inflamatórios, particularmente CSI.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Os fármacos mais usados no tratamento da asma são agonistas dos receptores adrenérgicos, ou agentes simpatomiméticos (utilizados como "lenitivos" ou broncodilatadores), e corticosteroides inalados (utilizados como "controladores" ou agentes anti-inflamatórios). Sua farmacologia básica é apresentada em outra seção (Capítulos 9 e 39). Neste capítulo, será revisada sua farmacologia no que se refere à asma.

AGENTES SIMPATOMIMÉTICOS

Os agonistas de receptores adrenérgicos formam a base do tratamento da asma. Sua ligação aos receptores β – abundantes nas células musculares lisas das vias respiratórias – estimula a adenililciclase e aumenta a síntese intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (Figura 20-2), relaxando, assim, a musculatura lisa e inibindo a liberação de mediadores da broncoconstrição pelos mastócitos. Eles também inibem o derrame microvascular e aumentam o transporte mucociliar. Entre os efeitos adversos, especialmente dos agonistas que ativam os receptores β_1 além dos receptores β_2, estão taquicardia, tremores musculares esqueléticos e redução nos níveis séricos de potássio.

Os agentes simpatomiméticos mais utilizados no tratamento da asma são epinefrina, efedrina, isoproterenol e salbutamol, entre outros agentes β_2-seletivos (Figura 20-3). Considerando que epinefrina e isoproterenol aumentam a frequência e a força de contração cardíaca (efeitos mediados principalmente por receptores β_1), esses fármacos ficam reservados para uso em situações específicas (ver adiante).

Em geral, os agonistas de receptores adrenérgicos devem ser administrados por inalação. Esta via resulta em efeito máximo local sobre a musculatura lisa das vias respiratórias com o mínimo de toxicidade sistêmica. A deposição de aerossóis depende de tamanho da partícula, padrão de ventilação e da geometria das vias respiratórias. Mesmo com partículas de tamanho ideal variando entre 2 e 5 mm, 80 a 90% da dose total de aerossol fica depositada na boca e na faringe. As partículas com menos de 1 a 2 μm mantêm-se em suspensão e podem ser exaladas. A deposição do aerossol nos brônquios aumenta com a inalação lenta em inspiração quase total e 5 segundos ou mais prendendo o ar ao final da inspiração.

A **epinefrina** é um broncodilatador efetivo de ação rápida quando injetada por via subcutânea (0,4 mL de solução 1:1.000) ou quando inalada na forma de microaerossol a partir de frasco pressurizado (320 mcg por aplicação). A broncodilatação máxima é obtida 15 minutos após a inalação e perdura por 60 a 90 minutos. Como a epinefrina estimula receptores α e β_1 assim

booksmedicos.org

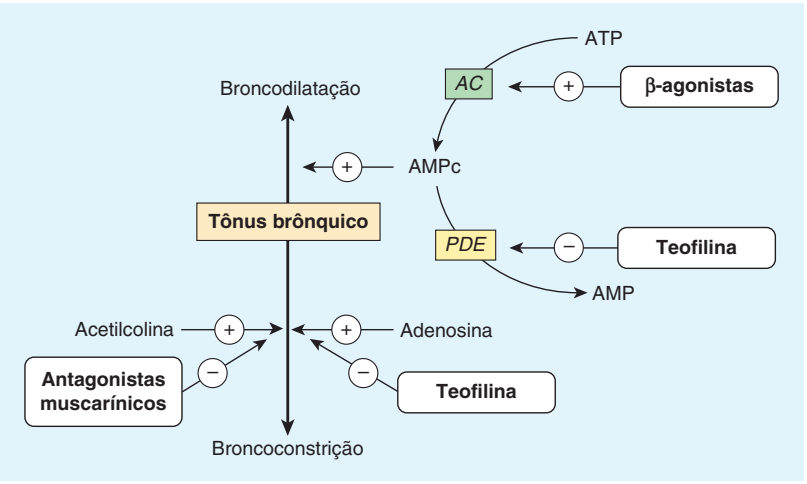


FIGURA 20-2 A broncodilatação é induzida pelo AMPc. A concentração intracelular de AMPc pode ser aumentada pelo uso de agonistas dos receptores β-adrenérgicos, que aumentam a velocidade de síntese pela adenililciclase (AC), ou por inibidores da fosfodiesterase (PDE, de *phosphodiesterase*) como a teofilina, que reduzem a velocidade de sua degradação. A broncoconstrição pode ser inibida por antagonistas muscarínicos e possivelmente por antagonistas da adenosina.

como β_2, taquicardia, arritmias e agravamento de angina de peito são efeitos adversos problemáticos. Os efeitos cardiovasculares da epinefrina são úteis para o tratamento da vasodilatação aguda e do choque, assim como do broncospasmo, encontrados na anafilaxia, mas para casos de asma ela foi substituída por outros agentes seletivos para receptores β_2.

A **efedrina** já era usada na China mais de 2.000 anos antes de sua introdução na medicina ocidental, em 1924. Em comparação com a epinefrina, a efedrina tem ação mais longa, atividade por via oral, efeitos centrais mais acentuados e potência muito menor. Em razão do desenvolvimento de β_2-agonistas mais seletivos e eficazes, atualmente a efedrina raramente é usada no tratamento da asma.

O **isoproterenol** é um broncodilatador com ação não seletiva sobre os receptores β_1 e β_2. Quando inalado como microaerossol a partir de frasco pressurizado, 80 a 120 mcg do isoproterenol produzem broncodilatação máxima no prazo de 5 minutos com duração da ação de 60 a 90 minutos. O aumento na taxa de mortalidade relacionada com asma no Reino Unido em meados da década de 1960 foi atribuído a arritmias cardíacas causadas pelo uso de doses elevadas de isoproterenol inalado. Atualmente é raro o uso deste medicamento no tratamento da asma.

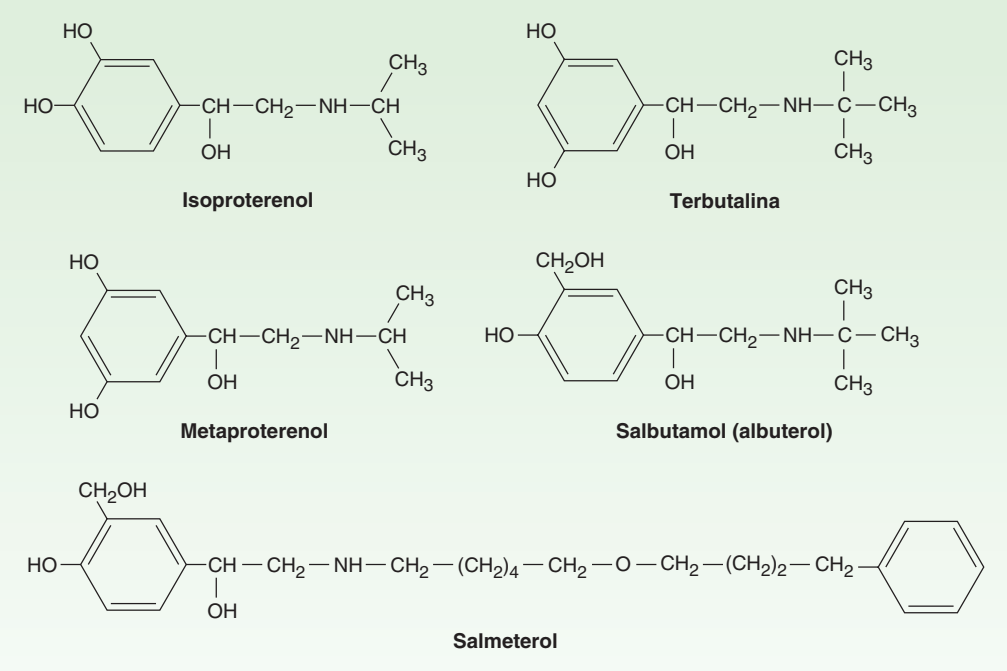


FIGURA 20-3 Estruturas do isoproterenol e de diversos análogos β_2-seletivos.

booksmedicos.org

Fármacos β_2-seletivos

Os medicamentos agonistas seletivos de receptores β_2-adrenérgicos, em particular o salbutamol, são atualmente os simpatomiméticos mais utilizado no tratamento da broncoconstrição asmática (Figura 20-3). Esses agentes diferem da epinefrina na sua estrutura por terem maior substituição do grupo amino e na posição dos grupos hidroxila no anel aromático. Eles são efetivos quando inalados ou administrados por via oral e têm duração de ação maior do que a epinefrina e o isoproterenol.

Salbutamol, **terbutalina**, **metaproterenol** e **pirbuterol** estão disponíveis em inalador de dose medida. Administrados por inalação, esses agentes causam broncodilatação equivalente à produzida pelo isoproterenol. A broncodilatação atinge o máximo em 15 minutos e se mantém por 3 a 4 horas. Todos podem ser diluídos em soro para serem administrados por nebulização. Uma vez que as partículas geradas pelo nebulizador são muito maiores do que as produzidas por inalador de dose medida, é necessário administrar doses muito maiores (2,5 a 5 mg vs. 100 a 400 mcg), mas sem aumento da efetividade. O tratamento com nebulizador deve, portanto, ser limitado a pacientes que não consigam coordenar a inalação por inalador de dose medida.

A maioria das apresentações de medicamentos β_2-seletivos é uma mistura de isômeros *R* e *S*. Apenas os isômeros *R* ativam os receptores β-agonistas. Com o argumento de que o isômero *S* pode promover inflamação, desenvolveu-se uma preparação purificada de isômero *R* de salbutamol (**levossalbutamol**). Resta comprovar se essa preparação de fato representa vantagem significativa para uso clínico.

Salbutamol e terbutalina também estão disponíveis na forma de comprimidos. O esquema usual é um comprimido duas a três vezes ao dia; os principais efeitos adversos são tremor da musculatura esquelética, nervosismo e fraqueza ocasional. Esta via de administração não tem qualquer vantagem sobre o tratamento inalatório e raramente é prescrita.

Desses agentes, apenas a terbutalina está disponível para injeção subcutânea (0,25 mg). As indicações para essa via são semelhantes àquelas para epinefrina subcutânea – asma grave requerendo tratamento de emergência quando não houver aerossol disponível ou quando este não tiver se mostrado efetivo –, mas deve-se recordar de que a maior duração do efeito da terbutalina significa a possibilidade de efeito cumulativo após injeções repetidas. Algumas vezes utilizam-se doses maiores de terbutalina por via parenteral para inibição de contrações uterinas associadas ao trabalho de parto prematuro.

Há uma nova geração de β_2-agonistas de ação longa que inclui **salmeterol** (um agonista parcial) e **formoterol** (um agonista pleno). Esses β-agonistas de longa ação (LABA) são agonistas β_2-seletivos patentes que obtêm sua ação prolongada (12 horas ou mais) como resultado de sua alta lipossolubilidade. Isso permite sua dissolução em altas concentrações na membrana celular dos músculos lisos ou, possivelmente, sua ligação a moléculas "ancoradoras" ao redor do receptor adrenérgico. Esses fármacos parecem interagir com os corticosteroides inalados aumentando o controle sobre a asma. Como não possuem ação anti-inflamatória, não são utilizados como monoterapia para asma. Os agonistas β de ação ultralonga, **indacaterol, olodaterol** e **vilanterol,** necessitam de apenas uma administração ao dia, mas atualmente têm aprovação da Food and Drug Administration (FDA) apenas para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outro agonista β de ação longa aprovado na Europa, mas não nos EUA, é o **bambuterol.**

Toxicidades

As preocupações acerca de possíveis toxicidades no tratamento de ataques agudos de asma com agentes simpatomiméticos inalatórios – agravamento da hipoxemia e arritmia cardíaca – foram descartadas. É verdade que a ação vasodilatadora dos agonistas β_2 pode aumentar a perfusão de unidades malventiladas dos pulmões e reduzir transitoriamente a tensão de oxigênio arterial (PaO_2), mas esse efeito é pequeno, facilmente sobrepujado pela administração rotineira de oxigênio nas crises graves de asma, e logo tornado irrelevante pelo aumento na tensão de oxigênio que se segue à broncodilatação induzida pelo β-agonista. A outra preocupação, desencadeamento de arritmias cardíacas, não parece consubstanciada. Nos pacientes que se apresentam em emergências para tratamento de asma grave, possíveis irregularidades no ritmo cardíaco tendem a ser eliminadas com a melhora na troca de gases obtida com o tratamento usando broncodilatador e administração de oxigênio.

Nem todas as preocupações sobre possíveis toxicidades do tratamento crônico com agonista β inalado – facilitado pela introdução de agonistas β de longa duração – foram tão facilmente resolvidas. Uma solucionada foi a indução de taquifilaxia à sua ação broncodilatadora. De fato, é possível haver redução na reação de broncodilatação às doses baixas de agonistas β após vários dias de uso regular do medicamento, mas ainda se obtém broncodilatação máxima dentro dos limites de doses geralmente utilizadas. A taquifilaxia é mais evidentemente refletida na perda de proteção conferida pelo tratamento agudo com um agonista β contra a provocação tardia por exercício ou inalação de alérgeno ou de irritante das vias respiratórias. Resta demonstrar em ensaio clínico se essa perda de eficácia na proteção brônquica está associada a desfechos adversos.

A demonstração de variações genéticas no receptor β levantou a questão sobre se os riscos de efeitos adversos não seriam uniformemente distribuídos entre os pacientes asmáticos. A atenção foi concentrada no lócus do receptor B16. Análises retrospectivas de estudos sobre tratamento regular com β-agonistas sugeriram que o controle da asma é reduzido em pacientes homozigotos para arginina neste lócus, um genótipo encontrado em 16% das pessoas brancas, mas mais comumente em afrodescendentes. Pareceu tentador especular que uma variação genética talvez estivesse por trás do relato de aumento na mortalidade por asma causada por uso regular de β-agonistas de ação longa em estudos envolvendo um grande número de pacientes (ver adiante), mas diversos ensaios sobre tratamento com LABA demonstraram, desde então, que foram nulas ou muito pequenas as diferenças observadas em múltiplas medidas de controle da asma comparando-se as diferentes variações Arg/Gly no lócus B16. Um ensaio de grande porte com pacientes com DPOC chegou a sugerir que o uso regular de salmeterol teria *reduzido* o rico de crises em pacientes homozigotos para arginina no lócus B16. Assim, a importância das variantes genéticas no gene para o lócus B16 no receptor β é incerta. De qualquer forma, é certo que os estudos farmacogenéticos sobre tratamento de asma continuarão a ser um foco de pesquisas, como abordagem ao desenvolvimento de "terapias personalizadas".

booksmedicos.org

METILXANTINAS

As três metilxantinas importantes são **teofilina**, **teobromina** e **cafeína**. Sua principal fonte são bebidas (chá, cacau e café, respectivamente). O uso de teofilina, que já foi a base do tratamento da asma, foi deixado de lado devido a demonstração da maior eficácia dos agonistas inalados dos receptores adrenérgicos para as crises agudas de asma e de agentes anti-inflamatórios inalados para a asma crônica. Como fatores de aceleração para o declínio do seu uso estão sua toxicidade (náuseas, vômitos, tremores, arritmias) e a necessidade de monitoramento dos níveis séricos em razão da baixa amplitude do seu índice terapêutico. Este monitoramento é ainda mais necessário em razão de diferenças individuais e relacionadas ao medicamento no metabolismo da teofilina.

Química

Como apresentado adiante (Figura 20-4), a teofilina é a 1,3-dimetilxantina; a teobromina é a 3,7-dimetilxantina; e a cafeína é a 1,3,7-trimetilxantina. A preparação de teofilina comumente usada com propósitos terapêuticos é a **aminofilina**, um complexo da teofilina com etilenodiamina. A farmacocinética da teofilina será discutida adiante (ver "Usos clínicos"). Seus produtos metabólicos, as xantinas parcialmente desmetiladas (e não ácido úrico), são excretados na urina.

Mecanismo de ação

Foram propostos diversos mecanismos para a ação das metilxantinas, mas nenhum foi definitivamente confirmado. Demonstrou-se *in vitro* que, em altas concentrações, elas inibem vários membros da família de enzimas das fosfodiesterases (PDE), aumentando, assim, a concentração intracelular de AMPc e, em alguns tecidos, de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (Figura 20-2). O AMPc regula diversas funções celulares, incluindo, mas não de forma excludente, estimulação de função cardíaca, relaxamento de musculatura lisa e redução da atividade inflamatória e imune em células específicas.

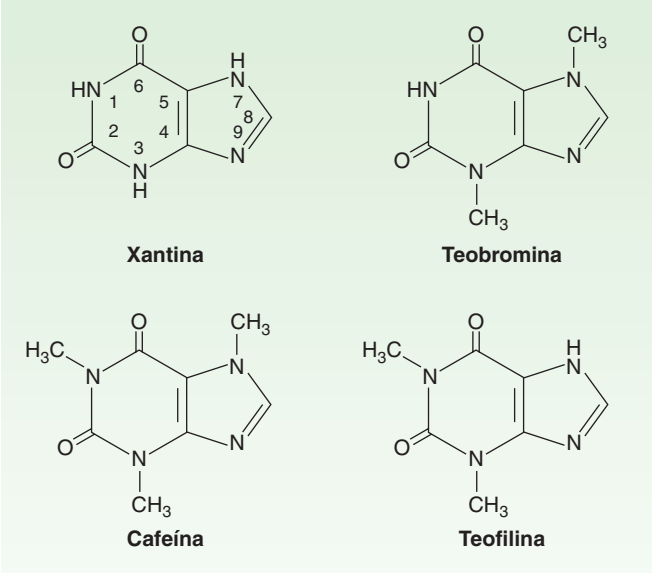


FIGURA 20-4 Estrutura da teofilina e de outras metilxantinas.

Das diversas isoformas de PDE identificadas, a inibição da PDE3 parece ser a mais envolvida no relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias e a inibição da PDE4 na inibição da liberação de citocinas e quimiocinas, o que resulta em redução da migração e da ativação de células imunes. Este efeito anti-inflamatório é obtido em doses inferiores àquelas necessárias à broncodilatação.

Com a intenção de reduzir a toxicidade e ao mesmo tempo manter a eficácia terapêutica, foram desenvolvidos inibidores seletivos da PDE4. Muitos foram abandonados após a demonstração de efeitos tóxicos, como náuseas, cefaleia e diarreia, em ensaios clínicos que determinavam redução das doses a níveis subterapêuticos. Contudo, um desses inibidores, o **roflumilaste**, foi aprovado pela FDA para ser usado no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas não para asma.

Outro mecanismo proposto é a inibição de receptores de adenosina na superfície celular. Esses receptores modulam a atividade da adenililciclase, e demonstrou-se que a adenosina provoca contração de músculos lisos isolados das vias respiratórias e liberação de histamina de mastócitos das vias respiratórias. Contudo, também foi comprovado que derivados de xantina sem antagonismo para adenosina (p. ex., emprofilina) podem inibir a broncoconstrição em indivíduos asmáticos.

Um terceiro mecanismo de ação talvez esteja por trás da eficácia de teofilina: aumento da desacetilação da histona. A acetilação de histonas nucleares é necessária para a ativação da transcrição gênica envolvida no processo inflamatório. Os corticosteroides atuam, ao menos em parte, recrutando desacetilases de histona para o local de transcrição de genes inflamatórios, ação que é acentuada por doses baixas de teofilina. A partir desta interação, pode-se predizer que o tratamento com doses baixas de teofilina aumentaria a efetividade do tratamento com corticosteroide e, de fato, alguns ensaios clínicos corroboram a afirmação de que o tratamento com teofilina é efetivo como terapia suplementar em pacientes asmáticos ou com DPOC não controlados com terapia usando CSI mais LABA.

Farmacodinâmica

As metilxantinas produzem efeitos sobre o SNC, os rins e os músculos cardíaco e esquelético, assim como a musculatura lisa. Dos três agentes, a teofilina é o mais seletivo nos efeitos sobre a musculatura lisa, enquanto a cafeína é o que tem efeitos mais evidentes sobre o SNC.

A. Efeitos sobre o sistema nervoso central

Todas as metilxantinas – mas especialmente a cafeína – causam ativação cortical suave com aumento do nível de alerta e redução da fadiga. A cafeína contida em bebidas (p. ex., 100 mg em um xícara de café) é suficiente para causar nervosismo e insônia em indivíduos sensíveis e discreta broncodilatação em pacientes com asma. Doses maiores necessárias para broncodilatação mais efetiva causam nervosismo e tremores. Doses muito altas, acidentais ou em tentativas de suicídio produzem estimulação bulbar, convulsões e até morte.

B. Efeitos cardiovasculares

As metilxantinas têm efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos sobre o coração. Em baixas concentrações, esses efeitos são causados por inibição de receptores pré-sinápticos de adenosina nos nervos simpáticos, aumentando a liberação de catecolamina nas terminações nervosas. As concentrações mais altas

booksmedicos.org

(> 10 μmol/L, 2 mg/L) associadas à inibição da PDE e ao aumento do AMPc podem resultar em aumento do influxo de cálcio. Em concentrações muito maiores (> 100 μmol/L), interrompe-se o sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

A expressão clínica desses efeitos sobre a função cardiovascular varia entre os indivíduos. O consumo normal de bebidas que contêm metilxantinas geralmente produz discreta taquicardia, aumento no débito cardíaco e na resistência periférica com elevação discreta na pressão arterial. Em indivíduos sensíveis, o consumo de algumas xícaras de café pode resultar em arritmias. Doses maiores desses agentes relaxam a musculatura lisa vascular, exceto dos vasos cerebrais onde produzem contração.

As metilxantinas reduzem a viscosidade do sangue e em certas condições podem melhorar o fluxo sanguíneo. O mecanismo dessa ação não está bem definido, mas o efeito é explorado no tratamento de claudicação intermitente com a **pentoxifilina**, uma dimetilxantina.

C. Efeitos sobre o trato gastrintestinal

As metilxantinas estimulam a secreção de ácido gástrico e de enzimas digestivas. Entretanto, mesmo o café descafeinado tem efeito estimulador potente sobre a secreção, indicando que o secretagogo principal do café não é a cafeína.

D. Efeitos sobre os rins

As metilxantinas – especialmente a teofilina – são diuréticos fracos. Esse efeito pode envolver aumento da filtração glomerular e redução da absorção tubular de sódio. A diurese não é suficiente para ser terapeuticamente útil.

E. Efeitos sobre o músculo liso

A broncodilatação produzida pelas metilxantinas é a principal ação terapêutica nos casos de asma. Não há tolerância, mas os efeitos colaterais, especialmente no SNC, limitam a dose (ver adiante). Além dos efeitos sobre a musculatura lisa das vias respiratórias, esses agentes – em concentrações suficientes – inibem a liberação de histamina induzida por antígeno no tecido pulmonar; seu efeito sobre o transporte mucociliar é desconhecido.

F. Efeitos sobre o músculo esquelético

As ações das metilxantinas sobre a função respiratória talvez não se restrinjam às vias respiratórias, uma vez que também fortalecem a contratilidade de músculos esqueléticos e revertem a fadiga do diafragma em pacientes com DPOC. Esta ação – mais do que um efeito sobre o centro respiratório – talvez seja responsável pela capacidade da teofilina de melhorar a resposta ventilatória à hipoxia e reduzir a dispneia mesmo em pacientes com obstrução irreversível nas vias respiratórias.

Usos clínicos

Das xantinas, a teofilina é o broncodilatador mais efetivo. Ela atenua a obstrução das vias respiratórias na asma aguda e reduz a gravidade dos sintomas nos pacientes com asma crônica. A teofilina base é pouco solúvel em água e, portanto, é administrada na forma de diversos sais contendo quantidades variáveis de teofilina base. Em sua maioria, as preparações são bem absorvidas no trato gastrintestinal; a absorção por via retal é inconstante. Há diversas preparações de liberação retardada capazes de manter níveis terapêuticos sanguíneos por 12 horas ou mais. Essas preparações oferecem vantagens como administração menos frequente, menor flutuação nos níveis sanguíneos de teofilina e tratamento mais efetivo do broncospasmo noturno.

A teofilina só deve ser usada onde houver métodos de dosagem dos níveis séricos disponíveis. A melhora na função pulmonar está correlacionada com concentrações plasmáticas variando na faixa de 5 a 20 mg/L. Anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, cefaleia e ansiedade podem ocorrer em concentração de 15 mg/L e se tornam comuns acima de 20 mg/L. Níveis maiores (> 40 mg/L) podem causar convulsão ou arritmias que nem sempre são precedidas por sintomas de alarme gastrintestinais ou neurológicos.

A depuração plasmática de teofilina varia amplamente. Ela é metabolizada pelo fígado de forma que a administração das doses usuais a pacientes com doença hepática pode levar a concentrações tóxicas. Por outro lado, a depuração pode aumentar quando há indução de enzimas hepáticas por tabagismo ou por alterações na dieta. Em adultos normais, a depuração plasmática média é de 0,69 mL/kg/min. As crianças eliminam a teofilina mais rapidamente que os adultos (1 a 1,5 mL/kg/min). Os neonatos e os lactentes apresentam a depuração mais lenta (ver Capítulo 60). Mesmo quando a dose de manutenção é alterada para corrigir os fatores mencionados, as concentrações plasmáticas variam bastante.

A teofilina aumenta o controle da asma em longo prazo quando administrada isoladamente como monoterapia de manutenção, ou quando associada a CSI. É um medicamento de baixo custo que pode ser administrado por via oral. Contudo, seu uso requer medições ocasionais da concentração plasmática; frequentemente produz efeitos colaterais menores (em especial insônia), e superdosagens acidentais ou intencionais podem resultar em intoxicação grave ou morte. Para tratamento oral com formulações de liberação imediata, a dose utilizada costuma ser de 3 a 4 mg/kg de teofilina a cada seis horas. Alterações na posologia resultam em nova concentração no estado de equilíbrio em 1 a 2 dias; portanto, aumentos na dosagem devem ser feitos com intervalos de 2 a 3 dias para que se atinja a concentração plasmática terapêutica (10 a 20 mg/L) ou surjam efeitos colaterais.

O desenvolvimento de broncodilatadores mais efetivos (agonistas adrenérgicos β_2-seletivos) e de anti-inflamatórios (CSI) mais efetivos e com menos efeitos adversos determinou o declínio no uso clínico da teofilina. Normalmente, ela não costuma ser utilizada como monoterapia e, quando prescrita, é mais usada como terapia adicional nos casos em que o tratamento com outros agentes, principalmente CSI, estiver sendo insuficiente.

AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS

A observação da utilização das folhas da *Datura stramonium* no tratamento da asma na Índia levou à descoberta da atropina, um potente inibidor da acetilcolina nos receptores muscarínicos pós-ganglionares, como broncodilatador. O interesse no potencial terapêutico dos agentes antimuscarínicos aumentou com a demonstração da importância do nervo vago na reação broncospástica em animais de laboratório e com o desenvolvimento do **ipratrópio**, um análogo potente da atropina mal-absorvido após administração em aerossol e, portanto, relativamente livre dos efeitos sistêmicos típicos da atropina.

Mecanismo de ação

Os antagonistas muscarínicos atuam por inibição competitiva da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos (Capítulo 8). Nas vias respiratórias, a acetilcolina é liberada de

booksmedicos.org

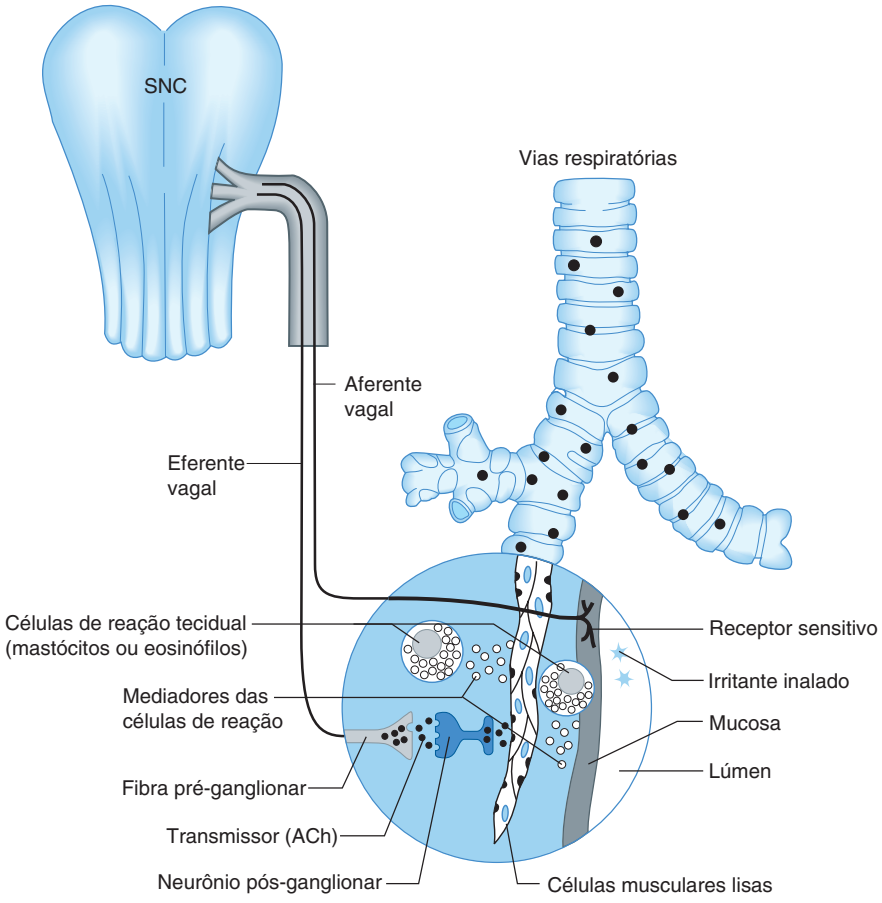


FIGURA 20-5 Mecanismos de resposta a irritantes inalados. As vias respiratórias estão representadas microscopicamente por um corte transversal da parede com ramificações de terminações sensitivas vagais cursando adjacentes ao lúmen. Vias aferentes do nervo vago cursam em direção ao sistema nervoso central (SNC); as vias eferentes originadas no SNC cursam até os gânglios eferentes. Fibras pós-ganglionares liberam acetilcolina (ACh), que se liga a receptores muscarínicos sobre a musculatura lisa das vias respiratórias. Materiais inalados podem provocar broncoconstrição por meio de diversos mecanismos. Primeiro, desencadeando a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos; segundo, estimulando receptores aferentes que dão início à broncoconstrição reflexa ou que liberam taquicininas (p. ex., substância P) que estimulam diretamente a contração da musculatura lisa.

terminações eferentes do nervo vago, e os antagonistas muscarínicos bloqueiam a contração da musculatura lisa das vias respiratórias e o aumento da secreção de muco que ocorre em resposta à atividade vagal (Figura 20-5). Há necessidade de concentrações muito altas – bem acima daquelas obtidas mesmo com terapia em dose máxima – para inibir a resposta dos músculos lisos das vias respiratórias à estimulação não muscarínica. Esta seletividade dos antagonistas muscarínicos explica sua utilidade como ferramenta para pesquisa do papel das vias parassimpáticas nas respostas motoras brônquicas, mas limita sua utilidade na prevenção do broncospasmo. Nas doses administradas, os agentes antimuscarínicos inibem apenas a parte da resposta mediada por receptores muscarínicos, que varia com o estímulo e parece variar também na resposta individual ao mesmo estímulo.

Usos clínicos

Os agentes antimuscarínicos são broncodilatadores efetivos. Mesmo quando a atropina, o antagonista muscarínico protótipico, é administrada em aerossol, a broncodilatação obtida é limitada pela absorção para a circulação e por atravessar a barreira hematencefálica. Pode-se obter maior broncodilatação, com menos toxicidade por absorção sistêmica, por meio do tratamento com uma amônia quaternária seletiva derivada da atropina, o **brometo de ipratrópio.** O ipratrópio pode ser administrado em doses elevadas por essa via por ser mal-absorvido para a circulação sistêmica e não penetrar imediatamente no SNC. Pesquisas realizadas com esse agente demonstraram que o grau de envolvimento das vias parassimpáticas nas respostas motoras brônquicas varia entre os indivíduos. Em alguns, há inibição efetiva da broncoconstrição; em outros, a inibição é apenas discreta. A falha de doses maiores de antagonistas muscarínicos em obter maior inibição da resposta nesses indivíduos indica que outros mecanismos além do reflexo parassimpático devem estar envolvidos.

Entretanto, mesmo nos indivíduos menos protegidos por esse agente antimuscarínico, a broncodilatação e a inibição parcial da broncoconstrição provocada são potencialmente úteis do ponto de vista clínico, e os agentes antimuscarínicos são bastante valiosos em pacientes com intolerância aos agentes inalatórios β-agonistas. Embora os agentes antimuscarínicos pareçam um pouco menos efetivos para reversão de broncospasmo, a adição de ipratrópio amplifica a broncodilatação produzida pelo salbutamol nas crises agudas e graves de asma.

booksmedicos.org

O ipratrópio parece ser tão efetivo quanto o salbutamol nos pacientes com DPOC que tenham obstrução ao menos parcialmente reversível. Agentes antimuscarínicos de ação mais longa, **tiotrópio** e **aclidínio,** estão aprovados para terapia de manutenção da DPOC. Esses medicamentos se ligam aos receptores M_1, M_2 e M_3 com igual afinidade, mas sofrem dissociação mais rápida nos receptores M_2, expressos em terminações nervosas eferentes. Isso significa que eles não inibem a inibição da liberação da acetilcolina mediada pelos receptores M_2 e, assim, há benefício em razão de algum grau de seletividade pelo receptor. Esses medicamentos são administrados por inalação. Uma dose única de 18 mcg de tiotrópio produz efeitos por 24 horas, enquanto a inalação de 400 mcg de acidínio tem duração de ação de 12 horas e, portanto, este medicamento deve ser administrado duas vezes ao dia. Demonstrou-se que a inalação diária de tiotrópio não apenas melhora a capacidade funcional de pacientes com DPOC, mas também reduz a frequência de exacerbações da doença. Nenhum desses dois medicamentos foi aprovado para ser usado como terapia de manutenção em casos de asma, mas recentemente demonstrou-se que a associação de tiotrópio não é menos efetiva que a de β-agonista de longa ação em pacientes com asma insuficientemente controlada com monoterapia usando apenas CSI.

CORTICOSTEROIDES

Mecanismo de ação

Os corticosteroides (especialmente os glicocorticoides) há muito têm sido usados para tratar asma, e presume-se que atuem em razão de sua ampla eficácia anti-inflamatória mediada em parte pela inibição da produção de citocinas anti-inflamatórias (Capítulo 39). Eles não produzem relaxamento direto da musculatura lisa das vias respiratórias, mas reduzem a hiper-reatividade brônquica e a frequência das crises de asma quando utilizados regularmente. Seu efeito sobre a obstrução das vias respiratórias é, em parte, explicado pela contração de vasos ingurgitados na mucosa brônquica e pela potencialização dos efeitos dos agonistas dos receptores β, mas sua ação mais importante é a inibição da infiltração de linfócitos, eosinófilos e mastócitos nas vias respiratórias de asmáticos. Os benefícios impressionantes do tratamento com glicocorticoides para pacientes com asma grave vêm sendo observados desde os anos 1950. Infelizmente também foram observados efeitos tóxicos sistêmicos numerosos e graves do tratamento com glicocorticoides, sobretudo quando administrados repetidamente, como é necessário para uma doença crônica como a asma. Assim, foi um marco o desenvolvimento da beclometasona, nos anos 1970, como uma preparação de glicocorticoide ativa topicamente e que poderia ser administrada via inalação. Ela permitiu a administração de doses altas de glicocorticoide diretamente no tecido-alvo – a mucosa brônquica – com pouca absorção para a circulação sistêmica. O desenvolvimento dos CSI revolucionou o tratamento da asma, exceto dos casos leves e intermitentes que podem ser controlados com o uso isolado de salbutamol "de acordo com a necessidade".

Usos clínicos

Os ensaios clínicos com corticosteroides demonstram de forma consistente que esses fármacos são efetivos para melhorar todos os indicadores de controle da asma: intensidade dos sintomas, testes para avaliar o calibre das vias respiratórias e a reatividade brônquica, frequência de crises e qualidade de vida. Considerando os efeitos colaterais graves impostos por seu uso crônico, as vias oral e parenteral são reservadas aos pacientes que requeiram tratamento urgente, ou seja, aqueles que evoluam com agravamento dos sintomas apesar do tratamento de manutenção. A terapia regular ou "de controle" é mantida com CSI em todos os indivíduos gravemente afetados.

O tratamento de urgência com frequência é iniciado com dose oral diária de 30 a 60 mg de prednisona ou com dose intravenosa de 1 mg/kg de metilprednisona a cada 6 a 12 horas; a dose é reduzida após ter-se obtido melhora do quadro obstrutivo das vias respiratórias. Na maioria dos pacientes, a terapia sistêmica com corticosteroide pode ser suspensa em 5 a 10 dias, mas há casos de piora quando a dose é reduzida.

O tratamento por inalação é a forma mais efetiva de evitar os efeitos colaterais sistêmicos do tratamento com corticosteroide. A introdução de CSI como **beclometasona**, **budesonida**, **ciclesonida**, **flunisolida**, **fluticasona**, **mometasona** e **triancinolona** tornou possível administrar corticosteroides às vias respiratórias com absorção sistêmica mínima. Uma dose diária média de 800 mcg de beclometasona inalada equivale a cerca de 10 a 15 mg/dia de prednisona oral para controle da asma, com efeitos sistêmicos muito menores. De fato, uma das preocupações necessárias quando se troca a forma de tratamento da via oral para CSI é reduzir a dose oral lentamente para evitar o desencadeamento de insuficiência suprarrenal. Nos pacientes que requeiram a continuação do tratamento com prednisona apesar da utilização de CSI nas doses-padrão, o aumento na dose do CSI frequentemente é uma medida efetiva que permite a redução progressiva e a suspensão do tratamento com prednisona. Embora essas doses elevadas de CSI possam causar supressão suprarrenal, os riscos de toxicidade sistêmica por uso crônico são insignificantes quando comparados àqueles relacionados com o tratamento oral que substituem.

Um problema específico causado pelo uso tópico de CSI é a candidíase de orofaringe. Essa patologia é facilmente tratada com cotrimazol tópico, e o risco desta complicação pode ser reduzido solicitando-se ao paciente que gargareje com água e expectore após cada inalação. A ciclesonida, o CSI mais recentemente aprovado, é um profármaco ativado por esterases brônquicas que, embora não seja mais efetivo no tratamento de asma, foi associada à redução na frequência de candidíase. A rouquidão é outro possível efeito local direto sobre as pregas vocais relacionado com o uso de CSI. Embora a maior parte da dose inalada fique depositada da orofaringe e seja deglutida, os CSI estão sujeitos a metabolismo de primeira passagem no fígado e, portanto, estão praticamente livres de outras complicações em curto prazo nos adultos. De qualquer forma, seu uso crônico aumenta o risco de osteoporose e de catarata. Nas crianças, demonstrou-se que os CSI reduzem a velocidade de crescimento em cerca de 1 cm ao longo do primeiro ano de tratamento, mas não a partir de então, de forma que o efeito sobre a estatura final na vida adulta é mínimo.

Considerando sua eficácia e segurança, as diretrizes nacionais e internacionais para tratamento de asma recomendam a prescrição de CSI aos pacientes que necessitem de inalações frequentes de β-agonistas para alívio dos sintomas. O tratamento deve ser mantido por 10 a 12 semanas, sendo então suspenso a fim de determinar se há necessidade de terapia prolongada. Os CSI não são curativos. Na maioria dos casos, as manifestações

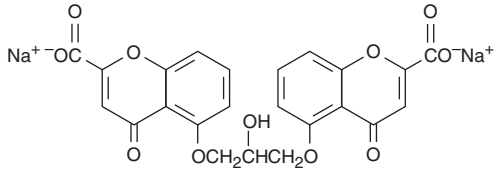
booksmedicos.org

da asma retornam em poucas semanas após a interrupção do tratamento, mesmo quando mantido em altas doses por dois anos ou mais. Em um ensaio prospectivo, controlado com placebo e realizado para avaliar o uso precoce e mantido de CSI em crianças pequenas, demonstrou-se melhora significativamente maior em sintomas da asma, função pulmonar e frequência de crises de asma ao longo de dois anos de tratamento, mas nenhuma diferença no controle geral da asma três meses após o final do ensaio. Os CSI são, então, apropriadamente rotulados como "controladores." São efetivos apenas enquanto estão sendo administrados.

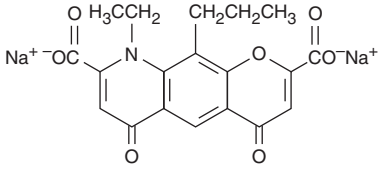
Outra abordagem para reduzir os riscos relacionados com o uso de CSI duas vezes ao dia por tempo prolongado é administrá-los de forma intermitente, apenas quando os sintomas estiverem exacerbados. O uso de uma inalação de CSI para cada inalação de β-agonista de ação breve (p. ex., uma inalação de beclometasona para cada inalação de salbutamol) ou o uso por 5 a 10 dias de budesonida ou de beclometasona em altas doses duas vezes ao dia quando os sintomas da asma estiverem piores, mostraram-se ambos tão efetivos quanto o tratamento regular diário em adultos e crianças com asma leve a moderada, embora essas abordagens não sejam endossadas pelas diretrizes para o tratamento da asma nem aprovadas pela FDA.

CROMOGLICATO E NEDOCROMIL

O cromoglicato dissódico e o nedocromil já foram muito utilizados no tratamento da asma, em especial em crianças, mas atualmente foram superados por outros tratamentos, e o interesse por eles é em grande parte histórico. Ambos têm baixa solubilidade, são mal-absorvidos pelo trato gastrintestinal e devem ser inalados na forma de pó microfino ou suspensão microfina. Esses medicamentos não produzem qualquer efeito sobre o tônus da musculatura lisa das vias respiratórias e não são efetivos na reversão do broncospasmo asmático, mas são efetivos para inibir a asma induzida por antígeno e por exercício.



Cromoglicato dissódico



Nedocromil sódico

Mecanismo de ação

Acredita-se que o cromoglicato dissódico e o nedocromil alterem a função dos canais de cloro na membrana celular, inibindo a ativação das células. Acredita-se que esta ação sobre a inervação das vias respiratórias medeie a inibição da tosse; em mastócitos e eosinófilos o medicamento inibe as respostas imediata e tardia à provocação do antígeno.

Usos clínicos

Em ensaios clínicos de curto prazo, o pré-tratamento com o cromoglicato dissódico e o nedocromil bloqueou a broncoconstrição causada por inalação de alérgeno, exercício, dióxido de enxofre e diversas causas da asma ocupacional. Esse efeito protetor agudo produzido por um único tratamento torna o cromoglicato dissódico um agente útil para administração em curto prazo antes de exercício ou de exposição inevitável a algum alérgeno.

Quando tomados regularmente (2 a 4 aplicações 2 a 4 vezes/dia), ambos os agentes reduzem de forma discreta, mas significativa, a intensidade dos sintomas e a necessidade de uso de medicamentos broncodilatadores, sobretudo em pacientes jovens com asma alérgica. Esses fármacos não são tão potentes nem tão previsivelmente efetivos quanto os CSI, e a única forma de determinar se um paciente responderá bem é por meio de ensaio terapêutico com duração de 4 semanas.

As soluções do cromoglicato dissódico e do nedocromil também são úteis para redução de sintomas da **rinoconjuntivite alérgica.** A aplicação da solução na forma de aerossol nasal ou na forma de gotas oftálmicas várias vezes ao dia é efetiva em cerca de 75% dos pacientes, mesmo durante o auge da temporada do pólen.

Considerando que os fármacos são mal-absorvidos, os efeitos colaterais do cromoglicato dissódico e do nedocromil são pouco importantes e localizados nos pontos de depósito. Entre eles estão irritação na garganta, tosse e secura nos olhos e, raramente, aperto no peito e sibilos. A inalação de um agonista do receptor adrenérgico β_2 antes do tratamento com cromoglicato dissódico ou nedocromil pode prevenir alguns desses sintomas. Efeitos colaterais graves são raros. Ocorrem dermatite reversível, miosite e gastrenterite em menos de 2% dos pacientes, e foram relatados casos raros de infiltração pulmonar com eosinofilia e anafilaxia. A ausência de toxicidade é o fator responsável por seu uso anteriormente disseminado em crianças, em especial naquelas na fase de crescimento rápido. Contudo, seu uso no tratamento da asma da infância tem sido reduzido em razão da eficácia significativamente maior dos corticosteroides, mesmo em dose baixa, e da disponibilidade de uma classe alternativa de medicamentos controladores não esteroides, os inibidores da via dos leucotrienos (ver adiante).

INIBIDORES DA VIA DOS LEUCOTRIENOS

Em razão das evidências do envolvimento de leucotrienos em muitas doenças inflamatórias (ver Capítulo 18) e na anafilaxia, envidaram-se esforços para o desenvolvimento de medicamentos com capacidade de bloquear sua síntese ou a interação com seus receptores. Os leucotrienos resultam da ação da 5-lipoxigenase sobre o ácido araquidônico e são sintetizados por diversas células inflamatórias nas vias respiratórias, incluindo eosinófilos, mastócitos, macrófagos e basófilos. O leucotrieno B_4 (LTB_4) é um quimiotático potente de neutrófilos, e o LTC_4 e o LTD_4 produzem muitos efeitos que sabidamente ocorrem na asma, inclusive broncoconstrição, aumento da reatividade brônquica, edema de mucosa e hipersecreção de muco. A provocação *in vitro* de tecido pulmonar humano sensibilizado com antígenos resultou na produção de leucotrienos. A inalação de leucotrienos por voluntários com asma resultou não apenas em broncoconstrição, mas também em aumento da reatividade brônquica.

booksmedicos.org

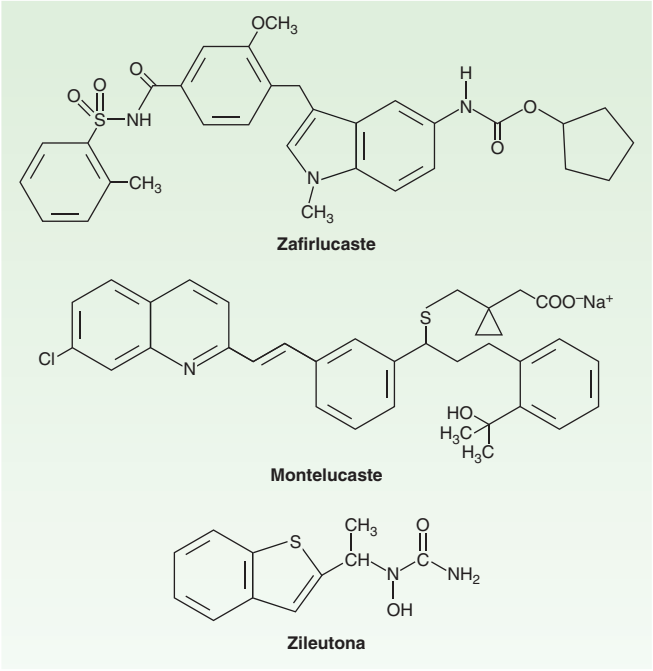


FIGURA 20-6 Estrutura dos antagonistas do receptor de leucotrieno (montelucaste, zafirlucaste) e do inibidor da 5-lipoxigenase (zileutona).

Foram estudadas duas abordagens para interromper a via dos leucotrienos: inibição da 5-lipoxigenase, impedindo a síntese dos leucotrienos, e inibição da ligação do LTD_4 ao seu receptor nos tecidos-alvo, evitando, assim, sua ação. A eficácia no bloqueio das respostas das vias respiratórias ao exercício e à provocação com antígenos foi demonstrada em duas categorias de medicamentos: **zileutona,** um inibidor da 5-lipoxigenase, e **zafirlucaste** e **montelucaste,** antagonistas do receptor LTD_4 (Figura 20-6). Todos se mostraram capazes de melhorar o controle da asma e de reduzir a frequência das crises em pacientes acompanhados em ensaio clínico. Seus efeitos sobre sintomas, calibre das vias respiratórias, reatividade brônquica e inflamação das vias respiratórias são menos evidentes do que os dos CSI, mas são quase iguais na redução da frequência das crises. Sua principal vantagem é a de serem administrados por via oral; alguns pacientes – especialmente as crianças – apresentam pouca adesão ao tratamento por inalação. O montelucaste está aprovado para ser usado em crianças a partir de 12 meses de idade.

Alguns pacientes parecem ter resposta particularmente favorável, mas não há características clínicas, além da subcategoria de pacientes com asma sensível ao ácido acetilsalicílico descrita adiante, que permitam identificar aqueles que responderão melhor antes de uma prova terapêutica. Nos Estados Unidos, estão aprovados a zileutona em dosagem oral de 1.200 mg na forma de liberação retardada duas vezes ao dia; o zafirlucaste, 20 mg duas vezes ao dia; e o montelucaste, 10 mg (para adultos) ou 4 mg (para crianças) uma vez ao dia.

Os ensaios com inibidores dos leucotrienos demonstraram a participação importante dos leucotrienos na asma induzida pelo ácido acetilsalicílico. Há muito se sabe que, em 5 a 10% dos pacientes asmáticos, até mesmo a ingestão de doses extremamente pequenas do ácido acetilsalicílico causa broncoconstrição intensa e sintomas sistêmicos de liberação de histamina, como rubor e cólica abdominal. Uma vez que esta reação ao ácido acetilsalicílico não está associada a qualquer evidência de sensibilização alérgica a esse fármaco ou a seus metabólitos, e considerando que tal reação é produzida por qualquer agente anti-inflamatório não esteroide, supõe-se que seja causada por inibição da prostaglandina sintetase (cicloxigenase), deslocando o metabolismo do ácido araquidônico da via da prostaglandina para a dos leucotrienos, especialmente em plaquetas aderidas aos neutrófilos circulantes. Essa hipótese foi corroborada pela demonstração de que a inibição da via dos leucotrienos reduz de forma impressionante a resposta à provocação com ácido acetilsalicílico e melhora o controle geral diário da asma.

Dentre esses agentes, o montelucaste é de longe o mais prescrito, provavelmente porque pode ser tomado independentemente das refeições, em razão da conveniência de ser administrado uma vez ao dia e do temor de pacientes do uso de CSI. A zileutona é o menos prescrito em razão dos relatos de toxicidade hepática. Os antagonistas do receptor parecem ter menor toxicidade. Os relatos iniciais sobre a síndrome de Churg-Strauss (vasculite sistêmica acompanhada por piora da asma, infiltrado pulmonar e eosinofilia) parecem ter sido coincidência, tendo a síndrome sido revelada pela redução da dose de prednisona possível com a adição do zafirlucaste ou do montelucaste.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Anticorpos monoclonais anti-IgE

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais com alvo nos próprios anticorpos IgE é uma nova abordagem no tratamento da asma. O anticorpo monoclonal **omalizumabe** foi desenvolvido em camundongos para então ser "humanizado," reduzindo a probabilidade de causar sensibilização quando administrado a seres humanos. Como seu alvo específico é a porção de IgE que se liga aos receptores (Fcε-R1 e Fcε-R2) nos mastócitos e em outras células inflamatórias, o omalizumabe inibe a ligação das IgE, sem ativar a IgE já ligada aos mastócitos e, portanto, não provoca degranulação de mastócitos.

O uso do omalizumabe é restrito a pacientes com evidências de sensibilização alérgica, e a dose administrada deve ser ajustada ao nível de IgE total e ao peso corporal. Administrado por via subcutânea a cada 2 a 4 semanas a pacientes asmáticos, ele baixa a IgE plasmática a níveis indetectáveis e reduz significativamente o grau de broncospasmo precoce e tardio em resposta à provocação por antígenos. O efeito clínico mais importante do omalizumabe é a diminuição na frequência e na intensidade das crises de asma, ao mesmo tempo em que reduz a necessidade de uso de corticosteroides. Ele também reduz a gravidade da asma e melhora os sintomas nasais e conjuntivais de rinite alérgica concomitante. A análise combinada de diversos ensaios clínicos demonstrou que os pacientes com maior probabilidade de responder são aqueles com história de crises repetidas, grande necessidade de tratamento com corticosteroide e deterioração da função pulmonar. De forma semelhante, as crises mais evitadas foram exatamente aquelas mais importantes de serem prevenidas: o omalizumabe reduziu em 88% as crises com necessidade de hospitalização. Esses benefícios justificam o custo elevado do tratamento em pacientes selecionados em função da gravidade da doença caracterizada por crises frequentes.

booksmedicos.org

Demonstrou-se que o acréscimo do omalizumabe às diretrizes de tratamento de crianças e adolescentes asmáticos vivendo em cidades melhorou de forma significativa o controle geral da asma, reduziu a necessidade de outros medicamentos e praticamente eliminou os picos sazonais de crises atribuídas a infecções virais das vias respiratórias. Este último dado inesperado provavelmente estimulará o desenvolvimento de terapias com alvo em IgE. Também há evidência de efetividade do tratamento com omalizumabe para urticária crônica (para a qual o medicamento não está aprovado) e para alergia a amendoim.

RUMOS FUTUROS DA TERAPIA DA ASMA

Ironicamente, a efetividade dos CSI no tratamento da maioria dos pacientes com asma, sobretudo os adultos jovens com asma alérgica, pode ter retardado o reconhecimento de que o termo "asma" engloba um grupo heterogêneo de distúrbios, muitos dos quais respondem mal ao tratamento com corticosteroides. A existência de diferentes formas ou subtipos de asma há muito foi reconhecida, como implícito pelo uso de termos qualificadores, como "extrínseca" *versus* "intrínseca", "sensível ao ácido acetilsalicílico", "de início na vida adulta", "dependente de esteroide", "tendente a crises", "sazonal", "pós-viral" e "relacionada à obesidade" para descrever a asma em pacientes específicos. Descrições mais rigorosas dos fenótipos de asma, com base em análises agrupadas de diversas características clínicas, fisiológicas e laboratoriais, incluindo análise de sangue e avaliação de células inflamatórias no escarro, identificaram até cinco fenótipos distintos de asma. A questão-chave levantada por essa abordagem é se os fenótipos respondem diferentemente aos tratamentos disponíveis.

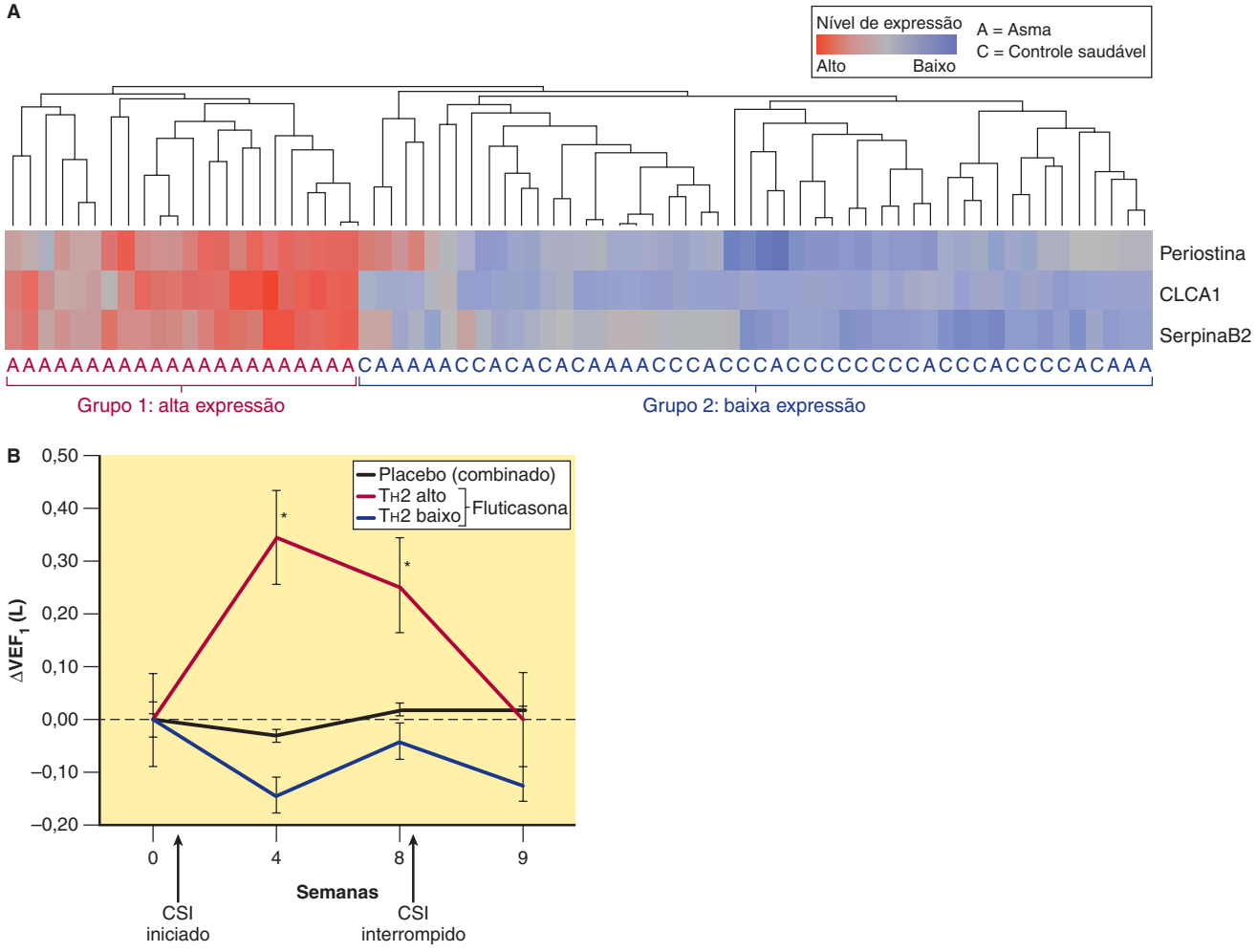


FIGURA 20-7 (**A**) Análise agrupada de indivíduos de acordo com a expressão de periostina, regulador do canal de cloreto 1 (CLCA1) e serpinaB2 no epitélio brônquico. Observe que o grupo 1, incluindo todos os indivíduos com alta expressão desses genes, contém apenas indivíduos asmáticos (A; n = 22). Estes são referidos como portadores de asma com TH2 alto porque sabe-se que os três genes estão suprarregulados nas células epiteliais pela IL-13, a citocina prototípica TH2. O grupo 2 inclui todos os indivíduos com níveis mais baixos de expressão e contém todos os controles saudáveis (C; n = 28) e cerca de metade dos indivíduos com asma (A; n = 20) atualmente referidos como portadores de asma com TH2 baixo. (**B**) Responsividade aos corticosteroides inalados (CSI) de indivíduos asmáticos com TH2-alto vs. TH2-baixo em um ensaio randomizado e controlado. Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) medido na linha de base (semana 0), após 4 e 8 semanas utilizando diariamente fluticasona (500 mcg duas vezes ao dia), e 1 semana após a suspensão da fluticasona (semana 9). (Reproduzida, com autorização, da American Thoracic Society. Copyright © 2014 American Thoracic Society. Woodruff PG et al: T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388. Periódico oficial da American Thoracic Society.)

booksmedicos.org

A evidência mais convincente da existência de fenótipos de asma diferentes é a demonstração de diferenças no padrão de expressão genética no epitélio das via respiratórias comparando indivíduos asmáticos e saudáveis (Figura 20-7). Comparados com controles saudáveis, metade dos participantes asmáticos sobre-expressaram três genes suprarregulados nas células do epitélio das vias respiratórias pela IL-13, uma assinatura de citocina dos linfócitos TH2. Esses genes expressam as proteínas periostina, CLCA1 e serpinaB2. Na outra metade da população isso não ocorreu, sendo que alguns (não todos) apresentaram um padrão de expressão genética nas células do epitélio das vias respiratórias que sugere exposição à IL-17. Esses achados sugerem que mecanismos fisiopatológicos fundamentalmente distintos podem estar subjacentes à expressão clínica da asma, mesmo entre pacientes com formas leves da doença. Os participantes com sobre-expressão de genes suprarregulados pela IL-13 são denominados como portadores do "fenótipo molecular TH2" (ou "endotipo") da asma. Os outros indivíduos, que não sobre-expressam esses genes, são descritos como tendo "fenótipo molecular não TH2." Os indivíduos asmáticos do tipo TH2 em média apresentam maior eosinofilia no escarro e no sangue, testes cutâneos positivos, níveis mais altos de IgE e maior expressão de determinados genes da mucina, mas há sobreposição entre os grupos. Embora indivíduos em ambos os grupos tenham demonstrado melhora no volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) após tratamento com salbutamol, sua resposta ao tratamento com seis semanas de CSI foi muito diferente; o VEF_1 melhorou apenas nos indivíduos do tipo TH2. Se esses achados forem validados – e eles se mantiveram até o momento – as implicações são abrangentes; isso significaria que muitos, talvez metade, dos pacientes com asma leve a moderada não responderão à terapia com CSI. Já a proporção daqueles que não responderão aos CSI entre os asmáticos graves "resistentes aos esteroides" pode ser bem maior.

As pesquisas atuais têm se concentrado na exploração dos fenótipos moleculares da asma e na busca por tratamentos efetivos para cada grupo. Um antagonista do receptor de IL-13 em fase de pesquisa, o **lebriquizumabe,** foi testado em pacientes com asma moderadamente grave. Embora seus efeitos não tenham sido significativos no estudo como um todo, quando os pesquisadores estratificaram os indivíduos com base nos níveis séricos de periostina (um dos genes suprarregulados no "fenótipo molecular TH2"), o fármaco foi efetivo nos participantes com níveis altos de periostina, mas não naqueles com níveis mais baixos.

Está se iniciando um ensaio multicêntrico prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado, comparando CSI e tiotrópio em indivíduos asmáticos caracterizados como sendo TH2 ou não TH2 por análise de amostras induzidas de escarro, avaliadas quanto ao número de eosinófilos e à expressão de genes dependentes de TH2, na esperança de identificar aqueles idealmente tratados com um ou outro medicamento.

A evolução na descrição científica da imunopatogênese da asma permitiu o desenvolvimento de muitas terapias novas com alvo em diferentes sítios da cascata imune. Dentre elas estão anticorpos monoclonais direcionados contra citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), antagonistas das moléculas de adesão celular, inibidores de proteases e imunomoduladores voltados para deslocar linfócitos CD4 do fenótipo TH2 para o TH1 ou para inibição seletiva do subgrupo de linfócitos TH2 direcionados contra antígenos específicos. Assim como ocorreu com o desenvolvimento de antagonistas do receptor de IL-13, a identificação de subgrupos de asma com maior chance de serem beneficiados por determinado tratamento talvez seja prenúncio do advento de uma terapia verdadeiramente personalizada para a asma.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Deve-se pensar na asma como uma doença com repercussões em dois domínios temporais. No domínio presente, é uma doença importante pelo desconforto que causa – tosse, despertar noturno e falta de ar que interfere com a capacidade de exercitar-se ou de realizar as tarefas cotidianas. Nos casos leves, a inalação ocasional de um broncodilatador pode ser todo o tratamento necessário. Nos casos mais graves, o tratamento com um controlador de longo prazo, como um CSI, faz-se necessário para aliviar os sintomas e restaurar a função. O segundo domínio temporal da asma diz respeito ao risco de eventos futuros, como crises, ou de perda progressiva da função pulmonar. A satisfação com a capacidade de controlar sintomas e manter a função respiratória com o uso frequente de um β_2-agonista inalatório não significa que se tenha controlado também o risco de eventos futuros. De fato, o uso de dois ou mais frascos de β-agonista inalatório por mês é um marcador de maior risco de fatalidade causada por asma.

Os desafios de avaliar a gravidade e ajustar o tratamento, considerando esses dois domínios, são muito diferentes. Para aliviar o desconforto no domínio do tempo presente, a informação mais importante pode ser obtida formulando-se perguntas específicas sobre frequência e intensidade dos sintomas, frequência de uso de β_2-agonistas inalados para alívio de sintomas, frequência de despertar noturno e capacidade de praticar exercícios. O melhor preditor de risco de crises futuras é a frequência de sua ocorrência no passado. Sem conhecer esses antecedentes é mais difícil estimar o risco. Em geral, os pacientes com sintomas mal controlados no presente apresentam maior risco de agravamento no futuro, mas alguns parecem desconhecer a gravidade da obstrução subjacente de suas vias respiratórias (algumas vezes descritos como "maus observadores"), sendo identificados apenas por provas de função respiratória, como a espirometria. A redução do VEF_1 mantém correlação direta com aumento do risco de crises de asma no futuro. Outros possíveis marcadores de risco são instabilidade na função respiratória (grandes variações no VEF_1 entre consultas, grande mudança com tratamento com broncodilatador), reatividade brônquica extrema, ou elevação do número de eosinófilos no escarro ou da concentração de óxido nítrico no ar exalado. Com a investigação desses parâmetros, é possível identificar os pacientes que necessitam de tratamento de proteção contra exacerbações.

BRONCODILATADORES

Broncodilatadores, como o salbutamol inalado, são rapidamente efetivos e seguros, além de apresentarem baixo custo. Os pacientes com sintomas ocasionais de asma requerem apenas

booksmedicos.org

broncodilatadores inalados de acordo com a necessidade. Se os sintomas exigirem o tratamento de "resgate" mais de duas vezes por semana, se houver sintomas noturnos mais de duas vezes por mês ou se o VEF_1 for inferior a 80% do valor previsto, há indicação de tratamento adicional. O primeiro tratamento recomendado é um CSI em dose baixa, embora possam ser usados antagonistas do receptor de leucotrienos ou cromoglicato dissódico. Atualmente, a teofilina é reservada para pacientes cujos sintomas se mantenham mal controlados apesar da associação do tratamento regular com um agente anti-inflamatório inalatório e do uso de β_2-agonistas inalados de acordo com a necessidade. Se o acréscimo de teofilina não for bem-sucedido na melhora dos sintomas, ou se surgirem efeitos colaterais problemáticos, é importante dosar seu nível plasmático para verificar se está dentro da faixa terapêutica (10 a 20 mg/L).

Uma questão importante a ser considerada nos pacientes com asma leve é que, embora seja menor do que naqueles com asma grave, o risco de crise grave potencialmente letal existe. Todos os pacientes com diagnóstico de asma devem ser instruídos sobre o seguinte plano de ação em caso de crise grave e assustadora: realizar até quatro aplicações de salbutamol a cada 20 minutos ao longo de uma hora. Se não houver melhora evidente após as primeiras quatro aplicações, o paciente deve continuar o tratamento enquanto se dirige a um serviço de emergência ou outro lugar que ofereça tratamento especializado.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

O papel dos antagonistas muscarínicos administrados por via inalatória no tratamento da asma é limitado. Os efeitos dos agentes de ação curta (p. ex., brometo de ipratrópio) sobre a resistência basal das vias respiratórias são aproximadamente iguais, mas não maiores, que os dos fármacos simpatomiméticos. Assim, são usados principalmente como tratamento alternativo para pacientes que sejam intolerantes aos agonistas de receptores β_2-adrenérgicos. Os efeitos sobre as vias respiratórias dos fármacos antimuscarínicos e simpatomiméticos administrados em doses plenas mostraram-se complementares apenas em pacientes com obstrução grave das vias respiratórias que se apresentam para tratamento de emergência.

O tiotrópio e o aclidínio, agentes antimuscarínicos de longa ação, não conquistaram um lugar de destaque no tratamento da asma, embora o tiotrópio tenha se mostrado tão efetivo quanto os β_2-agonistas de longa ação quando utilizado em associação ao tratamento com CSI. No tratamento de pacientes com DPOC, esses agentes melhoram a capacidade funcional, presumivelmente por meio de ação broncodilatadora, e reduzem a frequência de exacerbações, por mecanismo ainda não definido.

Embora fosse predito que os antagonistas muscarínicos suprimiriam as secreções das vias respiratórias e interfeririam com a depuração mucociliar, as medições diretas do volume de secreção de glândulas submucosas das vias respiratórias demonstraram que a atropina reduz levemente as taxas basais de secreção. Os fármacos, contudo, inibem o aumento da secreção de muco induzido por estimulação vagal. Não há relato de casos de inspissação de muco após a administração desses fármacos.

CORTICOSTEROIDES

Se os sintomas de asma ocorrerem frequentemente ou se houver persistência de obstrução significativa das vias respiratórias a despeito do tratamento com broncodilatador, deve-se iniciar terapia com CSI. Para pacientes com sintomas intensos ou com parâmetros de obstrução grave (p. ex., VEF_1 < 50% do valor previsto), considera-se apropriado o tratamento inicial combinando corticosteroides inalatório e oral (p. ex., 30 mg/dia de prednisona durante três semanas). Quando houver melhora clínica, em geral após 7 a 10 dias, o CSI deve ser mantido, mas a administração oral deve ser progressivamente reduzida ao mínimo necessário para controlar os sintomas.

Um problema a ser enfrentado é a adesão ao tratamento com CSI. As análises das renovações de prescrição revelam que apenas a minoria dos pacientes faz uso regular de corticosteroides. Este fato talvez possa ser explicado pela generalizada "fobia de esteroides" criada pela ênfase dada na mídia sobre os perigos do tratamento em longo prazo com corticosteroides e pelo desconhecimento sobre as diferenças entre os corticosteroides e os esteroides anabolizantes utilizados por atletas, hoje mal-afamados, para aumentar sua força muscular. Este temor da toxicidade dos corticosteroides torna difícil convencer pacientes cujos sintomas tenham melhorado após a introdução do tratamento a manter o medicamento para proteção contra crises. Esta realidade explica o interesse por trabalhos que afirmam que instruir os pacientes com asma leve, porém persistente, a utilizar CSI apenas quando seus sintomas piorarem é uma prática tão efetiva para manter a função respiratória e prevenir crises quanto utilizar CSI duas vezes por dia (ver anteriormente).

Em pacientes com asma mais grave cujos sintomas não estejam sendo adequadamente controlados com a dose padronizada de CSI, há duas opções a serem consideradas: dobrar a dose do CSI ou associá-lo a outro fármaco. A adição de teofilina ou de um antagonista do receptor de leucotrieno produz melhora discreta no controle da asma, mas os benefícios mais expressivos são obtidos quando se adiciona um β_2-agonista inalatório de *longa ação* (LABA, p. ex., salmeterol ou formoterol). Muitos trabalhos demonstraram que essa combinação é mais efetiva do que dobrar a dose do CSI para aumentar o controle da asma. Associações de CSI e LABA em um único frasco inalador atualmente são comuns em combinações de doses medidas (p. ex., fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol; e mometasona e formoterol). O início rápido da ação do formoterol permite o uso da combinação de um CSI com esse β-agonista de longa ação. Diversos trabalhos confirmaram que a administração fixa duas vezes ao dia associada à inalação de acordo com a necessidade de budesonida e formoterol é tão efetiva para a prevenção de crises de asma quanto doses quatro vezes maiores de budesonida administradas duas vezes ao dia usando apenas salbutamol para alívio dos sintomas. Essa estratégia com dosagem flexível é muito comum na Europa, mas não foi aprovada para ser usada nos Estados Unidos.

Contrabalanceando os benefícios evidentes estão os dados de aumento estatisticamente significativo no risco muito baixo de crises fatais ou quase fatais de asma com o uso de β-agonistas de longa ação, talvez mesmo quando utilizados associados a CSI. Esta evidência fez com que a FDA determinasse um aviso "tarja preta" sobre esse risco, especialmente em afrodescendentes, mas não retirou a aprovação para uso desses fármacos por reconhecer que são clinicamente efetivos. Para os profissionais,

booksmedicos.org

as principais implicações da "tarja preta" contendo a advertência são: (1) os pacientes com asma leve a moderada devem ser tratados apenas com CSI em dose baixa, e tratamentos adicionais devem ser considerados apenas quando os sintomas não forem bem controlados; e, (2) se a asma não estiver bem controlada, o possível aumento no risco de um evento raro, crise fatal de asma, deve ser discutido com o paciente ao lhe apresentar as opções terapêuticas – aumento da dose do CSI ou adição de β-agonista de longa ação.

Até o momento, a advertência da FDA não produziu muitos efeitos sobre a prescrição de CSI/β-agonista de longa ação combinados, provavelmente porque essa associação em inalador único é muito vantajosa. Os inaladores combinando fármacos são convenientes por assegurarem que os β-agonistas de longa ação não serão usados como monoterapia (que sabidamente não confere proteção contra crises) e por produzirem melhora rápida e mantida na sintomatologia clínica e na função respiratória, assim como redução na frequência das crises. Aos pacientes que receberam prescrição dessa associação, é importante fornecer instruções explícitas sobre o uso de β_2-agonista inalatório de ação rápida, como o salbutamol, de acordo com a necessidade para alívio de sintomas agudos.

ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS; CROMOGLICATO DISSÓDICO E NEDOCROMIL

O uso de antagonista do receptor de leucotrieno administrado em comprimido por via oral é uma alternativa ao tratamento com CSI em pacientes com sintomas ocorrendo mais de duas vezes por semana ou naqueles despertados à noite pela asma mais de duas vezes por mês. O cromoglicato dissódico e o nedocromil já tiveram esse papel, mas atualmente não estão disponíveis nos Estados Unidos. Embora não sejam tão efetivos quanto os CSI, evitam a "fobia de esteroides" anteriormente descrita e costumam ser utilizados no tratamento de crianças.

O montelucaste, um antagonista do receptor de leucotrieno, é muito prescrito, em especial por profissionais da atenção primária. Esse fármaco, com apresentação por via oral, é fácil de ser administrado e parece ser usado de forma mais regular do que os CSI. Os antagonistas do receptor de leucotrieno raramente produzem efeitos colaterais. Em razão de preocupações acerca da possível toxicidade da absorção sistêmica dos CSI em longo prazo, essa terapia de manutenção tem sido bastante utilizada no tratamento de crianças nos EUA, particularmente naquelas com rinite alérgica sistomática concomitante, que também é efetivamente tratada com montelucaste.

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IgE

O tratamento com omalizumabe, o anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado, é reservado aos pacientes com asma grave crônica inadequadamente controlada com tratamento combinando CSI em altas doses e β-agonistas de longa ação. O omalizumabe reduz a inflamação linfocítica e eosinofílica brônquica, a necessidade de corticosteroides por via oral ou inalados, e é efetivo para reduzir a frequência e a intensidade das crises. Está indicado para uso em pacientes com sensibilidade mediada por IgE comprovada (por teste cutâneo ou teste radioalergoabsorvente [RAST] positivo para os alérgenos comuns) e nível de IgE em uma faixa que possa ser suficientemente reduzida com injeção subcutânea duas vezes por semana.

Além do custo elevado, diversos outros fatores limitaram o uso de omalizumabe; primeiro, ele deve administrado em injeção subcutânea a cada 2 a 4 semanas. Embora o anticorpo tenha sido humanizado, ele ainda causa reações anafiláticas em 0,1–0,2% dos pacientes fazendo uso do fármaco. Por este motivo, ele não pode ser autoadministrado, mas sim aplicado em consultório médico ou centro de infusão equipado para tratamento de reação anafilática. Além disso, os pacientes que recebem omalizumabe devem ser mantidos em observação por algum tempo após a aplicação. Ainda assim, foram relatadas reações anafiláticas mais de 24 horas após a aplicação, mesmo em paciente que já tinham recebido a injeção com segurança. Finalmente, em ensaios clínicos, observou-se um discreto aumento de cânceres em pacientes tratados com omalizumabe em comparação com aqueles randomizados no grupo placebo.

OUTRAS TERAPIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Para os 5–10% da população de asmáticos com asma grave insuficientemente controlada com as terapias tradicionais, inclusive tratamento com altas doses de CSI, o desenvolvimento de tratamento alternativo é uma necessidade médica não resolvida. A esperança com o uso de metotrexato oral ou de injeções de sal de ouro não se concretizou. Embora o benefício do tratamento com ciclosporina pareça real, a toxicidade desse medicamento torna esse achado apenas uma fonte de esperança do surgimento de outras terapias imunomoduladoras. A evolução no conhecimento sobre a imunopatogênese da asma talvez permita a identificação de fenótipos particulares da doença e de biomarcadores de sua importância em pacientes específicos. A esse respeito, os asmáticos podem ser beneficiados com os avanços rápidos no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal.

TRATAMENTO DA ASMA AGUDA

O tratamento das crises agudas de asma em pacientes que buscam atendimento hospitalar requer avaliação clínica contínua e próxima e medições repetidas de parâmetros objetivos da função respiratória. Para pacientes com crises leves, a inalação de um agonista de receptor β_2 é tão efetiva quanto a injeção subcutânea de epinefrina. Ambos os tratamentos são mais efetivos do que a administração intravenosa de aminofilina (um sal solúvel de teofilina). Crises graves requerem oxigenoterapia, administração frequente ou contínua de salbutamol em aerossol e tratamento sistêmico com prednisona ou metilprednisona (0,5 mg/kg a cada 6 ou 12 horas). Mesmo este tratamento agressivo nem sempre é efetivo, e os pacientes devem ser mantidos sob observação próxima em busca de sinais de deterioração. Anestesia geral, intubação e ventilação mecânica não são procedimentos indicados com frequência, mas podem salvar vidas quando há insuficiência respiratória.

PERSPECTIVAS PARA PREVENÇÃO

A alta prevalência de asma no mundo desenvolvido e seu rápido aumento no mundo em desenvolvimento pedem uma

booksmedicos.org

estratégia de prevenção primária. A evitação estrita de antígenos durante a primeira infância, que se acreditou ser um método lógico, não se mostrou de fato efetivo. Na verdade, a criação desde o nascimento em uma fazenda com animais domésticos ou em casa com gatos ou cães de estimação parece conferir proteção contra o desenvolvimento de asma. A maior esperança parece estar no conhecimento sobre os mecanismos por meio dos quais a exposição microbiológica durante a infância favorece o desenvolvimento de uma resposta imunológica equilibrada para, então, reproduzir os efeitos da exposição ao ambiente natural por meio da administração de comensais microbiotas inofensivos (probióticos) ou de nutrientes que estimulem seu crescimento (prebióticos) no trato intestinal durante a fase crítica de desenvolvimento imunológico na primeira infância.

TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

A DPOC é caracterizada por limitação do fluxo de ar não totalmente reversível com o uso de broncodilatadores. A limitação ao fluxo de ar geralmente é progressiva e acredita-se que reflita uma resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas ou gases nocivos. A doença, na maioria das vezes, é consequência de tabagismo prolongado, mas cerca de 15% dos casos ocorrem em não fumantes. Embora a DPOC seja diferente da asma, alguns fármacos são usados no tratamento de ambas. Esta seção discute os fármacos que são úteis em ambas as condições.

Embora asma e DPOC sejam doenças caracterizadas por inflamação das vias respiratórias e por episódios de agravamento da obstrução ao fluxo de ar, na maioria das vezes desencadeados por infecção respiratória viral, elas diferem em muitos aspectos relevantes. Entre eles os mais importantes são diferenças nas populações afetadas, características da inflamação nas vias respiratórias, reversibilidade da obstrução, responsividade ao tratamento com corticosteroide e evolução e prognóstico. Comparada à asma, a DPOC ocorre em pacientes mais idosos, está associada à inflamação neutrofílica e não eosinofílica, responde mal ao tratamento com corticosteroides, mesmo em doses elevadas, e está associada à perda progressiva e inexorável da função pulmonar com o tempo, particularmente com a manutenção do hábito de fumar.

A despeito dessas diferenças, as abordagens ao tratamento são semelhantes, embora os benefícios esperados (e alcançados) sejam menores para a DPOC em comparação com a asma. Para alívio dos sintomas agudos, a inalação de um β-agonista de ação curta (p. ex., salbutamol) ou de um anticolinérgico (p. ex., brometo de ipratrópio), ou de ambos combinados, geralmente é efetiva. Para pacientes com dispneia de esforço persistente e limitação das atividades, há indicação para uso de β-agonista de ação longa (como o salmeterol) ou de anticolinérgico de ação longa (p. ex., tiotrópio). Para pacientes com obstrução grave do fluxo de ar ou com história de crises anteriores, o uso regular de um CSI reduz a frequência de crises. A teofilina pode ter papel importante no tratamento da DPOC, uma vez que melhora a função contrátil do diafragma aumentando a capacidade ventilatória. A principal diferença no tratamento dessas doenças ocorre na condução em casos de crise. Nesse contexto, o uso de antibióticos é rotineiro na DPOC, uma vez que essas exacerbações envolvem infecções bacterianas das vias respiratórias inferiores muito mais frequentemente em pacientes com DPOC do que com asma.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados na asma

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades
β-AGONISTAS				
• Salbutamol	Agonista β_2-seletivo	Broncodilatação imediata e eficaz	Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) • fármaco de escolha em caso de broncospasmo asmático agudo	Aerossol inalatório • ação por várias horas • também disponível para nebulização e uso parenteral • *Toxicidade*: tremor, taquicardia • Superdosagem: arritmias
• Salmeterol	Agonista β_2-seletivo	Início lento, ação principalmente preventiva; potencializa os efeitos dos corticosteroides	Profilaxia da asma	Aerossol inalatório • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade*: tremor, taquicardia • Superdosagem: arritmias
• *Metaproterenol, terbutalina: semelhantes ao salbutamol; terbutalina disponível para uso oral*				
• *Formoterol, vilanterol: semelhante ao salmeterol*				
• Epinefrina	Agonista α e β não seletivo	Broncodilatação além de todos os demais efeitos simpatomiméticos sobre o sistema cardiovascular (entre outros) (Capítulo 9)	Anafilaxia, asma, outros (Capítulo 9) • raramente usado para asma (preferência por agentes β_2-seletivos)	Aerossol, solução para nebulização ou parenteral • ver Capítulo 9
• Isoproterenol	β_1 e β_2-agonista	Broncodilatação mais efeitos cardiovasculares potentes	Asma, mas com preferência por agentes β_2-seletivos	Aerossol, solução para nebulização ou parenteral • ver Capítulo 9
CORTICOSTEROIDES INALADOS (CSI)				
• Fluticasona	Altera a expressão gênica	Reduz os mediadores da inflamação • poderosa profilaxia de crises	Asma • tratamento adjunto na DPOC • febre do feno (nasal)	Aerossol • duração de horas • *Toxicidade*: limitada pela aplicação do aerossol • infecção por *Candida* • alteração nas pregas vocais
• *Beclometasona, budesonida, flunisolida, outros: semelhantes à fluticasona*				
CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS				
• Prednisona	Semelhante à fluticasona	Semelhante à fluticasona	Asma • tratamento adjunto na DPOC	Oral • duração de 12 a 24 horas • *Toxicidade*: múltipla • ver Capítulo 39
• *Metilprednisolona: Agente para uso parenteral semelhante à prednisona*				
ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS E OUTRAS CÉLULAS				
• Cromoglicato dissódico, nedocromil (não mais disponível nos Estados Unidos)	Alteram a função dos canais tardios de cloreto • inibem a ativação de células inflamatórias	Previnem broncospasmo agudo	Asma (outras vias usadas para alergias oculares, nasais e gastrintestinais)	Aerossol • duração de 6 a 8 horas • *Toxicidade*: tosse • não absorvidos e, portanto, sua toxicidade é mínima
METILXANTINAS				
• Teofilina	Incerto: • inibição da fosfodiesterase • antagonista do receptor de adenosina	Broncodilatação, estimulação cardíaca, aumento da força de contração de músculos esqueléticos (diafragma)	Asma, DPOC	Oral• duração de 8 a 12 horas, mas há preparações de liberação prolongada utilizadas com frequência • *Toxicidade*: múltipla (ver no texto)
ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS				
• Montelucaste, zafirlucaste	Bloqueio dos receptores do leucotrieno D_4	Bloqueiam a resposta das vias respiratórias aos exercícios e à provocação de antígenos	Profilaxia da asma, especialmente em crianças e para asma induzida por ácido acetilsalicílico	Oral • duração por horas • *Toxicidade*: mínima
• *Zileutona: inibe a lipoxigenase, reduz a síntese de leucotrienos*				
ANTICORPO ANTI-IgE				
• Omalizumabe	Anticorpo anti-IgE humanizado que reduz a IgE circulante	Reduz a frequência das crises de asma	Asma grave com controle inadequado usando os agentes citados anteriormente	Parenteral • duração 2 a 4 semanas • *Toxicidade:* reações no local da injeção (anafilaxia extremamente rara)

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
SIMPATOMIMÉTICOS UTILIZADOS NA ASMA
Arformoterol
Bitolterol
Efedrina
Epinefrina
Formoterol
Formoterol/budesonida
Indecaterol
Isoproterenol
Levossalbutamol
Metaproterenol
Olodaterol
Pirbuterol
Salbutamol
Salbutamol/ipratrópio
Salmeterol
Salmeterol/fluticasona
Terbutalina
Vilanterol/fluticasona
CORTICOSTEROIDES EM AEROSSOL (VER TAMBÉM CAPÍTULO 39)
Beclometasona
Budesonida
Flunisolida
Fluticasona
Mometasona
Triancinolona
INIBIDORES DOS LEUCOTRIENOS
Montelucaste
Zafirlucaste
Zileutona
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE
Aminofilina (etilenodiamina teofilina, 79% teofilina)
Roflumilaste
Teofilina
OUTRAS METILXANTINAS
Difilina
Pentoxifillina (Observação: a pentoxifilina está liberada apenas para uso na claudicação intermitente)
FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS USADOS NA ASMA
Aclidínio
Ipratrópio
Tiotrópio
ANTICORPO ANTI-IgE
Omalizumabe

REFERÊNCIAS

Fisiopatologia das doenças das vias respiratórias

Holgate ST: Pathophysiology of asthma: What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? J Allergy Clin Immunol 2011;128:495.

Locksley RM: Asthma and allergic inflammation. Cell 2010;140:777.

Lotvall J et al: Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;127:355.

Martinez FD, Vercelli D: Asthma. Lancet 2013;382:1360.

Tratamento da asma

Bateman ED et al: Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol 2010;125:600.

Bel EH: Mild asthma. N Engl J Med 2013;369:2362.

Busse WW: Asthma diagnosis and treatment: Filling in the information gaps. J Allergy Clin Immunol 2011;128:740.

National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute; Revised August 2007. NIH publication no. 07-4051. http://www.nhlbi.nih.gov/ guidelines/asthma/asthgdln.pdf.

von Mutius E, Drazen JM: A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. N Engl J Med 2012;366:827.

β-agonistas

Ducharme FM et al: Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD005535.

Ducharme FM et al: Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD005533.

Papi A et al: Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013;1:23.

Metilxantinas e roflumilaste

Barnes PJ: Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:901.

Beghe B, Rabe KF, Fabbri LM: Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:271.

Rabe KF: Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med 2010;4:543.

Cromoglicato dissódico e nedocromil

Guevara J et al: Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003558.

Yoshihara S et al: Effects of early intervention with inhaled sodium cromoglycate in childhood asthma. Lung 2006;184:63.

Corticosteroides

Barnes P: How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Br J Pharmacol 2006;148:245.

Beasley R et al: Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: A solution for intermittent and mild asthma? J Allergy Clin Immunol 2014;133:39.

Boushey HA et al: Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519.

Suissa S et al: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332.

Antimuscarínicos

Gross N: Anticholinergic agents in asthma and COPD. Eur J Pharmacol 2006;8:533.

booksmedicos.org

Lee AM, Jacoby DB, Fryer AD: Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. Curr Opin Pharmacol 2001;1:223.
Peters SP et al: Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715.

Inibidores da via dos leucotrienos

Calhoun WJ: Anti-leukotrienes for asthma. Curr Opin Pharmacol 2001;1:230.
Laidlaw TM et al: Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. Blood 2012;119:3790.
Wang L et al: Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2011;127:161.

Terapia anti-IgE

Busse WW et al: Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in innercity
children. N Engl J Med 2011;364:1005.
Walker S et al: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003559.

Futuro da terapia da asma

Chang TS et al: Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2014;133:363.
Corren J et al: Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med 2011;365:1088.
Haldar P et al: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218.
Lotvall J et al: Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;127:355.
Moore WC et al: Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:315.
Woodruff PG et al: T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388.

Tratamento da asma aguda

Lazarus SC: Clinical practice. Emergency treatment of asthma. N Engl J Med 2010;363:755.

Perspectivas para prevenção

Martinez FD: New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. J Allergy Clin Immunol 2011;128:939.

Tratamento da DPOC

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc: In: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf.
Niewoehner DE: Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. N Engl J Med 2010;362:1407.
Matera MG, Page CP, Cazzola M: Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Trends Pharmacol Sci 2011;32:495.
Vestbo J et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347.
Vogelmeier C et al: Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364;1093.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente demonstra os efeitos desestabilizadores de uma infecção respiratória sobre a asma, e os pais demonstram a fobia comum (e perigosa) de "usar demais" broncodilatadores e esteroides inalatórios. A criança apresenta sinais de falência respiratória iminente, incluindo sua recusa a ficar deitada, o medo e a taquicardia – que não pode ser atribuída à dose mínima de salbutamol administrada. As etapas imediatas essenciais são administrar oxigênio em alto fluxo e iniciar nebulização com salbutamol. Recomenda-se a adição de ipratrópio à solução de nebulização. Deve-se administrar um corticosteroide (metilprednisolona, 0,5 a 1 mg/kg) intravenoso. Sugere-se ainda avisar a unidade de tratamento intensivo, uma vez que um paciente com broncospasmo grave que entre em fadiga pode evoluir rapidamente para insuficiência respiratória e a intubação pode ser difícil.

Felizmente, a maioria dos pacientes tratados em emergências hospitalares evolui bem. É raro haver evolução para óbito com asma (menos de 5.000 mortes por ano para uma população de 20 milhões de asmáticos nos Estados Unidos), mas, quando há, frequentemente ocorre fora do hospital. Presumindo-se que essa paciente se recupere, ela irá necessitar de ajustes no tratamento antes da alta. O preditor mais forte de crises graves de asma é sua ocorrência prévia. Assim, essa paciente necessita de tratamento com controlador em longo prazo, particularmente um corticosteroide inalatório, além de instruções sobre como agir em caso de sintomas graves. A instrução pode ser simplificada orientando a própria criança e seus pais a, em caso de crise grave que os deixe assustados, utilizar até quatro aplicações de salbutamol a cada 15 minutos. Contudo, se as primeiras quatro aplicações não trouxerem alívio significativo, ela pode receber as quatro seguintes a caminho da emergência. A paciente também deve receber uma prescrição de prednisona com instruções para administrar 40 a 60 mg por via oral em caso de crise grave, mas para não aguardar por seu efeito caso a respiração continue muito acelerada mesmo após o uso de salbutamol. A asma é uma doença crônica, e atenção de qualidade requer acompanhamento próximo e desenvolvimento de uma relação de parceria entre médico e paciente para uma condução eficaz.

booksmedicos.org

SEÇÃO V

Fármacos que agem no sistema nervoso central

CAPÍTULO 21

Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central

John A. Gray, MD, PhD, e
Roger A. Nicoll, MD

Os fármacos que agem no sistema nervoso central (SNC) estão entre as primeiras substâncias descobertas pelos seres humanos primitivos e continuam sendo o grupo mais amplamente usado de agentes farmacológicos. Incluem medicamentos usados no tratamento de uma ampla variedade de condições neurológicas e transtornos psiquiátricos, bem como fármacos para aliviar a dor, suprimir as náuseas e reduzir a febre, entre outros sintomas. Além disso, muitos fármacos que atuam sobre o SNC são usados sem prescrição para aumentar a sensação de bem-estar.

Em virtude de sua complexidade, os mecanismos pelos quais vários fármacos agem no SNC nem sempre foram claramente compreendidos. Entretanto, nas últimas décadas, foram realizados progressos notáveis na metodologia da farmacologia do SNC. Atualmente, é possível estudar a ação de um fármaco em neurônios individuais e até mesmo em receptores isolados dentro das sinapses. As informações obtidas a partir desses estudos constituem a base para vários avanços importantes nos estudos do SNC. Em primeiro lugar, é evidente que quase todos os fármacos com efeitos sobre o SNC atuam em receptores específicos, que modulam a transmissão sináptica. Embora alguns agentes, como os anestésicos gerais e o álcool, possam exercer ações inespecíficas nas membranas (embora essas exceções não sejam totalmente aceitas), até mesmo essas ações não mediadas por receptores resultam em alterações demonstráveis na transmissão sináptica.

Em segundo lugar, os fármacos estão entre as ferramentas mais valiosas para estudar a função do SNC, desde a compreensão do mecanismo das convulsões até o armazenamento da memória de longo prazo. Nesses estudos, tanto os agonistas que simulam os transmissores naturais (e, em muitos casos, que são mais seletivos do que as substâncias endógenas) como os antagonistas são extremamente úteis. Em terceiro lugar, desvendar as ações dos fármacos com eficácia clínica conhecida levou à formulação de algumas das hipóteses mais úteis no que concerne aos mecanismos da doença. Por exemplo, as informações acerca da ação dos fármacos antipsicóticos sobre os receptores de dopamina forneceram a base para o desenvolvimento de hipóteses importantes relacionadas com a fisiopatologia da esquizofrenia. Os estudos dos efeitos de uma variedade de agonistas e antagonistas nos receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA) resultaram em novos conceitos pertinentes à fisiopatologia de várias doenças, incluindo a ansiedade e a epilepsia.

A apreciação plena dos efeitos de um fármaco sobre o SNC exige uma compreensão dos múltiplos níveis de organização do cérebro, desde os genes até os circuitos e o comportamento. Este capítulo fornece uma introdução à organização funcional do SNC e de seus transmissores sinápticos como base para a compreensão das ações dos fármacos descritos nos capítulos seguintes.

booksmedicos.org

ORGANIZAÇÃO DO SNC

O SNC é constituído pelo encéfalo e pela medula espinal e é responsável pela integração da informação sensorial e geração de saída motora e outros comportamentos necessários para interagir com sucesso com o ambiente e aprimorar a sobrevivência da espécie. O cérebro humano contém cerca de 100 bilhões de neurônios interconectados circundados por diversas células gliais de sustentação. Em todo o SNC, os neurônios estão reunidos em grupos, denominados núcleos, ou presentes em estruturas em camadas, como o cerebelo ou o hipocampo. As conexões entre neurônios dentro desses agrupamentos e entre eles formam o circuito que regula o fluxo de informação através do SNC.

Neurônios

Os neurônios são células eletricamente excitáveis que processam e transmitem a informação por meio de um processo eletroquímico. Existem muitos tipos de neurônios no SNC, que são classificados das seguintes maneiras: de acordo com a sua função, com base na sua localização e pelo neurotransmissor que eles liberam. O neurônio típico possui um corpo celular (ou soma) e prolongamentos especializados, denominados dendritos e axônios (Figura 21-1). Os dendritos, que formam "árvores" dendríticas complexas e altamente ramificadas, recebem e integram a informação proveniente de outros neurônios e a conduzem para o corpo celular. O axônio transporta o sinal de saída do corpo celular de um neurônio, algumas vezes, por longas distâncias. Os neurônios podem apresentar centenas de dendritos, porém geralmente possuem apenas um axônio, embora os axônios possam se ramificar distalmente para entrar em contato com múltiplos alvos. A terminação axônica estabelece contato com outros neurônios em junções especializadas, denominadas sinapses, onde substâncias químicas neurotransmissoras são liberadas para interagir com receptores presentes em outros neurônios.

Neuróglia

Além dos neurônios, existe um grande número de células de sustentação não neuronais, denominadas neuróglia ou glia, que desempenham uma variedade de funções essenciais no SNC. Os astrócitos, que são as células gliais mais abundantes no cérebro, desempenham funções de sustentação homeostáticas, incluindo o fornecimento de nutrientes metabólicos aos neurônios e a manutenção de concentrações de íons extracelulares. Além disso, os prolongamentos dos astrócitos estão estreitamente associados às sinapses neuronais, onde estão envolvidos na remoção e reciclagem de neurotransmissores após a sua liberação e onde desempenham funções cada vez mais reconhecidas na regulação da neurotransmissão (ver adiante).

Os oligodendrócitos são células que envolvem os axônios de neurônios de projeção no SNC, formando a bainha de mielina (Figura 22-1). À semelhança das células de Schwann nos neurônios periféricos, a bainha de mielina produzida pelos oligodendrócitos isola os axônios e aumenta a velocidade de propagação dos sinais. A lesão dos oligodendrócitos é observada na esclerose múltipla e, portanto, constitui um alvo nos esforços envidados na descoberta de fármacos.

A micróglia é constituída por macrófagos especializados derivados da medula óssea, que são encontrados no SNC e que constituem o principal sistema de defesa imune no cérebro. Essas células estão ativamente envolvidas nos processos neuroinflamatórios de muitos estados patológicos, incluindo doenças neurodegenerativas.

Barreira hematencefálica

A barreira hematencefálica (BHE) é uma separação funcional protetora entre o sangue circulante e o líquido extracelular do SNC, que limita a penetração de substâncias, incluindo fármacos. Essa separação é obtida pela presença de zônulas de oclusão entre as células endoteliais dos capilares, bem como de uma camada circundante de pés terminais de astrócitos. Por conseguinte, para entrar no SNC, os fármacos precisam ser altamente hidrofóbicos ou recorrer a mecanismos de transporte específicos. Por exemplo, os anti-histamínicos de segunda geração causam menos sonolência, uma vez que foram desenvolvidos para serem significativamente mais polares do que os anti-histamínicos antigos, limitando, assim, a sua passagem pela

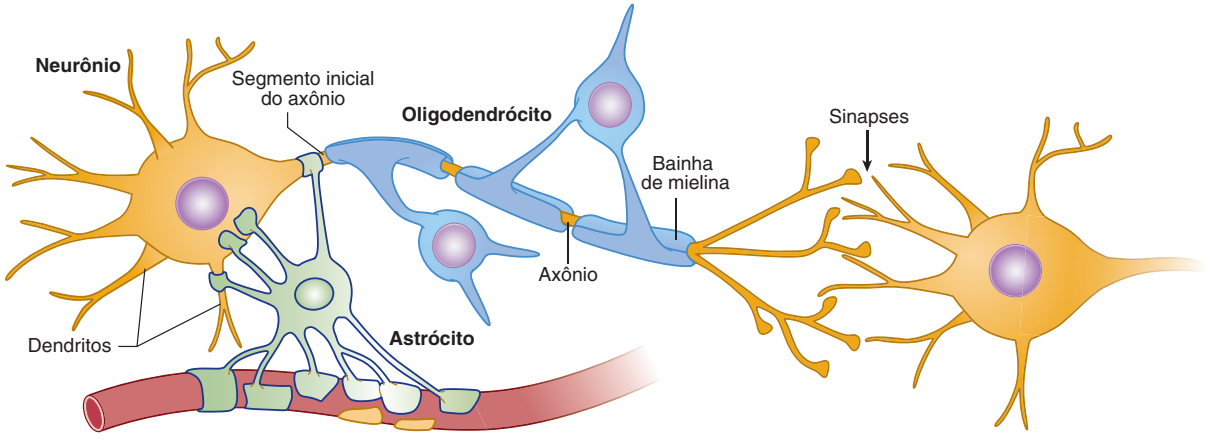


FIGURA 21-1 Neurônios e glia do SNC. Um neurônio típico possui um corpo celular (ou soma) que recebe as respostas sinápticas provenientes da árvore dendrítica. Essas respostas sinápticas são integradas no segmento inicial do axônio, que apresenta uma alta concentração de canais de sódio regulados por voltagem. Se for iniciado um potencial de ação, ele se propaga ao longo do axônio até os terminais sinápticos, que estabelecem contato com outros neurônios. O axônio dos neurônios de projeção a longa distância é isolado por uma bainha de mielina derivada de prolongamentos especializados da membrana dos oligodendrócitos, que são análogos às células de Schwann no sistema nervoso periférico. Os astrócitos desempenham uma função de sustentação no SNC e os seus prolongamentos estão estreitamente associados às sinapses neuronais. (Ver Figuras 21-4 e 21-7).

booksmedicos.org

BHE (ver Capítulo 16). Muitos nutrientes, como a glicose e os aminoácidos essenciais, possuem transportadores específicos que possibilitam a sua passagem através da BHE. A L-dopa, um precursor do neurotransmissor dopamina, pode entrar no cérebro utilizando um transportador de aminoácidos, já a dopamina não consegue atravessar a BHE. Por conseguinte, pode-se usar um fármaco administrado por via oral, a L-dopa, mas não a dopamina, para aumentar os níveis de dopamina do SNC no tratamento da doença de Parkinson. Algumas partes do cérebro, os denominados órgãos circunventriculares, carecem de uma BHE normal. Incluem regiões que coletam o sangue, como o centro do vômito na área postrema e regiões que secretam neuro-hormônios na circulação.

CANAIS IÔNICOS E RECEPTORES DE NEUROTRANSMISSORES

As membranas dos neurônios contêm dois tipos de canais definidos com base nos mecanismos que controlam os seus portões (abertura e fechamento): os canais **regulados por voltagem** e os canais **regulados por ligantes** (Figura 21-2A e B). Os canais regulados por voltagem respondem a mudanças no potencial de membrana da célula. O canal de sódio regulado por voltagem, que é descrito no Capítulo 14 para o coração, fornece um exemplo desse tipo de canal. Nas células nervosas, esses canais estão altamente concentrados no segmento inicial do axônio (Figura 21-1), que inicia o potencial de ação rápido tudo-ou-nada, bem como ao longo da extensão do axônio, onde propagam o potencial de ação até o terminal nervoso. Existem muitos tipos de canais de cálcio e de potássio sensíveis à voltagem no corpo celular, nos dendritos e no segmento inicial, que atuam em uma escala de tempo muito mais lenta e que modulam a frequência de descarga do neurônio. Por exemplo, alguns tipos de canais de potássio abertos por despolarização da célula resultam em retardo da despolarização adicional e atuam como freio para limitar uma descarga adicional do potencial de ação. As toxinas vegetais e animais direcionadas para vários canais iônicos regulados por voltagem têm sido de inestimável valor para o estudo das funções desses canais (ver Quadro "Toxinas naturais: ferramentas para a caracterização dos canais iônicos"; Tabela 21-1).

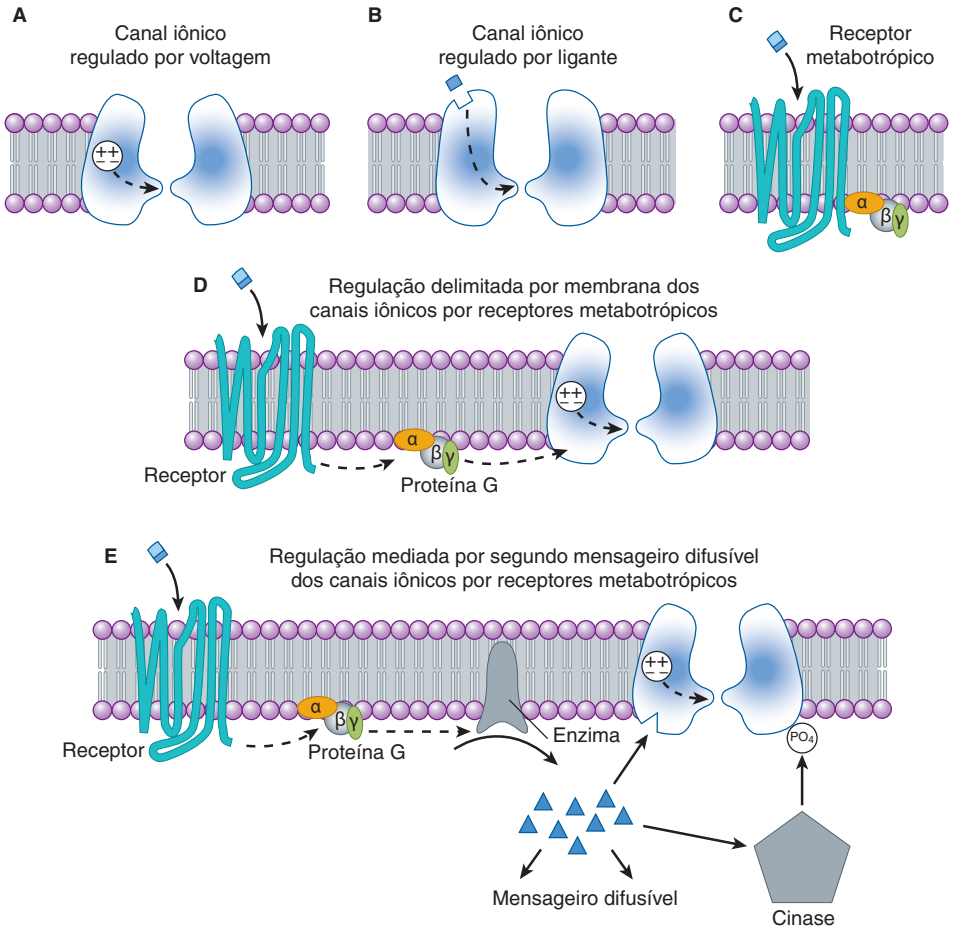


FIGURA 21-2 Tipos de canais iônicos e receptores de neurotransmissores no SNC. **A.** Canal regulado por voltagem em que um componente do sensor de voltagem da proteína controla o portão (*seta tracejada*) do canal. **B.** Canal regulado por ligante em que a ligação do neurotransmissor ao receptor do canal ionotrópico controla o portão (*seta tracejada*) do canal. **C.** Um receptor acoplado à proteína G (metabotrópico) que, quando ligado, ativa uma proteína G heterotrimérica. **D** e **E.** Duas maneiras pelas quais os receptores metabotrópicos podem regular os canais iônicos. A proteína G ativada pode interagir diretamente para modular um canal iônico (**D**), ou a proteína G pode ativar uma enzima, que gera um segundo mensageiro difusível (**E**), por exemplo, monofasfato de adenosina cíclico (AMPc), que pode interagir com o canal iônico ou que pode ativar uma cinase que fosforila e modula um canal.

booksmedicos.org

Toxinas naturais: ferramentas para a caracterização dos canais iônicos

A evolução é incansável no desenvolvimento de toxinas naturais. Existe a possibilidade de um vasto número de variações, até mesmo com um pequeno número de aminoácidos nos peptídeos, e os peptídeos constituem apenas um entre uma grande variedade de compostos tóxicos. Por exemplo, o caramujo marinho predador do gênero *Conus* inclui pelo menos 3.000 espécies diferentes. Cada espécie mata ou paralisa sua presa com um veneno que contém 50 a 200 peptídeos ou proteínas diferentes. Além disso, há pouca duplicação dos peptídeos entre as espécies de *Conus* . Outros animais com toxinas úteis incluem as serpentes, os sapos, as aranhas, as abelhas, as vespas e os escorpiões. As espécies de plantas com substâncias tóxicas (ou terapêuticas) são citadas em vários outros capítulos deste livro.

Tendo em vista que muitas toxinas atuam em canais iônicos, elas proporcionam uma abundância de ferramentas químicas para o estudo da função desses canais. Com efeito, grande parte do conhecimento atual sobre as propriedades dos canais iônicos provém de estudos que utilizaram apenas uma pequena porcentagem das toxinas muito potentes e seletivas que estão disponíveis atualmente. As toxinas têm como alvos típicos os canais iônicos sensíveis à voltagem, porém algumas das toxinas muito úteis bloqueiam os receptores de neurotransmissores ionotrópicos. A Tabela 21-1 fornece uma lista de algumas das toxinas mais comumente usadas em pesquisa, com seu modo de ação e sua fonte.

TABELA 21-1 Algumas toxinas usadas para caracterizar os canais iônicos

Tipos de canal	Modo de ação da toxina	Origem
Regulados por voltagem		
Canais de sódio		
Tetrodotoxina (TTX)	Bloqueia o canal do exterior	Baiacu
Batracotoxina (BTX)	Retarda a inativação, desvia a ativação	Sapo colombiano
Canais de potássio		
Apamina	Bloqueia o canal de K "pequeno ativado pelo Ca"	Abelha
Caribdotoxina	Bloqueia o canal de K "grande ativado pelo Ca"	Escorpião
Canais de cálcio		
Conotoxina ômega (ω-CTX-GVIA)	Bloqueia o canal tipo N	Caramujo cônico do Pacífico
Agatoxina (ω-AGAIVA)	Bloqueia o canal tipo P	Aranha de teia em funil
Regulados por ligantes		
Receptor nicotínico de ACh		
α-brungarotoxina	Antagonista irreversível	Cobra marinha
Receptor de $GABA_A$		
Picrotoxina	Bloqueia o canal	Planta do Pacífico Sul
Receptor de glicina		
Estricnina	Antagonista competitivo	Planta da Índia
Receptor de AMPA		
Filantotoxina	Bloqueia o canal	Vespa

Os neurotransmissores exercem seus efeitos sobre os neurônios por sua ligação a duas classes distintas de receptores. A primeira classe é designada como **canais regulados por ligantes** ou **receptores ionotrópicos**. Esses receptores consistem em múltiplas subunidades, e a ligação do neurotransmissor ligante abre diretamente o canal, que constitui uma parte integrante do complexo do receptor (ver Figura 22-6). Esses canais são insensíveis ou apenas fracamente sensíveis ao potencial de membrana. A ativação desses canais costuma resultar em uma breve abertura (de alguns milissegundos até dezenas de milissegundos) do canal. Os canais regulados por ligantes são responsáveis pela transmissão sináptica rápida típica das vias hierárquicas do SNC (ver adiante).

A segunda classe de receptor de neurotransmissores é designada como **receptores metabotrópicos** (Figura 21-2C). Trata-se de receptores acoplados à proteína G do tipo descrito no Capítulo 2, que atravessam sete vezes a membrana. A ligação do neurotransmissor a esse tipo de receptor não resulta em regulação direta de um canal. Na verdade, a ligação ao receptor envolve uma proteína G, resultando na produção de segundos mensageiros que medeiam cascatas de sinalização intracelulares, como aquelas descritas no Capítulo 2.

Nos neurônios, a ativação dos receptores metabotrópicos de neurotransmissores frequentemente leva à modulação de canais regulados por voltagem. Essas interações podem ocorrer inteiramente dentro da membrana e são designadas como vias **delimitadas pela membrana** (Figura 21-2D). Nesse caso, a proteína G (frequentemente a subunidade βγ) interage diretamente com o canal iônico regulado por voltagem. Em geral, dois tipos de canais iônicos regulados por voltagem constituem os alvos dessa forma de sinalização: os canais de cálcio e os canais de potássio. Quando as proteínas G interagem com os canais de cálcio, elas inibem a função do canal. Esse mecanismo é responsável pela inibição da liberação do neurotransmissor que ocorre quando os receptores metabotrópicos pré-sinápticos são ativados. Em contrapartida, quando esses receptores são pós-sinápticos, eles ativam os canais de potássio (causam sua abertura), resultando em inibição pós-sináptica lenta. Os receptores metabotrópicos também podem modular os canais regulados por voltagem de maneira menos direta, pela geração de **segundos mensageiros difusíveis** (Figura 21-2E). Um exemplo clássico desse tipo de ação é fornecido pelo receptor β-adrenérgico, que gera AMP cíclico (AMPc) pela ativação da adenililciclase (ver Capítulo 2). Enquanto as ações delimitadas pela membrana ocorrem dentro de microdomínios na membrana, os efeitos mediados pelos segundos mensageiros podem ocorrer em distâncias consideráveis. Por fim, uma importante consequência da participação das proteínas G na sinalização do receptor é o fato de que, diferentemente do efeito breve dos receptores ionotrópicos, os efeitos da ativação dos receptores metabotrópicos podem durar dezenas de segundos até minutos. Os receptores metabotrópicos predominam nos sistemas neuronais difusos do SNC (ver adiante).

A SINAPSE E OS POTENCIAIS SINÁPTICOS

A comunicação entre neurônios do SNC ocorre por meio de sinapses químicas na maioria dos casos. (Alguns exemplos de

booksmedicos.org

acoplamento elétrico entre neurônios foram documentados, e esse acoplamento pode desempenhar uma função na sincronização da descarga neuronal. Entretanto, é improvável que essas sinapses elétricas constituam um importante local de ação de fármacos.) Os eventos envolvidos na transmissão sináptica podem ser resumidos conforme descrito abaixo.

Um potencial de ação que se propaga ao longo do axônio do neurônio pré-sináptico entra no terminal sináptico e ativa canais de cálcio sensíveis à voltagem na membrana do terminal (ver Figura 6-3). Os canais de cálcio responsáveis pela liberação do transmissor geralmente são resistentes aos agentes bloqueadores dos canais de cálcio, discutidos no Capítulo 12 (verapamil, etc.), porém são sensíveis ao bloqueio por determinadas toxinas marinhas e íons metálicos (ver Tabelas 21-1 e 12-4). À medida que o cálcio flui para o terminal, o aumento na concentração intraterminal de cálcio promove a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica. O neurotransmissor contido nas vesículas é liberado na fenda sináptica e difunde-se para os receptores na membrana pós-sináptica. O neurotransmissor liga-se a seu receptor e abre os canais (direta ou indiretamente, conforme descrito anteriormente) causando uma breve mudança na condutância da membrana (permeabilidade a íons) da célula pós-sináptica. O tempo decorrido entre a chegada do potencial de ação pré-sináptico e o início da resposta pós-sináptica é de aproximadamente 0,5 ms. A maior parte dessa demora é consumida pelo processo de liberação, particularmente o tempo necessário para a abertura dos canais de cálcio.

A primeira análise sistemática dos potenciais sinápticos do SNC foi feita no início da década de 1950 por Eccles e colaboradores, que os registraram intracelularmente a partir de neurônios motores espinais. Quando um microeletrodo entra em uma célula, ocorre uma súbita mudança no potencial registrado pelo eletrodo, que normalmente é de cerca de -60 mV (Figura 21-3). Esse é o potencial de repouso da membrana do neurônio. Dois tipos de vias — a excitatória e a inibitória — interferem no motoneurônio.

Quando uma via excitatória é estimulada, registra-se uma pequena despolarização ou **potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)**. Esse potencial é causado pela ação do transmissor excitatório sobre um receptor ionotrópico, causando um aumento da permeabilidade a cátions. À medida que sinapses excitatórias adicionais são ativadas, há uma soma graduada dos PEPS para aumentar o tamanho da despolarização (Figura 21-3, parte superior, soma espacial, meio). Quando um número suficiente de fibras excitatórias é ativado, o PEPS despolariza a célula pós-sináptica até o limiar, ocorrendo a geração de um potencial de ação tudo ou nada. De modo alternativo, se houver disparo repetitivo de uma entrada excitatória, a soma temporal dos PEPS também pode alcançar o limiar do potencial de ação (Figura 21-3, parte superior, à direita).

Quando uma via inibitória é estimulada, a membrana pós-sináptica é hiperpolarizada, devido à abertura seletiva dos canais de cloreto, produzindo um **potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)** (Figura 21-3, parte inferior, meio). Entretanto, tendo em vista que o potencial de equilíbrio para o cloreto (ver Capítulo 14) é apenas ligeiramente mais negativo do que o potencial de repouso (cerca de –65 mV), a hiperpolarização é pequena e só contribui modestamente para a ação inibitória. A abertura do canal de cloreto durante o PIPS provoca "vazamento" no neurônio, de modo que é mais difícil alcançar mudanças no potencial de membrana. Esse efeito de desvio diminui a mudança no potencial de membrana durante o PEPS. Em consequência, um PEPS que evocou um potencial de ação em condições de repouso não consegue evocar um potencial de ação durante o PIPS (Figura 21-3, parte inferior, à direita). Um segundo tipo de inibição é a inibição pré-sináptica. Foi descrita pela primeira vez em fibras sensoriais que entram na medula espinal, onde os terminais sinápticos excitatórios recebem sinapses denominadas sinapses axoaxônicas (descritas adiante). Quando ativadas, as sinapses axoaxônicas reduzem a quantidade de transmissor liberado dos terminais das fibras sensoriais. É interessante observar a presença de receptores inibitórios pré-sinápticos em quase todos os terminais pré-sinápticos no cérebro, embora as sinapses axoaxônicas pareçam estar restritas à medula espinal. No cérebro, o transmissor pode sair da sinapse e ativar receptores pré-sinápticos, seja na mesma sinapse (autorreceptor) ou em sinapses vizinhas.

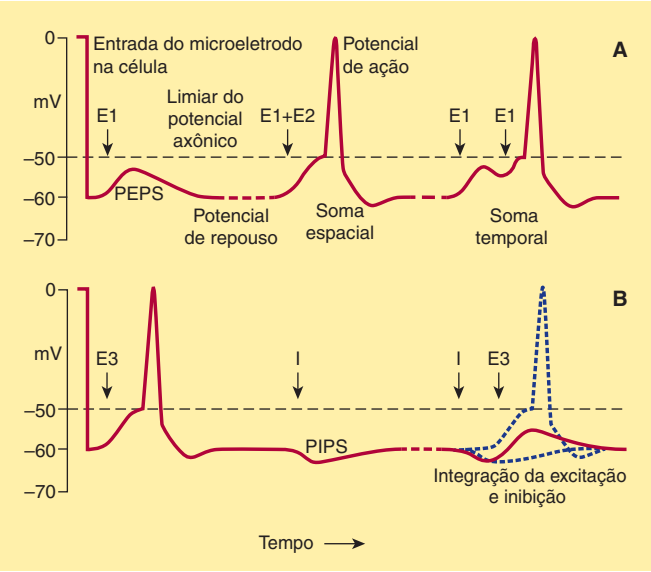


FIGURA 21-3 Potenciais pós-sinápticos e geração do potencial de ação. **A** (parte superior) mostra a voltagem registrada com a entrada de um microeletrodo em uma célula pós-sináptica e o registro subsequente de um potencial de repouso de membrana de –60 mV. A estimulação de uma via excitatória (E1, à esquerda) gera uma despolarização transitória, denominada potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). A ativação simultânea de múltiplas sinapses excitatórias (E1 + E2, meio) aumenta o tamanho da despolarização, de modo que o limiar para a geração do potencial de ação é alcançado. De modo alternativo, uma sequência de estímulos de um único influxo pode se somar temporalmente para alcançar o limiar (E1 + E1, à direita). **B** (parte inferior) demonstra a interação das sinapses excitatórias e inibitórias. À esquerda, um estímulo excitatório supralimiar (E3) evoca um potencial de ação. No centro, uma via inibitória (I) gera uma pequena corrente hiperpolarizante, denominada potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). À direita, se o influxo excitatório previamente supralimiar (E3) ocorrer pouco depois do influxo inibitório (I), o PIPS impede que o limiar do potencial excitatório seja alcançado.

LOCAIS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

Praticamente todos os fármacos que atuam no SNC produzem seus efeitos ao modificar alguma etapa da transmissão sináptica química. A Figura 21-4 ilustra algumas das etapas que podem

booksmedicos.org

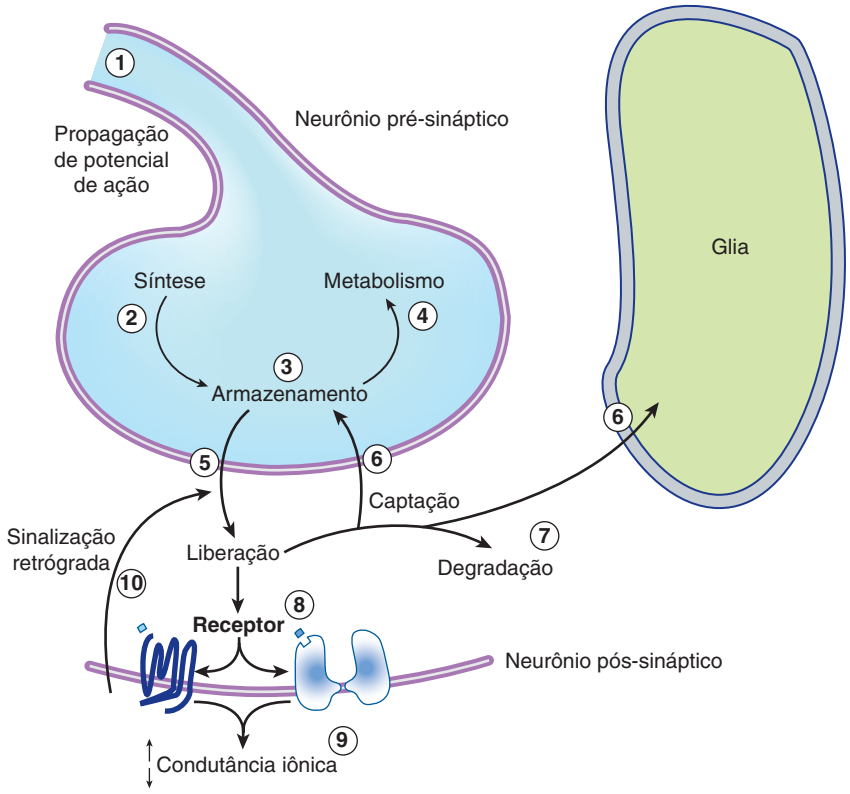


FIGURA 21-4 Locais de ação dos fármacos. Desenho esquemático das etapas nas quais os fármacos podem alterar a transmissão sináptica. (**1**) Potencial de ação na fibra pré-sináptica; (**2**) síntese do transmissor; (**3**) armazenamento; (**4**) metabolismo; (**5**) liberação; (**6**) recaptação na terminação nervosa ou captação em uma célula glial; (**7**) degradação; (**8**) receptor do transmissor; (**9**) aumento ou redução induzidos pelo receptor na condutância iônica; (**10**) sinalização retrógrada.

ser alteradas. Essas ações dependentes do transmissor podem ser divididas em categorias pré-sinápticas e pós-sinápticas.

Os fármacos que atuam na síntese, no armazenamento, no metabolismo e na liberação de neurotransmissores estão incluídos na categoria pré-sináptica. A transmissão sináptica pode ser deprimida pelo bloqueio da síntese ou do armazenamento do transmissor. Por exemplo, a reserpina causa depleção das sinapses monoamínicas de transmissores ao interferir no armazenamento intracelular. O bloqueio do catabolismo do transmissor no interior do terminal nervoso pode aumentar as concentrações do transmissor, e foi relatado que aumenta a quantidade de transmissor liberada por impulso. Os fármacos também podem alterar a liberação dos transmissores. A anfetamina, um estimulante, induz a liberação de catecolaminas das sinapses adrenérgicas (ver Capítulos 6, 9 e 32). A capsaicina provoca a liberação da substância P, um peptídeo, dos neurônios sensoriais, ao passo que a toxina tetânica bloqueia a liberação dos transmissores. Uma vez liberado na fenda sináptica, a ação do transmissor termina em decorrência de sua captação ou degradação. No caso da maioria dos neurotransmissores, existem mecanismos de captação no terminal sináptico, bem como na neuróglia circundante. Por exemplo, a cocaína bloqueia a captação das catecolaminas nas sinapses adrenérgicas e, portanto, potencializa a ação dessas aminas. Entretanto, a acetilcolina é inativada por meio de degradação enzimática, e não pela sua recaptação. As anticolinesterases bloqueiam a degradação da acetilcolina e, portanto, prolongam a sua ação (ver Capítulo 7). Nenhum mecanismo de captação foi identificado para qualquer um dos numerosos peptídeos do SNC, e ainda não foi demonstrado se a degradação enzimática específica leva à interrupção da ação dos transmissores peptídicos.

Na região pós-sináptica, o receptor do transmissor proporciona o principal local de ação dos fármacos. Os fármacos podem atuar como agonistas do neurotransmissor, como os opioides, que reproduzem a ação da encefalina, ou podem bloquear a função do receptor. O antagonismo dos receptores constitui um mecanismo de ação comum dos fármacos do SNC. Um exemplo é o bloqueio do receptor de glicina, um transmissor inibitório, pela estricnina. Esse bloqueio, que é subjacente à ação convulsivante da estricnina, ilustra como o bloqueio dos processos inibitórios resulta em excitação. Os fármacos também podem atuar diretamente sobre o canal iônico dos receptores ionotrópicos. Por exemplo, o anestésico cetamina bloqueia o subtipo NMDA de receptores ionotrópicos de glutamato por meio de sua ligação ao poro do canal iônico. No caso dos receptores metabotrópicos, os fármacos podem atuar em qualquer uma das etapas distais ao receptor. Talvez o melhor exemplo seja fornecido pelas metilxantinas, que são capazes de modificar as respostas do neurotransmissor mediadas pelo segundo mensageiro, o AMPc. Em altas concentrações, as metilxantinas produzem elevação dos níveis de AMPc ao bloquear o seu metabolismo, prolongando, assim, a sua ação.

De acordo com o ponto de vista tradicional, a sinapse funciona como uma válvula, transmitindo a informação em uma única direção. Entretanto, sabe-se hoje que a sinapse pode gerar sinais que retroalimentam o terminal pré-sináptico,

booksmedicos.org

modificando a liberação do transmissor. Os endocanabinoides representam o melhor exemplo documentado dessa sinalização **retrógrada**. A atividade pós-sináptica leva à síntese e à liberação de endocanabinoides que, em seguida, ligam-se aos receptores no terminal pré-sináptico. Embora o gás óxido nítrico (NO, de *nitric oxide*) tenha sido proposto, há muito tempo, como mensageiro retrógrado, sua função fisiológica no SNC ainda não está bem elucidada.

A seletividade da ação dos fármacos sobre o SNC baseia-se em dois fatores principais. Em primeiro lugar, com poucas exceções, diferentes neurotransmissores são liberados por diferentes grupos de neurônios. Esses transmissores frequentemente são segregados em sistemas neuronais que participam em funções amplamente diferentes do SNC. A ocorrência dessa segregação proporcionou aos neurocientistas uma poderosa abordagem farmacológica para analisar a função do SNC e tratar condições patológicas. Em segundo lugar, existe uma multiplicidade de receptores para cada neurotransmissor. Por exemplo, pelo menos 14 receptores diferentes de serotonina são codificados por diferentes genes. Esses receptores frequentemente também apresentam distribuições celulares diferenciais em todo o SNC, possibilitando, assim, o desenvolvimento de fármacos que podem ser direcionados seletivamente para determinados receptores e funções do SNC.

ORGANIZAÇÃO CELULAR DO CÉREBRO

Os sistemas neuronais no SNC podem ser divididos, em sua maioria, em duas grandes categorias: os sistemas **hierárquicos** e os sistemas neuronais **inespecíficos** ou **difusos**.

Sistemas hierárquicos

Os sistemas hierárquicos incluem todas as vias diretamente envolvidas na percepção sensorial e no controle motor. Em geral, essas vias são claramente delineadas, sendo compostas de grandes fibras mielinizadas, que frequentemente podem conduzir potenciais de ação em uma velocidade de mais de 50 m/s. A informação costuma ser fásica e ocorre em salvas de potenciais de ação. Nos sistemas sensoriais, a informação é processada de modo sequencial por integrações sucessivas em cada núcleo de relé em seu trajeto para o córtex. A ocorrência de uma lesão em qualquer ligação incapacita o sistema.

Dentro de cada núcleo e no córtex, existem dois tipos de células: os **neurônios de relé** ou **de projeção** e os **neurônios de circuito local** (Figura 21-5A). Os neurônios de projeção formam as vias de interconexão que transmitem sinais ao longo de grandes distâncias. Os corpos celulares desses neurônios são relativamente grandes e seus axônios podem se projetar por grandes distâncias, mas também emitem pequenos colaterais que fazem sinapse em interneurônios locais. Esses neurônios são excitatórios e suas influências sinápticas, que envolvem receptores ionotrópicos, são de duração muito curta. O transmissor excitatório liberado dessas células é, na maioria dos casos, o **glutamato**.

Os neurônios de circuito local são em geral menores que os neurônios de projeção, e seus axônios ramificam-se na proximidade imediata do corpo celular. Esses neurônios são, em sua maioria, inibitórios, e liberam **GABA** ou **glicina**. Fazem sinapse principalmente no corpo celular dos neurônios de projeção, mas também podem fazer sinapse nos dendritos dos neurônios de projeção, bem como entre si. Os dois tipos comuns de vias para esses

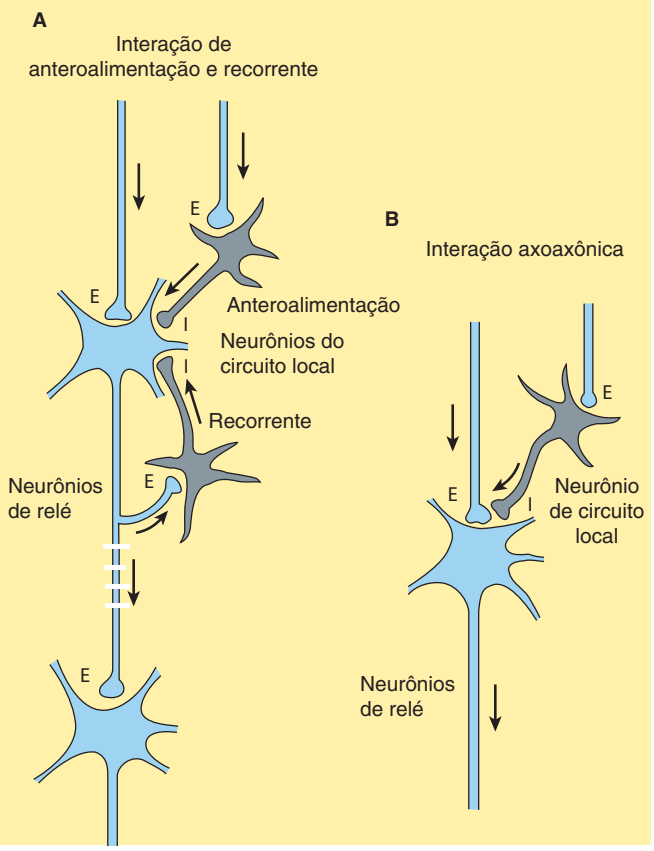


FIGURA 21-5 Vias hierárquicas no SNC. **A** mostra partes de três neurônios de relé excitatórios (em azul) e dois tipos de vias de interneurônios inibitórias locais, a via recorrente e a de anteroalimentação. Os neurônios inibitórios são mostrados em cinza. **B** mostra a via responsável pela inibição pré-sináptica axoaxônica, em que o axônio de um neurônio inibitório (em cinza) faz sinapse no terminal axônico pré-sináptico de uma fibra excitatória (em azul) para inibir a liberação de seu neurotransmissor.

neurônios (Figura 21-5A) incluem as vias de retroalimentação recorrentes e as vias de anteroalimentação. Uma classe especial de neurônios de circuito local na medula espinal forma sinapses axoaxônicas nos terminais dos axônios sensitivos (Figura 21-5B). Embora exista uma grande variedade de conexões sinápticas nos sistemas hierárquicos, o uso de um número limitado de transmissores por esses neurônios indica que qualquer manipulação farmacológica importante desse sistema terá um efeito profundo sobre a excitabilidade global do SNC. Por exemplo, o bloqueio seletivo dos receptores de $GABA_A$ com uma substância como a picrotoxina resulta em convulsões generalizadas. Por conseguinte, embora o mecanismo de ação da picrotoxina seja específico no bloqueio dos efeitos do GABA, o efeito funcional global parece ser bem inespecífico, visto que a inibição sináptica mediada pelo GABA é amplamente utilizada no cérebro.

Sistemas neuronais inespecíficos ou difusos

Os sistemas neuronais que contêm muitos dos outros neurotransmissores, incluindo as monoaminas e a acetilcolina, diferem de várias maneiras fundamentais dos sistemas hierárquicos. Esses neurotransmissores são produzidos apenas por um número limitado de neurônios, cujos corpos celulares estão localizados em pequenos núcleos distintos, frequentemente no

booksmedicos.org

tronco encefálico. Por exemplo, os corpos celulares noradrenérgicos são encontrados principalmente em um grupo compacto de células, denominado *locus ceruleus*, localizado na substância cinzenta central pontina caudal, e o seu número é apenas de aproximadamente 1.500 neurônios em cada lado do cérebro do rato. Entretanto, a partir desses núcleos limitados, esses neurônios projetam-se amplamente e de maneira difusa por todo cérebro e a medula espinal (Figura 21-6). Como os axônios desses neurônios de projeção difusa são finos e não mielinizados, a sua condução é muito lenta, de cerca de 0,5 m/s. Os axônios ramificam-se repetidamente e são muito divergentes. Ramificações do mesmo neurônio podem inervar várias partes funcionalmente diferente do SNC, fazendo sinapse em neurônios dentro dos sistemas hierárquicos e modulando-os. No neocórtex, essas fibras exibem uma organização tangencial e, portanto, podem influenciar grandes áreas do córtex. Além disso, os neurotransmissores utilizados por sistemas neuronais difusos, incluindo a norepinefrina, atuam, em sua maioria, predominantemente nos receptores metabotrópicos e, portanto, iniciam efeitos sinápticos de longa duração. Com base nessas observações, fica claro que os sistemas de monoaminas não podem transmitir tipos topograficamente específicos de informação; em vez disso, grandes áreas do SNC precisam ser afetadas simultaneamente e de maneira bastante uniforme. Por conseguinte, não é surpreendente que esses sistemas tenham sido implicados em funções globais, como iniciar o sono e despertar, assim como a atenção, o apetite e os estados emocionais.

NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

Tendo em vista que a seletividade dos fármacos baseia-se no fato de que diferentes vias utilizam transmissores diferentes, uma das principais metas dos neurocientistas foi identificar os neurotransmissores nas vias do SNC. Estabelecer uma

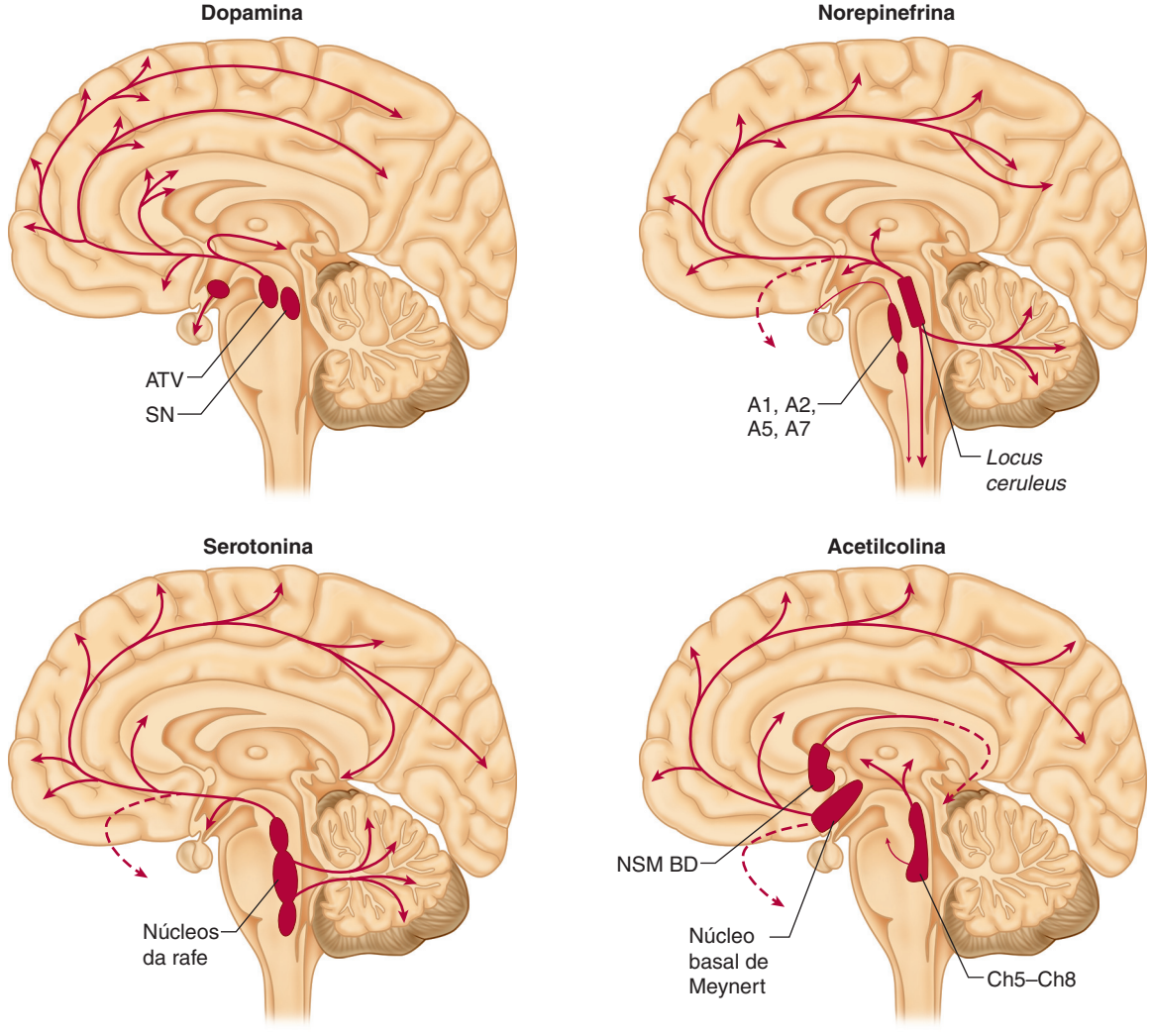


FIGURA 21-6 Vias difusas de neurotransmissores no SNC. Para cada uma das vias de neurotransmissores mostradas, os corpos celulares estão localizados em núcleos distintos no tronco encefálico ou prosencéfalo basal e projetam-se amplamente por todo SNC. Esses sistemas difusos modulam, em grande parte, a função das vias hierárquicas. Os neurônios serotoninérgicos, por exemplo, são encontrados nos núcleos da rafe da linha média no prosencéfalo e emitem projeções extraordinariamente divergentes para quase todas as regiões do SNC. Outras vias de neurotransmissores de projeção difusa incluem os sistemas de histamina e orexinas (não mostrados). ATV, área tegmentar ventral; SN, substância negra; A1-A7, núcleos adrenérgicos do tronco encefálico; NSM, núcleo septal medial; BD, banda diagonal de Broca; C5-C8, núlcleos colinérgicos do tronco encefálico.

booksmedicos.org

substância química como transmissor tem sido muito mais difícil para as sinapses centrais do que para as periféricas. Foram estabelecidos os seguintes critérios para a identificação dos transmissores.

1. Localização: um suposto transmissor deve residir no termino pré-sináptico da via de interesse.
2. Liberação: um suposto transmissor deve ser liberado de um neurônio em resposta à atividade neuronal e de maneira dependente de cálcio.
3. Mimetismo sináptico: a aplicação da substância pressuposta deve produzir uma resposta que reproduza a ação do transmissor liberado por estimulação nervosa, e a aplicação de um antagonista seletivo deve bloquear a resposta.

Utilizando os critérios anteriormente apresentados, inúmeras moléculas pequenas foram isoladas do cérebro, e os estudos utilizando uma variedade de abordagens sugerem que os agentes listados na Tabela 21-2 são neurotransmissores. Segue-se um breve resumo desses compostos.

Aminoácidos

Os aminoácidos de interesse primário para o farmacologista enquadram-se em duas categorias: o aminoácido acidífero glutamato e os aminoácidos neutros glicina e GABA. Todos esses compostos estão presentes em altas concentrações no SNC e são modificadores extremamente potentes da excitabilidade neuronal.

A. Glutamato

A transmissão sináptica excitatória é mediada pelo glutamato, que está presente em concentrações muito altas nas vesículas sinápticas excitatórias (cerca de 100 mM). O glutamato é liberado na fenda sináptica por exocitose dependente de Ca^{2+}. O glutamato liberado atua sobre os receptores pós-sinápticos de glutamato e é depurado por transportadores de glutamato presentes na glia circundante (Figura 21-7). Na glia, esse aminoácido é convertido em glutamina pela glutamina-sintetase, liberado da glia, captado pelo terminal nervoso e convertido de volta em glutamato pela enzima glutaminase. A alta concentração de glutamato nas vesículas sinápticas é alcançada pelo **transportador de glutamato vesicular** (**VGLUT**, de *vesicular glutamate transporter*).

Quase todos os neurônios testados são fortemente excitados pelo glutamato. Essa excitação é causada pela ativação dos receptores tanto ionotrópicos quanto metabotrópicos, que foram extensamente caracterizados por clonagem molecular. Os receptores ionotrópicos são divididos em três subtipos, com base na ação de agonistas seletivos: o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico (**AMPA**), o ácido caínico (**KA**) e o *N*-metil-D-aspartato (**NMDA**). Todos os receptores ionotrópicos são compostos por quatro subunidades. Os receptores de AMPA, encontrados em todos os neurônios, são heterotetrâmeros organizados a partir de quatro subunidades (GluA1 a GluA4). Os receptores de AMPA contêm, em sua maioria, a subunidade GluA2 e são permeáveis ao Na^+ e ao K^+, mas não ao Ca^{2+}. Alguns receptores de AMPA, que costumam ocorrer nos interneurônios inibitórios, carecem da subunidade GluA2 e também são permeáveis ao Ca^{2+}.

Os receptores de cainato não estão distribuídos de maneira tão uniforme quanto os receptores de AMPA, sendo expressos em altos níveis no hipocampo, no cerebelo e na medula espinal. São formados a partir de várias combinações de subunidades (GluK1-GluK5). Embora GluK4 e GluK5 sejam incapazes de formar canais por si só, a sua presença modifica a afinidade e a cinética do receptor. À semelhança dos receptores de AMPA, os receptores de cainato são permeáveis ao Na^+ e ao K^+ e, em algumas combinações de subunidades, também podem ser permeáveis ao Ca^{2+}.

Os receptores de NMDA são tão ubíquos quanto os de AMPA, sendo encontrados essencialmente em todos os neurônios do SNC. Todos os receptores de NMDA exigem a presença da subunidade GluN1. O canal também contém uma ou duas subunidades GluN2 (GluN2A-GluN2D). Diferentemente dos receptores de AMPA e de cainato, todos os receptores de NMDA são altamente permeáveis ao Ca^{2+}, bem como ao Na^+ e ao K^+. A função dos receptores de NMDA é controlada de várias maneiras intrigantes. Além da ligação ao glutamato, o canal também exige a ligação da glicina em um sítio separado. A função fisiológica da ligação da glicina não está bem esclarecida, visto que o sítio da glicina parece estar saturado em níveis ambientais normais de glicina. Outro aspecto importante é o fato de que enquanto a ativação dos receptores de AMPA e de cainato resulta em abertura do canal no potencial de repouso da membrana, a ativação do receptor de NMDA não tem esse efeito. Isso se deve ao bloqueio dependente de voltagem do poro de NMDA pelo Mg^{2+} extracelular. Apenas quando o neurônio é fortemente despolarizado, conforme observado com a ativação intensa da sinapse ou a ativação de sinapses vizinhas, é que o Mg^{2+} é expelido, e ocorre abertura do canal. Por conseguinte, existem duas exigências para a abertura do canal do receptor de NMDA: o glutamato deve ligar-se ao receptor, e a membrana precisa ser despolarizada. A elevação do Ca^{2+} intracelular que acompanha a abertura do canal resulta em aumento de longa duração da força sináptica, um processo designado como **potencialização de longo prazo** (**LTP**, de *long-term potentiation*). A alteração, que constitui um importante tipo de plasticidade sináptica, pode durar muitas horas ou até mesmo dias e, em geral, é aceita como um importante mecanismo celular subjacente à aprendizagem e à memória.

Os receptores de glutamato metabotrópicos são receptores acoplados à proteína G, atuando indiretamente sobre os canais iônicos por meio dessa proteína. Os receptores metabotrópicos (mGluR1 a mGluR8) são divididos em três grupos (I, II e III). Foram desenvolvidos vários agonistas e antagonistas que interagem seletivamente com os diferentes grupos. Em geral, os receptores do grupo I são de localização pós-sináptica e ativam a fosfolipase C, levando à liberação de Ca^{2+} intracelular mediada pelo trifosfato de inositol. Em contrapartida, os receptores do grupo II e do grupo III costumam estar localizados nos terminais nervosos pré-sinápticos e atuam como autorreceptores inibitórios. A ativação desses receptores provoca inibição dos canais de Ca^{2+}, resultando em inibição da liberação do transmissor. Esses receptores apenas são ativados quando a concentração de glutamato aumenta para níveis elevados durante a estimulação repetitiva da sinapse. A ativação desses receptores também causa inibição da adenililciclase e diminui a produção de AMPc.

B. GABA e glicina

Tanto o GABA quanto a glicina são neurotransmissores inibitórios, que costumam ser liberados dos interneurônios locais. Os interneurônios que liberam glicina estão restritos à medula

booksmedicos.org

TABELA 21-2 Resumo da farmacologia dos neurotransmissores no sistema nervoso central

Transmissor	Anatomia	Subtipos de receptores e agonistas preferidos	Antagonistas dos receptores	Mecanismos
Acetilcolina	Corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	Muscarínico (M_1): muscarina	Pirenzepina, atropina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+; ↑ em IP_3, DAG
		Muscarínico (M_2): muscarina, betanecol	Atropina, metoctramina	Inibitório: ↑ na condutância do K^+; ↓ no AMPc
	Sinapse do motoneurônio -célula de Renshaw	Nicotínico: nicotina	Di-hidro-β-eritroidina, α-bungarotoxina	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
Dopamina	Corpos celulares em todos os níveis; conexões curtas, médias e longas	D_1: di- hidrexidina	Fenotiazinas	Inibitório (?): ↑ no AMPc
		D_2: bromocriptina	Fenotiazinas, butirofenonas	Inibitório (pré-sináptico): ↓ Ca^{2+}; Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
GABA	Interneurônios supraespinais e espinais envolvidos na inibição pré e pós-sináptica	$GABA_A$: muscimol	Bicuculina, picrotoxina	Inibitório: ↑ na condutância do Cl^-
		$GABA_B$: baclofeno	2-OH saclofeno	Inibitório (pré-sináptico): ↓ condutância de Ca^{2+}; Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+
Glutamato	Neurônios de relé em todos os níveis e alguns interneurônios	*N*-metil-D-aspartato (NMDA): NMDA	2-amino-5-fosfonovalerato, dizocilpina	Excitatório: ↑ conductância de cátions, particularmente de Ca^{2+}
		AMPA: AMPA	NBQX	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
		Cainato: ácido caínico, ácido domoico	ACET	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
		Metabotrópico: ACPD, quisqualato	MCPG	Inibitório (pré-sináptico): ↓ condutância de Ca^{2+}, ↓ AMPc; Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
Glicina	Interneurônios espinais e alguns interneurônios do tronco encefálico	Taurina, β-alanina	Estricnina	Inibitório: ↑ na condutância do Cl^-
5-hidroxitriptamina (serotonina)	Corpos celulares no mesencéfalo e na ponte projetando-se para todos os níveis	$5\text{-}HT_{1A}$: eptapirona	Metergolina, espiperona	Inibitório: ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
		$5\text{-}HT_{2A}$: LSD	Cetanserina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		$5\text{-}HT_3$: 2-metil-5-HT	Ondansetrona	Excitatório: ↑ na condutância catiônica
		$5\text{-}HT_4$: cisaprida	Piboserode	Excitatório: ↓ na condutância do K^+
Norepinefrina	Corpos celulares na ponte e no tronco encefálico projetando-se para todos os níveis	α_1: fenilefrina	Prazosina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		α_2: clonidina	Ioimbina	Inibitório (pré-sináptico): ↓ condutância do Ca^{2+}; Inibitório: ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
		β_1: isoproterenol, dobutamina	Atenolol, practolol	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ no AMPc
		β_2: salbutamol	Butoxamina	Inibitório: pode envolver ↑ na bomba de sódio eletrogênica; ↑ no AMPc
Histamina	Células do hipotálamo ventral posterior	H_1: 2(*m*-fluorofenil)-histamina	Mepiramina	Excitatório: ↓ na condutância de K^+, ↑ em IP_3, DAG
		H_2: dimaprito	Ranitidina	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ no AMPc
		H_3: *R*-α-metil-histamina	Tioperamida	Autorreceptores inibitórios

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 21-2 Resumo da farmacologia dos neurotransmissores no sistema nervoso central (*Continuação*)

Transmissor	Anatomia	Subtipos de receptores e agonistas preferidos	Antagonistas dos receptores	Mecanismos
Peptídeos opioides	Corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	Mu: bendorfina	Naloxona	Inibitório (pré-sináptico): ↓ condutância de Ca^{2+}, ↓ AMPc
		Delta: encefalina	Naloxona	Inibitório (pós-sináptico): ↑ na condutância do K^+, ↓ no AMPc
		Capa: dinorfina, salvanorina A	Naloxona	Inibitório (pós-sináptico): ↑ condutância de K^+, ↓ no AMPc
Orexinas	Corpos celulares no hipotálamo; projetam-se amplamente	OX_1: orexina A OX_2: orexinas A e B	Suvorexanto Suvorexanto	Excitatório, coliberação de glutamato
Taquicininas	Neurônios sensitivos primários, corpos celulares em todos os níveis; conexões longas e curtas	NK1: substância P metiléster, aprepitanto	Aprepitanto	Excitatório: ↓ na condutância do K^+, ↑ em IP_3, DAG
		NK2: neurocinina A	Saredutanto	
		NK3: neurocinina B	Osanetanto	
Endocanabinoides	Ampla distribuição	CB1: anandamida, 2-araquidoniglicerol	Rimonabanto	Inibitório (pré-sináptico): condutância de ↓ Ca^{2+}, ↓ no AMPc

***Nota*:** Foram identificados muitos outros transmissores centrais (ver texto).

ACET,(S)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxi-5-feniltiofenona-3-il-metil)-5-metilpirimidina-2,4-diona;ACPD,*trans*-1-amino-ciclopentil-1,3-dicarboxilato;AMPA,DL-α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato; AMPc; monofosfato de adenosina cíclico; CQNX, 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; DAG, diacilclicerol; IP_3, trifosfato de inositol; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; MCPG, a-metil-4-carboxifenilglicina; NBQX, 2,3-di-hidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo(*f*)quinoxalina.

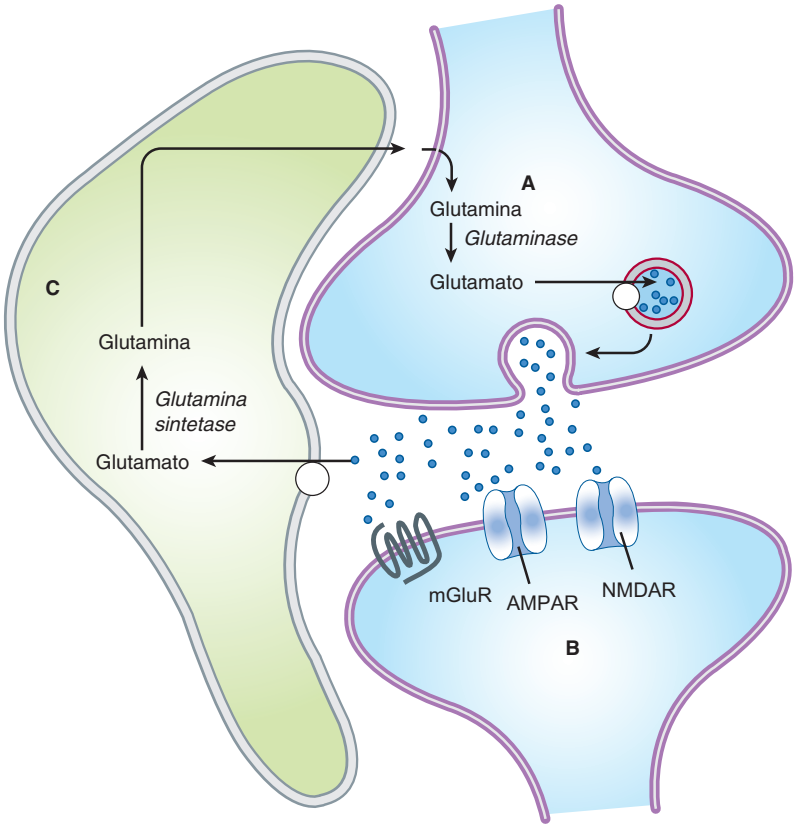


FIGURA 21-7 Diagrama esquemático de uma sinapse de glutamato. A glutamina é importada no neurônio glutamatérgico (**A**) e convertida em glutamato pela glutaminase. Em seguida, o glutamato é concentrado em vesículas pelo transportador de glutamato vesicular. Com a sua liberação na sinapse, o glutamato pode interagir com os canais dos receptores ionotrópicos de AMPA e NMDA (AMPAR, NMDAR) e com receptores metabotrópicos (mGluR) nas células pós-sináptica (**B**). A transmissão sináptica é interrompida pelo transporte ativo do glutamato para uma célula glial adjacente (**C**) por um transportador de glutamato. É convertido em glutamina pela glutamina sintetase e transportado de volta ao terminal axônico glutamatérgico.

booksmedicos.org

espinal e ao tronco encefálico, ao passo que os interneurônios que liberam GABA estão presentes em todo o SNC, incluindo a medula espinal. É interessante observar que alguns interneurônios da medula espinal podem liberar tanto GABA como glicina. Os receptores de glicina são estruturas pentaméricas seletivamente permeáveis ao Cl^-. A estricnina, que é um potente convulsivante na medula espinal e tem sido usada em alguns raticidas, bloqueia seletivamente os receptores de glicina.

Os receptores de GABA são divididos em dois tipos principais: $GABA_A$ e $GABA_B$. Os PIPS em muitas áreas do cérebro apresentam um componente rápido e outro lento. O componente rápido é mediado pelos receptores de $GABA_A$, e o componente lento, pelos receptores de $GABA_B$. A diferença na cinética provém de diferenças no acoplamento dos receptores aos canais iônicos. Os receptores de $GABA_A$ são ionotrópicos e, à semelhança dos receptores de glicina, são estruturas pentaméricas seletivamente permeáveis ao Cl^-. Esses receptores são seletivamente inibidos pela picrotoxina e pela bicuculina, ambas as quais provocam convulsões generalizadas. Foram clonadas inúmeras subunidades dos receptores de $GABA_A$, e isso explica a grande diversidade na farmacologia dos receptores de $GABA_A$, tornando-os alvos essenciais para agentes clinicamente úteis (ver Capítulo 22). Os receptores de $GABA_B$ são receptores metabotrópicos seletivamente ativados pelo baclofeno, um fármaco antiespástico. Esses receptores são acoplados às proteínas G que, dependendo de sua localização celular, inibem os canais de Ca^{2+} ou ativam os canais de K^+. O componente $GABA_B$ do PIPS é decorrente de um aumento seletivo na condutância do K^+. Esse PIPS é de longa duração e lento, visto que o acoplamento da ativação do receptor com a abertura do canal de K^+ é indireto e tardio.Os receptores de $GABA_B$ estão localizados na região perissináptica e, portanto, exigem o transbordamento do GABA da fenda sináptica. Os receptores de $GABA_B$ também estão presentes nos terminais axônicos de muitas sinapses excitatórias e inibitórias. Nesse caso, o GABA transborda nesses receptores de $GABA_B$ pré-sinápticos, inibindo a liberação do transmissor pela inibição dos canais de Ca^{2+}. Além de seu acoplamento aos canais iônicos, os receptores de $GABA_B$ também inibem a adenililciclase e reduzem a geração de AMPc.

Acetilcolina

A acetilcolina foi o primeiro composto a ser identificado farmacologicamente como transmissor no SNC. Eccles mostrou, no início da década de 1950, que a excitação das células de Renshaw da medula espinal por colaterais axônicos recorrentes de neurônios motores espinais era bloqueada por antagonistas nicotínicos. Além disso, as células de Renshaw mostraram-se extremamente sensíveis aos agonistas nicotínicos. Em primeiro lugar, o sucesso inicial na identificação de um transmissor para uma sinapse central foi seguido de decepção, visto que continuou sendo a única sinapse central cujo transmissor era conhecido até o final da década de 1960, quando surgiram dados comparáveis para o GABA e a glicina. Em segundo lugar, a sinapse do colateral axônico motor continua sendo um dos exemplos mais bem documentados de uma sinapse nicotínica colinérgica do SNC dos mamíferos, apesar da distribuição bastante disseminada dos receptores nicotínicos, conforme estabelecido por estudos de hibridização *in situ*.

As respostas do SNC à acetilcolina são mediadas, em sua maior parte, por uma grande família de receptores muscarínicos acoplados à proteína G. Em alguns locais, a acetilcolina provoca inibição lenta do neurônio ao ativar o subtipo M_2 do receptor, que abre os canais de potássio. Uma ação muscarínica muito mais disseminada em resposta à acetilcolina consiste em excitação lenta que, em alguns casos, é mediada por receptores M_1. Esses efeitos muscarínicos são muito mais lentos do que os efeitos nicotínicos sobre as células de Renshaw ou do que o efeito dos aminoácidos. Além disso, essa excitação muscarínica M_1 é incomum, visto que a acetilcolina a produz ao *diminuir* a permeabilidade da membrana ao potássio, isto é, o oposto da ação convencional do transmissor.

Oito núcleos principais de neurônios de acetilcolina no SNC foram caracterizados com projeções difusas. Incluem neurônios no neoestriado, no núcleo septal medial e na formação reticular, que parecem desempenhar um importante papel nas funções cognitivas, particularmente na memória. Foi relatada a associação da demência pré-senil do tipo Alzheimer a uma perda profunda de neurônios colinérgicos. Entretanto, a especificidade dessa perda tem sido questionada, visto que os níveis de outros supostos transmissores, como a somatostatina, também estão diminuídos.

Monoaminas

As monoaminas incluem as catecolaminas (dopamina e norepinefrina) e a 5-hidroxitriptamina. O neurotransmissor diamínico, a histamina, possui várias semelhanaças com essas monoaminas. Embora esses compostos estejam presentes em quantidades muito pequenas no SNC, podem ser localizados com o uso de métodos histoquímicos extremamente sensíveis. Essas vias constituem o local de ação de muitos fármacos; por exemplo, os estimulantes do SNC, como a cocaína e a anfetamina, parecem atuar principalmente nas sinapses de catecolaminas. A cocaína bloqueia a recaptação de dopamina e de norepinefrina, ao passo que as anfetaminas fazem os terminais pré-sinápticos liberarem esses transmissores.

A. Dopamina

As principais vias que contêm dopamina são a projeção que liga a substância negra ao neoestriado e a projeção que liga a região tegmentar ventral às estruturas límbicas, particularmente o córtex límbico. A ação terapêutica da levodopa, um fármaco antiparkinsoniano, está associada à primeira área (ver Capítulo 28), ao mesmo tempo em que se acredita que a ação terapêutica dos fármacos antipsicóticos esteja associada à segunda (ver Capítulo 29). Além disso, os neurônios que contêm dopamina no hipotálamo ventral desempenham um importante papel na regulação da função hipofisária. Foram identificados cinco receptores de dopamina, que são divididos em duas categorias: semelhantes a D_1 (D_1 e D_5) e semelhantes a D_2 (D_2, D_3, D_4). Todos os receptores de dopamina são metabotrópicos. Em geral, a dopamina exerce uma ação inibitória lenta sobre os neurônios do SNC. Essa ação foi mais bem caracterizada nos neurônios da substância negra que contêm dopamina, nos quais a ativação do receptor D_2 abre os canais de potássio pela proteína de acoplamento G_i.

B. Norepinefrina

Os neurônios noradrenérgicos estão localizados, em sua maioria, no *locus ceruleus* ou na área tegmentar lateral da formação reticular. Embora exista uma diferença considerável na densidade das fibras que inervam vários locais, a maioria das regiões do SNC recebe um impulso noradrenérgico difuso. Todos os subtipos de receptores noradrenérgicos são metabotrópicos. Quando

booksmedicos.org

aplicada a neurônios, a norepinefrina tem a capacidade de hiperpolarizá-los, aumentando a condutância do potássio. Esse efeito é mediado pelos receptores α_2 e tem sido caracterizado de modo mais pormenorizado nos neurônios do *locus ceruleus*. Em muitas regiões do SNC, a norepinefrina na verdade aumenta os impulsos excitatórios por mecanismos tanto indiretos como diretos. O mecanismo indireto envolve uma desinibição, isto é, os neurônios inibitórios de circuito local são inibidos. O mecanismo direto envolve o bloqueio da condutância do potássio que retarda a descarga neuronal. Dependendo do tipo de neurônio, esse efeito é mediado por receptores α_1 ou β. A facilitação da transmissão sináptica excitatória está de acordo com muitos dos processos comportamentais que se acredita envolvam vias noradrenérgicas, como a atenção e o despertar.

C. 5-hidroxitriptamina

As vias da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) originam-se, em sua maioria, de neurônios nos núcleos da rafe da linha média da ponte e da parte superior do tronco encefálico. A 5-HT está contida em fibras não mielinizadas que inervam difusamente a maioria das regiões do SNC, porém a densidade da inervação varia. A 5-HT atua em mais de uma dúzia de subtipos do receptor. Com a exceção do receptor 5-HT_3, todos são metabotrópicos. O receptor 5-HT_3 ionotrópico exerce uma ação excitatória rápida em um número muito limitado de locais no SNC. Na maior parte das áreas do SNC, a 5-HT exerce uma forte ação inibitória. Essa ação é mediada pelos receptores 5-HT_{1A} e está associada à hiperpolarização da membrana causada por um aumento da condutância do potássio. Foi constatado que os receptores 5-HT_{1A} e os receptores de $GABA_B$ ativam a mesma população de canais de potássio. Alguns tipos de células são excitados lentamente pela 5-HT, devido a seu bloqueio dos canais de potássio por meio dos receptores 5-HT_2 ou 5-HT_4. Podem ocorrer ações tanto excitatórias como inibitórias no mesmo neurônio. A 5-HT foi implicada na regulação de praticamente todas as funções cerebrais, incluindo percepção, humor, ansiedade, dor, sono, apetite, temperatura, controle neuroendócrino e agressão. Tendo em vista os amplos papéis desempenhados pela 5-HT na função do SNC e a rica diversidade molecular de seus receptores, não é surpreendente que muitos agentes terapêuticos sejam direcionados para o sistema 5-HT (ver Capítulos 16, 29, 30 e 32).

D. Histamina

No SNC, a histamina é exclusivamente produzida por neurônios no núcleo tuberomamilar (TMN) no hipotálamo posterior. Esses neurônios projetam-se amplamente por todo o encéfalo e a medula espinal, onde modulam o estado de alerta, a atenção, o comportamento de alimentação e a memória (ver Capítulo 16). Existem quatro receptores de histamina (H_1 a H_4), todos os quais são metabotrópicos. Os anti-histamínicos de ação central são geralmente usados pelas suas propriedades sedativas e o antagonismo dos receptores H_1 constitui um efeito colateral comum de muitos fármacos, incluindo alguns antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos.

Neuropeptídeos

Foram descobertos inúmeros peptídeos do SNC que produzem efeitos notáveis tanto no comportamento animal como na atividade de neurônios isolados. Em muitos casos, os hormônios peptídicos descobertos na periferia (ver Capítulo 17) também atuam como neurotransmissores no SNC. Como esses peptídeos foram, em sua maioria, inicialmente designados com base nas suas ações periféricas, os nomes frequentemente não estão relacionados com sua função no SNC. As vias de muitos dos peptídeos foram mapeadas com técnicas imuno-histoquímicas e incluem peptídeos opioides (p. ex., encefalinas, endorfinas), neurotensina, substância P, somatostatina, colecistocinina, polipeptídeo intestinal vasoativo, neuropeptídeo Y e hormônio liberador da tireotrofina.

Diferentemente dos neurotransmissores clássicos citados anteriormente, que estão acondicionados em pequenas vesículas sinápticas, os neuropeptídeos geralmente são acondicionados em grandes vesículas nucleares densas. À semelhança do sistema nervoso autônomo periférico, os peptídeos frequentemente coexistem com um transmissor não peptídico convencional no mesmo neurônio, porém a liberação dos neuropeptídeos e das pequenas moléculas neurotransmissoras pode ser regulado de modo independente. Os neuropeptídeos liberados podem atuar localmente ou podem difundir-se a grandes distâncias e ligar-se a receptores distintos. Os receptores de neuropeptídeos são, em sua maioria, metabotrópicos e, à semelhança dos receptores de monoaminas, desempenham principalmente funções moduladoras no sistema nervoso. Os neuropeptídeos foram implicados em uma ampla variedade de funções do SNC, incluindo reprodução, comportamentos sociais, apetite, estado de alerta, dor, recompensa, aprendizagem e memória. Por conseguinte, os neuropeptídeos e seus receptores constituem alvos ativos dos esforços envidados na descoberta de novos fármacos.

Um bom exemplo das abordagens utilizadas para definir a função desses peptídeos no SNC provém de estudos sobre a substância P e sua associação a fibras sensitivas. A substância P está contida e é liberada de pequenos neurônios sensitivos primários não mielinizados da medula espinal e do tronco encefálico e provoca um PEPS lento nos neurônios-alvo. Sabe-se que essas fibras sensitivas transmitem estímulos nocivos, e, portanto, é surpreendente que — embora os antagonistas dos receptores da substância P possam modificar as respostas a determinados tipos de dor — não bloqueiem a resposta. O glutamato, que é liberado com a substância P a partir dessas sinapses, presumivelmente desempenha uma importante função na transmissão dos estímulos de dor. Certamente, a substância P está envolvida em muitas outras funções, visto que é encontrada em muitas áreas do SNC que não estão relacionadas com as vias da dor.

Orexinas

As orexinas são neurotransmissores peptídicos produzidos em neurônios no hipotálamo lateral e posterior que, à semelhança dos sistemas monoaminérgicos, projetam-se amplamente por todo o SNC. As orexinas também são denominadas hipocretinas, devido à sua descoberta quase simultânea por dois laboratórios independentes. À semelhança da maioria dos neuropeptídeos, a orexina é liberada a partir de grandes vesículas nucleares densas e liga-se a dois receptores acoplados à proteína G, OX_1 e OX_2. Os neurônios de orexina também liberam glutamato e, portanto, são excitatórios. O sistema orexinérgico, à semelhança do sistema monoaminérgico, projeta-se amplamente por todo o SNC para influenciar a fisiologia e o comportamento. Em particular, os neurônios de orexina exibem padrões de

booksmedicos.org

disparo associados ao estado de vigília e projetam-se e ativam neurônios de monoamina e acetilcolina envolvidos no ciclo de sono-vigília (ver também Capítulo 22). Os animais que carecem de orexina ou de seus receptores apresentam narcolepsia e ruptura dos padrões de sono-vigília. Além de promover o estado de vigília, o sistema orexinérgico está envolvido na homeostasia energética, no comportamento alimentar, na função autônoma e na recompensa.

Outras substâncias de sinalização

A. Endocanabinoides

O principal ingrediente psicoativo na maconha, o Δ^9-tetra-hidrocanabinol (Δ^9-THC), afeta o cérebro principalmente pela ativação de um receptor canabinoide específico, o CB_1. Os receptores CB_1 são expressos em altos níveis em muitas regiões do cérebro e estão principalmente localizados nos terminais pré-sinápticos. Vários lipídeos cerebrais endógenos, incluindo a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), foram identificados como ligantes de CB_1. Esses ligantes não são armazenados, como no caso dos neurotransmissores clássicos, porém são rapidamente sintetizados pelos neurônios em resposta à despolarização e ao consequente influxo de cálcio. A ativação dos receptores metabotrópicos (p. ex., por acetilcolina e glutamato) também pode ativar a formação de 2-AG. Em contraposição aos neurotransmissores clássicos, os canabinoides endógenos podem atuar como mensageiros sinápticos retrógrados: são liberados de neurônios pós-sinápticos e seguem um percurso de volta através das sinapses, ativando os receptores CB_1 nos neurônios pré-sinápticos e suprimindo a liberação de transmissor. Essa supressão pode ser transitória ou de longa duração, dependendo do padrão de atividade. Os canabinoides podem afetar a memória, a cognição e a percepção da dor por esse mecanismo.

B. Óxido nítrico

O SNC contém uma quantidade substancial de óxido nítrico sintase (NOS, de *nitric oxide synthase*) em certas classes de neurônios. Essa NOS neuronal é uma enzima ativada por cálcio-calmodulina, e a ativação dos receptores de NMDA, que aumenta o cálcio intracelular, resulta na geração de óxido nítrico. Embora não se tenha claramente estabelecido uma função fisiológica para o óxido nítrico no músculo liso vascular, seu papel na transmissão sináptica e na plasticidade sináptica continua controverso. O óxido nítrico difunde-se livremente através das membranas e, portanto, foi sugerido como um mensageiro retrógrado, embora essa hipótese não tenha sido demonstrada de modo conclusivo. Talvez o caso mais notável de um papel do óxido nítrico na sinalização neuronal do SNC seja a depressão em longo prazo da transmissão sináptica no cerebelo.

C. Purinas

Os receptores para purinas, particularmente adenosina, ATP, UTP e UDP, são encontrados em todo o corpo, incluindo o SNC. Altas concentrações de ATP são encontradas e liberadas de vesículas sinápticas catecolinérgicas, e o ATP pode ser convertido extracelularmente em adenosina por nucleotidases. A adenosina no SNC atua em receptores A_1 metabotrópicos. Os receptores A_1 pré-sinápticos inibem os canais de cálcio e a liberação dos transmissores de aminoácidos e monoaminas. O ATP liberado simultaneamente com outros neurotransmissores pode ligar-se a duas classes de receptores. A família P2X de receptores de ATP compreende canais catiônicos não seletivos regulados por ligantes, ao passo que a família P2Y é metabotrópica. As funções fisiológicas do ATP coliberado ainda não estão bem definidas, porém os estudos farmacológicos sugerem que esses receptores estão envolvidos na memória, no estado de vigília e no apetite, podendo desempenhar papéis em múltiplos transtornos neuropsiquiátricos.

REFERÊNCIAS

Basbaum AI et al: Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139:267.

Berger M, Gray JA, Roth BL: The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med 2009;60:355.

Castillo PE et al: Endocannabinoid signaling and synaptic function. Neuron 2012;76:70.

Catterall WA: Voltage-gated calcium channels. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011;3:a003947.

Catterall WA: Voltage-gated sodium channels at 60: Structure, function and pathophysiology. J Physiol 2012;590:2577.

Daneman R: The blood-brain barrier in health and disease. Ann Neurol 2012;72:648.

Gotter AL et al: International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. Pharmacol Rev 2012;64:389.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer, 2001.

Jan LY, Jan YN: Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signalling. J Physiol 2012;590:2591.

Lewis RJ et al: Conus venom peptide pharmacology. Pharmacol Rev 2012; 64:259.

Khakh BS, North RA: Neuromodulation by extracellular ATP and P2X receptors in the CNS. Neuron 2012;76:51.

Mody I, Pearce RA: Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. Trends Neurosci 2004;27:569.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neurosceince*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2009.

Nicoll RA, Roche KW: Long-term potentiation: peeling the onion. Neuropharmacology 2013;74:18.

Südhof TC, Rizo J: Synaptic vesicle exocytosis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011;3:a005637.

Traynelis SF et al: Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. Pharmacol Rev 2010;62:405.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

22

Fármacos sedativos-hipnóticos*

Anthony J. Trevor, PhD

ESTUDO DE CASO

Durante seu exame físico anual, uma professora de ensino médio de 53 anos queixa-se de dificuldade em iniciar o sono, acordando várias vezes durante a noite após ter adormecido. Esses episódios ocorrem quase todas as noites e estão interferindo em seu trabalho como professora. Tentou vários remédios de venda livre para dormir, porém foram de pouca ajuda e ela teve efeitos de "ressaca" no dia seguinte. A saúde em geral está boa, a paciente não tem sobrepeso e não usa fármacos vendidos sob prescrição. Ela bebe uma xícara de café descafeinado pela manhã; entretanto, toma até seis latas de refrigerante de cola *diet* por dia. Bebe uma taça de vinho ao jantar, porém não gosta de bebidas destiladas mais fortes. Que outros aspectos da história dessa paciente deveriam ser conhecidos? Que medidas terapêuticas são apropriadas para esse caso? Que fármaco ou fármacos (se houver) devem ser prescritos?

A inclusão de um fármaco na classe dos sedativos-hipnóticos indica que ele tem a capacidade de produzir sedação (com alívio concomitante da ansiedade) ou de incentivar o sono. Devido à considerável variação química observada nesse grupo de fármacos, essa classificação baseia-se mais nos usos clínicos do que em semelhanças na estrutura química. Os estados de ansiedade e os distúrbios do sono representam problemas comuns, e os agentes sedativos-hipnóticos são fármacos amplamente prescritos em todo o mundo.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

Para ser efetivo, um fármaco **sedativo** (ansiolítico) deve reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante. O grau de depressão do sistema nervoso central (SNC) produzido por um sedativo deve ser o mínimo compatível com sua eficácia terapêutica. Um fármaco **hipnótico** deve produzir sonolência e estimular o início e a manutenção de um estado de sono. Os efeitos hipnóticos envolvem uma depressão mais pronunciada do SNC do que a sedação, o que pode ser obtido com muitos fármacos pertencentes a essa classe, simplesmente pelo aumento da dose. A depressão da função do SNC, graduada e dependente da dose, constitui uma característica da maioria dos fármacos sedativos-hipnóticos. Entretanto, cada fármaco difere na relação entre a dose e o grau de depressão do SNC. A Figura 22-1 fornece dois exemplos dessa relação de dose-resposta. A inclinação linear para o fármaco A é típica de muitos dos agentes sedativos-hipnóticos mais antigos, incluindo os barbitúricos e os álcoois. No caso dessas substâncias, um aumento da dose acima do necessário para produzir hipnose pode levar a um estado de anestesia geral. Em doses ainda mais altas, esses sedativos-hipnóticos podem deprimir os centros respiratório e vasomotor no bulbo, levando ao coma e à morte. Os desvios de uma relação de dose-resposta linear, conforme ilustrado para o fármaco B, exigem incrementos proporcionalmente maiores da dose para obter uma depressão do SNC mais profunda do que a hipnose. Esse parece ser o caso dos benzodiazepínicos e de alguns hipnóticos mais recentes que apresentam um mecanismo de ação semelhante.

CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

Os **benzodiazepínicos** são agentes sedativos-hipnóticos amplamente utilizados. Todas as estruturas apresentadas na Figura 22-2 consistem em 1,4-benzodiazepínicos, e a maioria contém um grupo carboxamida na estrutura em anel heterocíclica de sete membros. É necessário um substituinte na posição 7, como um halogênico ou grupo nitro, para a atividade sedativo-hipnótica. As estruturas do triazolam ou do alprazolam incluem a adição de um anel triazólico na posição 1,2.

*Em memória de Walter (Skip) Way, MD, agradecemos por suas contribuições neste capítulo em edições anteriores.

booksmedicos.org

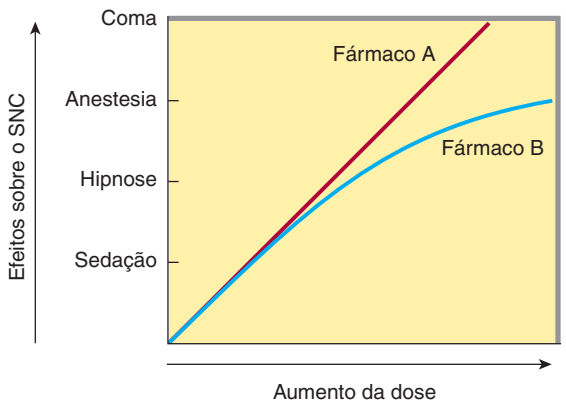


FIGURA 22-1 Curvas de dose-resposta para dois sedativos-hipnóticos hipotéticos.

A Figura 22-3 mostra as estruturas químicas de alguns sedativos-hipnóticos mais antigos e de uso menos comum, incluindo vários **barbitúricos**. A glutetimida e o meprobamato possuem uma estrutura química distinta, porém são praticamente equivalentes aos barbitúricos nos seus efeitos farmacológicos. Raramente são usados. A classe dos sedativos-hipnóticos também inclui compostos de estrutura química mais simples, incluindo o **etanol** (ver Capítulo 23) e o **hidrato de cloral**.

Mais recentemente, foram introduzidos diversos fármacos com novas estruturas químicas para uso em distúrbios do sono. O **zolpidem**, uma imidazopiridina, a **zaleplona**, uma pirazolopirimidina, e a **eszopiclona**, uma ciclopirrolona (Figura 22-4), apesar de não terem qualquer relação estrutural com os benzodiazepínicos, compartilham um mecanismo de ação semelhante, conforme descrito adiante. A eszopiclona é o enantiômero (*S*) da zopiclona, um fármaco hipnótico que está disponível

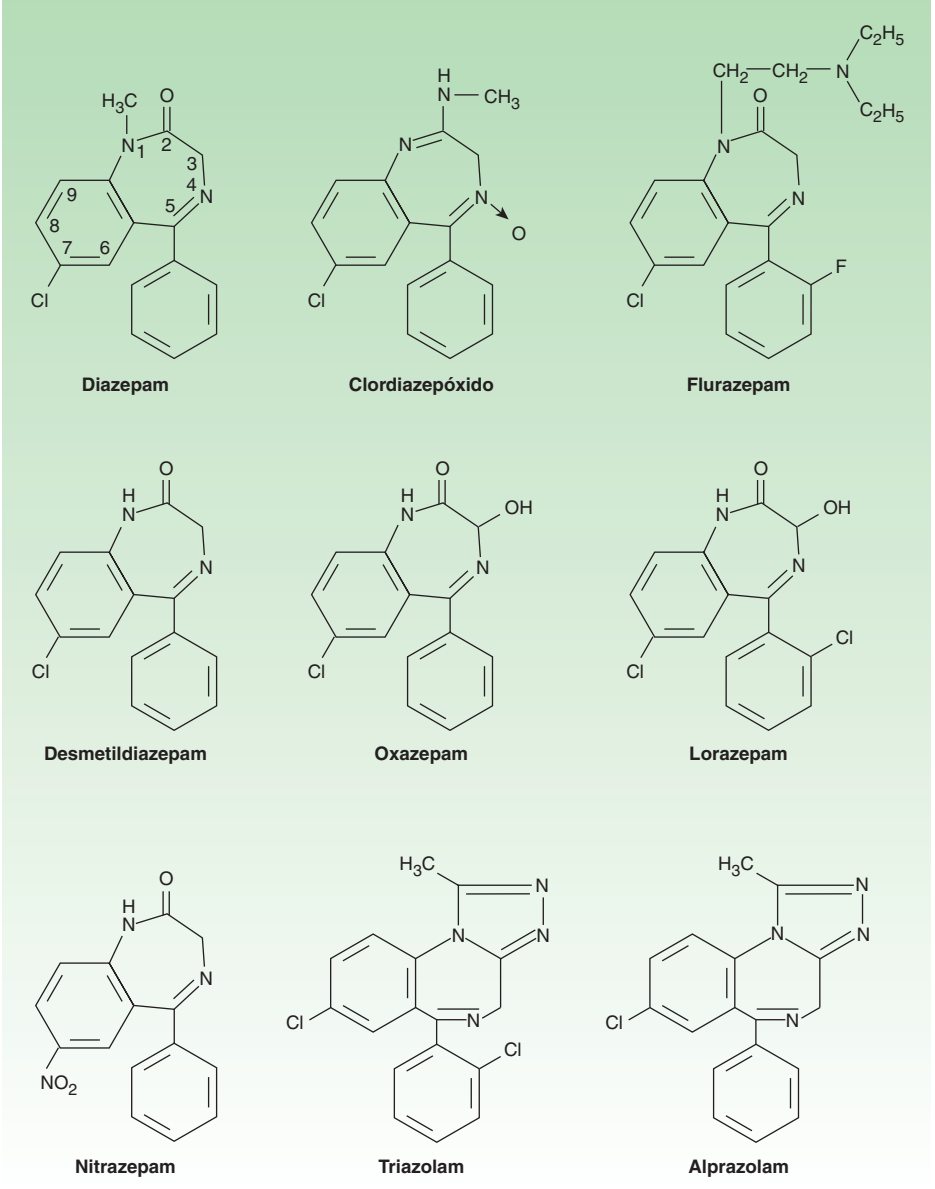


FIGURA 22-2 Estruturas químicas de alguns benzodiazepínicos.

booksmedicos.org

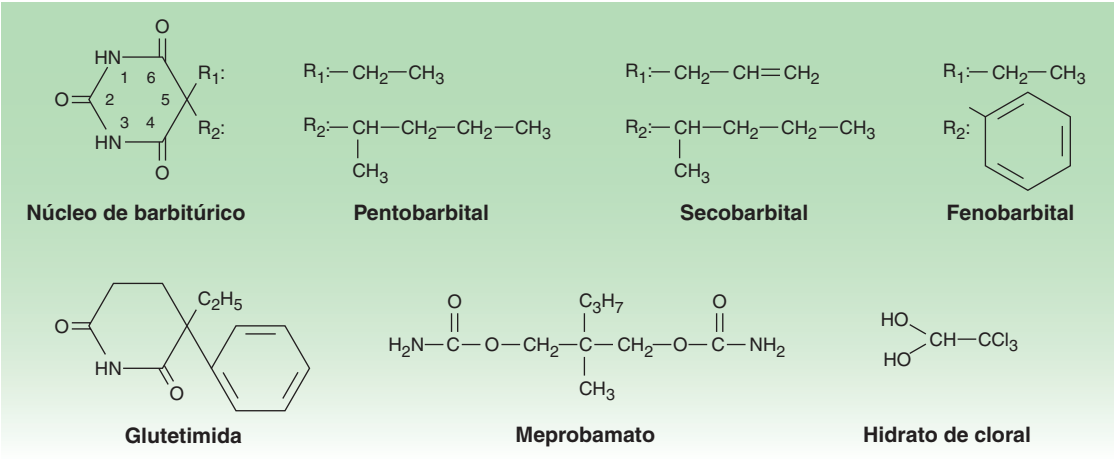


FIGURA 22-3 Estruturas químicas de alguns barbitúricos e outros sedativos-hipnóticos.

fora dos Estados Unidos desde 1989. A **ramelteona** e a **tasimelteona**, que são agonistas do receptor de melatonina, são fármacos hipnóticos mais recentes (ver Quadro "Ramelteona e tasimelteona"). A **buspirona** é um agente ansiolítico de início lento, cujas ações são muito diferentes daquelas dos agentes sedativos-hipnóticos convencionais (ver Quadro "Buspirona").

Outras classes de fármacos que exercem efeitos sedativos incluem os antipsicóticos (ver Capítulo 29) e muitos agentes antidepressivos (ver Capítulo 30). Na atualidade, esses últimos são amplamente usados no tratamento dos transtornos de ansiedade crônica. Certos agentes anti-histamínicos, incluindo a hidroxizina e a prometazina (ver Capítulo 16), também são sedativos. Além disso, esses agentes costumam exercer efeitos pronunciados sobre o sistema nervoso autônomo periférico. Outros anti-histamínicos com efeitos hipnóticos estão disponíveis na forma de soníferos de venda livre.

Farmacocinética

A. Absorção e distribuição

As taxas de absorção oral dos sedativos-hipnóticos diferem, dependendo de vários fatores, incluindo lipofilicidade. Por exemplo, a absorção do triazolam é extremamente rápida, ao passo que a do diazepam e do metabólito ativo do clorazepato é mais rápida que a de outros benzodiazepínicos de uso comum. O clorazepato, um profármaco, é convertido em sua forma ativa, o desmetildiazepam (nordiazepam), por hidrólise ácida no estômago. Os barbitúricos e outros sedativos-hipnóticos mais antigos, bem como os hipnóticos mais recentes (eszopiclona, zaleplona, zolpidem), são, em sua maioria, absorvidos rapidamente no sangue após administração oral.

A lipossolubilidade desempenha uma importante função na determinação da taxa de penetração de determinado sedativo-hipnótico no SNC. Essa propriedade é responsável pelo rápido início dos efeitos do triazolam, do tiopental (ver Capítulo 25) e dos hipnóticos mais recentes.

Todos os sedativos-hipnóticos atravessam a barreira placentária durante a gravidez. Se forem administrados durante o período pré-parto, podem contribuir para a depressão das funções vitais do recém-nascido. Os agentes sedativos-hipnóticos também são detectáveis no leite materno e podem exercer efeitos depressores no lactente amamentado pela mãe.

B. Biotransformação

A transformação metabólica em metabólitos mais hidrossolúveis é necessária para a depuração dos sedativos-hipnóticos do corpo. Os sistemas enzimáticos microssômicos de metabolismo dos fármacos no fígado são de suma importância nesse aspecto, de modo que a meia-vida de eliminação desses fármacos depende principalmente da taxa de sua transformação metabólica.

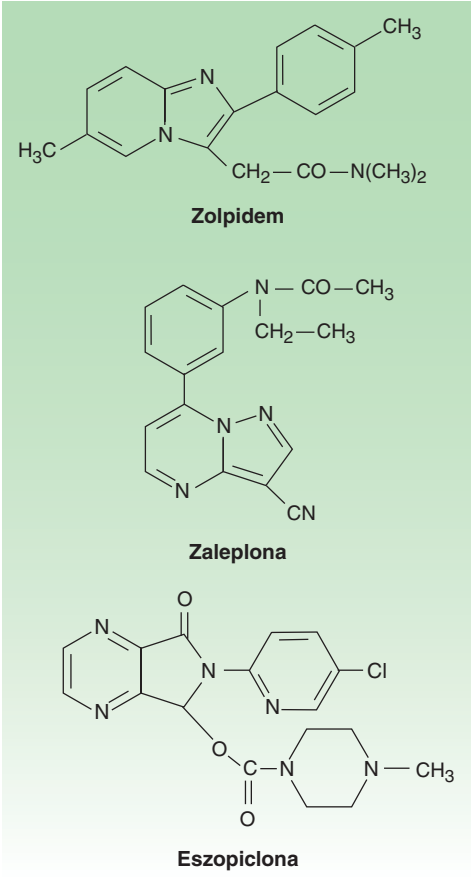


FIGURA 22-4 Estruturas químicas dos hipnóticos mais recentes.

booksmedicos.org

Ramelteona e tasimelteona

Acredita-se que os receptores de melatonina estejam envolvidos na manutenção dos ritmos circadianos subjacentes ao ciclo de sono-vigília (ver Capítulo 16). A ramelteona, um novo agente hipnótico especificamente prescrito para pacientes que têm dificuldade de dormir, é um agonista dos receptores de melatonina MT_1 e MT_2, localizados nos núcleos supraquiasmáticos do cérebro. A tasimelteona é semelhante e foi aprovada para o distúrbio de sono-vigília sem padrão de 24 horas. Esses fármacos não têm nenhum efeito direto sobre a neurotransmissão GABAérgica no SNC. Em estudos de polissonografia de pacientes com insônia crônica, a ramelteona reduziu a latência do sono persistente sem qualquer efeito sobre a arquitetura do sono e sem insônia de rebote nem sintomas significativos de abstinência. O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral e sofre extenso metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo com meia-vida mais longa (2-5 h) do que o fármaco original. A isoforma CYP1A2 do citocromo P450 é principalmente responsável pelo metabolismo da ramelteona, porém a isoforma CYP2C9 também está envolvida. O fármaco não deve ser administrado em associação com inibidores da CYP1A2 (p. ex., ciprofloxacino, fluvoxamina, tacrina, zileutona) ou da CYP2C9 (p. ex., fluconazol). O uso concomitante com o antidepressivo fluvoxamina aumenta a concentração plasmática máxima da ramelteona em mais de 50 vezes.

A ramelteona deve ser usada com cautela em pacientes com disfunção hepática. O indutor de CYP, a rifampicina, reduz acentuadamente os níveis plasmáticos da ramelteona e seu metabólito ativo. Os efeitos adversos da ramelteona consistem em tontura, sonolência, fadiga e alterações endócrinas.

Buspirona

A buspirona possui efeitos ansiolíticos seletivos, e suas características farmacológicas diferem daquelas dos outros fármacos descritos neste capítulo. A buspirona alivia a ansiedade sem causar efeitos sedativos, hipnóticos ou eufóricos pronunciados. Ao contrário dos benzodiazepínicos, o fármaco não tem propriedades anticonvulsivantes ou miorrelaxantes. A buspirona não interage diretamente com os sistemas GABAérgicos. O fármaco pode exercer seus efeitos ansiolíticos ao atuar como agonista parcial nos receptores $5\text{-}HT_{1A}$ cerebrais; todavia, possui também afinidade pelos receptores dopamínicos D_2 cerebrais. Os pacientes tratados com buspirona não apresentam ansiedade de rebote, nem sinais de abstinência com a interrupção abrupta do fármaco. A buspirona não é efetiva no bloqueio da síndrome de abstinência aguda resultante da suspensão abrupta do uso de benzodiazepínicos ou de outros agentes sedativos-hipnóticos. O fármaco tem tendência mínima ao abuso. Em acentuado contraste com os benzodiazepínicos, os efeitos ansiolíticos da buspirona podem levar 3 a 4 semanas para se estabelecerem, tornando o fármaco inapropriado para o tratamento dos estados de ansiedade aguda. O fármaco é usado nos estados de ansiedade generalizada, porém é menos efetivo nos transtornos de pânico.

A buspirona é rapidamente absorvida por via oral, porém sofre extenso metabolismo de primeira passagem por reações de hidroxilação e desalquilação, com formação de vários metabólitos ativos. O principal metabólito é a 1-(2-pirimidil)-piperazina (1-PP), que exerce ações bloqueadoras dos receptores α_2-adrenérgicos e que penetra no SNC, onde alcança níveis mais elevados do que o fármaco original. Não se sabe qual a função (se houver) desempenhada pela 1-PP nas ações centrais da buspirona. A meia-vida de eliminação da buspirona é de 2 a 4 horas, e a presença de disfunção hepática pode diminuir a sua depuração. A rifampicina, um indutor do citocromo P450, diminui a meia-vida da buspirona, ao passo que os inibidores da CYP3A4 (p. ex., eritromicina, cetoconazol, suco de pomelo [toranja ou *grapefruit*], nefazodona) podem aumentar acentuadamente os níveis plasmáticos do fármaco.

A buspirona provoca menos comprometimento psicomotor do que os benzodiazepínicos e não afeta a capacidade de dirigir veículos. O fármaco não potencializa os efeitos dos agentes sedativos-hipnóticos convencionais, do etanol ou dos antidepressivos tricíclicos, e os pacientes idosos não parecem ser mais sensíveis às suas ações. Podem ocorrer dor torácica inespecífica, taquicardia, palpitações, tontura, nervosismo, zumbido, desconforto gastrintestinal e parestesias, bem como constrição pupilar dependente da dose. A pressão arterial pode ser significativamente elevada em pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase (MAO). A buspirona é um fármaco de categoria B para gravidez de acordo com a FDA.

1. Benzodiazepínicos – O metabolismo hepático é responsável pela depuração de todos os benzodiazepínicos. Os padrões e as taxas de metabolismo dependem de cada fármaco em particular. A maioria dos benzodiazepínicos sofre oxidação microssômica (reações de fase I), incluindo *N*-desalquilação e hidroxilação alifática catalisada por isozimas do citocromo P450, especialmente a CYP3A4. Subsequentemente, os metabólitos são conjugados (reações de fase II) para formar glicuronídeos, que são excretados na urina. Todavia, muitos metabólitos de fase I dos benzodiazepínicos são farmacologicamente ativos, alguns com meias-vidas longas (Figura 22-5). Por exemplo, o desmetildiazepam, cuja meia-vida de eliminação é de mais de 40 horas, é um metabólito ativo do clordiazepóxido, do diazepam, do prazepam e do clorazepato. O alprazolam e o triazolam sofrem α-hidroxilação, e os metabólitos resultantes parecem exercer efeitos farmacológicos de curta duração, visto que são conjugados com rapidez para formar glicuronídeos inativos. A meia-vida de eliminação do triazolam (2 a 3 horas) favorece seu uso como hipnótico, e não como agente sedativo.

A formação de metabólitos ativos tem complicado os estudos da farmacocinética dos benzodiazepínicos nos seres humanos, visto que a meia-vida de eliminação do fármaco original pode ter pouca relação com a sequência temporal dos efeitos farmacológicos. Os benzodiazepínicos cujo fármaco original ou cujos metabólitos ativos apresentam meias-vidas longas têm mais tendência a causar efeitos cumulativos com a administração de múltiplas doses. Os efeitos cumulativos e residuais, como a sonolência excessiva, parecem constituir um problema menor com certos fármacos, como o estazolam, o oxazepam e o lorazepam, que apresentam meias-vidas relativamente curtas e que são metabolizados de forma direta a glicuronídeos inativos. A Tabela 22-1 fornece algumas propriedades farmacocinéticas de benzodiazepínicos

booksmedicos.org

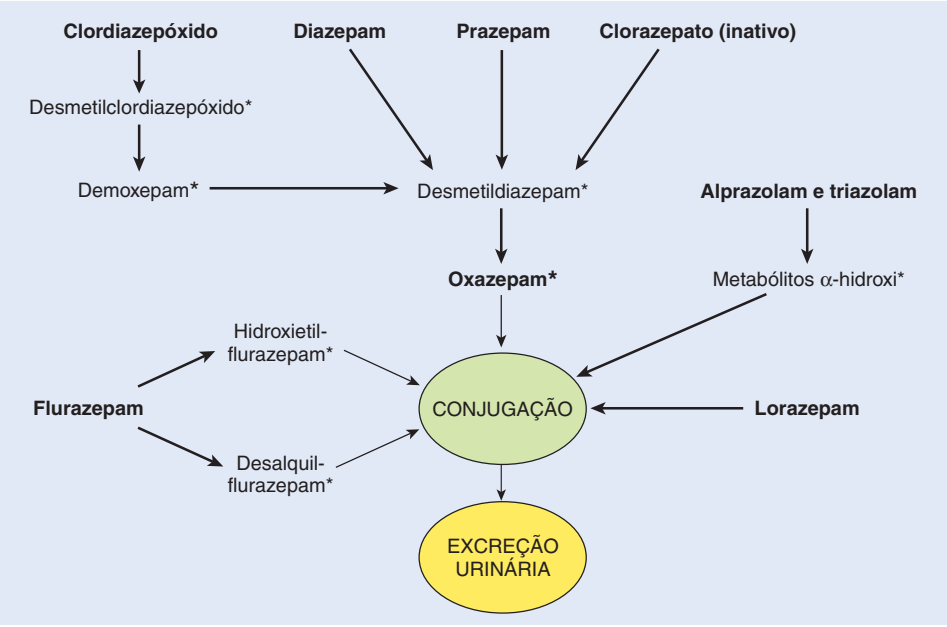


FIGURA 22-5 Biotransformação dos benzodiazepínicos. Em **negrito**, fármacos disponíveis para uso clínico em vários países; *, metabólito ativo.

selecionados e de hipnóticos mais recentes. O metabolismo de vários benzodiazepínicos de uso comum, incluindo o diazepam, o midazolam e o triazolam, é afetado por inibidores e indutores das isozimas P450 hepáticas (ver Capítulo 4).

2. Barbitúricos – Com exceção do fenobarbital, apenas uma quantidade insignificante dos barbitúricos é excretada em sua forma inalterada. As principais vias metabólicas envolvem a oxidação por enzimas hepáticas, formando álcoois, ácidos e cetonas, que aparecem na urina sob a forma de conjugados glicuronídeos. Nos seres humanos, a taxa global de metabolismo hepático depende de cada fármaco em particular, porém costuma ser lenta (com exceção dos tiobarbitúricos). As meias-vidas de eliminação do secobarbital e do pentobarbital variam de 18 a 48 horas em diferentes indivíduos. A meia-vida de eliminação do fenobarbital nos seres humanos é de 4 a 5 dias. A administração de múltiplas doses desses fármacos pode levar a efeitos cumulativos.

3. Hipnóticos mais recentes – Após a administração oral da formulação padrão, o zolpidem alcança níveis plasmáticos máximos em 1 a 3 horas (Tabela 22-1). Dispõe-se também de formulações do zolpidem em aerossol sublingual e oral. O zolpidem é rapidamente metabolizado a metabólitos inativos por meio de oxidação e hidroxilação pela CYP3A4 hepática. A meia-vida de eliminação do fármaco é maior nas mulheres e aumenta significativamente no idoso. Uma formulação de liberação prolongada bifásica estende os níveis plasmáticos do fármaco em aproximadamente 2 horas. A zaleplona é metabolizada a metabólitos

TABELA 22-1 Propriedades farmacocinéticas de alguns benzodiazepínicos e hipnóticos mais recentes em seres humanos

Fármaco	$T_{máx}$[1] (horas)	$t_{½}$[2] (horas)	Comentários
Alprazolam	1-2	12-15	Absorção oral rápida
Clordiazepóxido	2-4	15-40	Metabólitos ativos; biodisponibilidade errática com injeção IM
Clorazepato	1-2 (nordiazepam)	50-100	Profármaco; hidrolisado à forma ativa no estômago
Diazepam	1-2	20-80	Metabólitos ativos; biodisponibilidade errática com injeção IM
Eszoplicona	1	6	Metabólitos ativos de menor importância
Flurazepam	1-2	40-100	Metabólitos ativos com meias-vidas longas
Lorazepam	1-6	10-20	Nenhum metabólito ativo
Oxazepam	2-4	10-20	Nenhum metabólito ativo
Temazepam	2-3	10-40	Absorção oral lenta
Triazolam	1	2-3	Início rápido; duração de ação curta
Zaleplona	< 1	1-2	Metabolizada via aldeído-desidrogenase
Zolpidem	1-3	1,5-3,5	Nenhum metabólito ativo

[1]Tempo para alcançar o nível sanguíneo máximo.

[2] Inclui meias-vidas dos principais metabólitos.

booksmedicos.org

inativos, principalmente pela aldeído-oxidase hepática e, em parte, pela isoforma CYP3A4 do citocromo P450. Deve-se reduzir a dose em pacientes com comprometimento hepático, bem como nos indivíduos idosos. A cimetidina, que inibe tanto a aldeído desidrogenase como a CYP3A4, aumenta acentuadamente o nível plasmático máximo da zaleplona. A eszopiclona é metabolizada pelo citocromo P450 hepático (particularmente CYP3A4), formando o derivado *N*-óxido inativo e a desmetil-eszopiclona fracamente ativa. A meia-vida de eliminação da eszopiclona é prolongada no idoso e na presença de inibidores da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol). Os indutores da CYP3A4 (p. ex., rifampicina) aumentam o metabolismo hepático da eszopiclona.

C. Excreção

Os metabólitos hidrossolúveis dos sedativos-hipnóticos, que são formados, em sua maior parte, pela conjugação de metabólitos de fase II, são excretados principalmente pelo rim. Na maioria dos casos, as alterações da função renal não exercem efeito pronunciado sobre a eliminação dos fármacos originais. O fenobarbital é excretado até certo grau (20 a 30% nos seres humanos) de modo inalterado na urina, e a sua taxa de eliminação pode ser significativamente aumentada pela alcalinização da urina. Isso se deve, em parte, a um aumento da ionização em pH alcalino, visto que o fenobarbital é um ácido fraco, com pK_a de 7,4.

D. Fatores que afetam a biodisposição

A biodisposição dos agentes sedativos-hipnóticos pode ser influenciada por diversos fatores, particularmente alterações da função hepática em decorrência de doença ou aumentos ou reduções induzidas por fármacos na atividade das enzimas microssômicas (ver Capítulo 4).

Em pacientes muito idosos e naqueles com doença hepática grave, a meia-vida de eliminação desses fármacos com frequência está aumentada de modo significativo. Nesses casos, a administração de múltiplas doses normais desses sedativos-hipnóticos pode resultar em efeitos excessivos sobre o SNC.

A atividade das enzimas microssômicas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos pode estar aumentada em pacientes expostos por longo período a certos sedativos-hipnóticos mais antigos (indução enzimática; ver Capítulo 4). Os barbitúricos (particularmente o fenobarbital) e o meprobamato têm mais tendência a causar esse efeito, podendo resultar em aumento de seu próprio metabolismo hepático, bem como no de outros fármacos. O aumento da biotransformação de outros agentes farmacológicos em consequência da indução enzimática por barbitúricos constitui um mecanismo potencial subjacente às interações medicamentosas (ver Capítulo 66). Por outro lado, os benzodiazepínicos e os hipnóticos mais recentes não alteram a atividade das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos com uso contínuo.

Farmacodinâmica dos benzodiazepínicos, barbitúricos e hipnóticos mais recentes

A. Farmacologia molecular do receptor de $GABA_A$

Os benzodiazepínicos, os barbitúricos, o zolpidem, a zaleplona, a eszopiclona e muitos outros fármacos ligam-se a componentes moleculares do receptor $GABA_A$ presente nas membranas neuronais do SNC. Esse receptor, que atua como canal iônico de cloreto, é ativado pelo neurotransmissor inibitório GABA (ver Capítulo 21).

O receptor $GABA_A$ possui uma estrutura pentamérica organizada a partir de cinco subunidades (apresentando, cada uma delas, quatro domínios que atravessam a membrana) selecionadas a partir de múltiplas classes polipeptídicas (α, β, γ, δ, ε, π, ρ, etc). Foram caracterizadas múltiplas subunidades de várias dessas classes, por exemplo, seis diferentes α, quatro β e três γ. A Figura 22-6 apresenta um modelo do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto.

Uma isoforma importante do receptor $GABA_A$, que é encontrada em muitas regiões do cérebro, consiste em duas subunidades α1, duas subunidades β2 e uma subunidade γ2. Nessa isoforma, os dois sítios de ligação do GABA estão localizados entre as subunidades α1 e β2 adjacentes, e a bolsa de ligação para os benzodiazepínicos (o **sítio de BZ** do receptor de $GABA_A$) situa-se entre uma subunidade α1 e a subunidade γ2. Todavia, os receptores $GABA_A$ em diferentes áreas do SNC consistem em várias combinações das subunidades essenciais, e os benzodiazepínicos ligam-se a muitos desses receptores, incluindo isoformas que contêm subunidades α2, α3 e α5. Os barbitúricos ligam-se também a múltiplas isoformas do receptor de $GABA_A$, porém em sítios diferentes daqueles com os quais os benzodiazepínicos interagem. Ao contrário dos benzodiazepínicos, o zolpidem, a zaleplona e a eszopiclona ligam-se mais seletivamente, visto que esses fármacos só interagem com isoformas do receptor de $GABA_A$

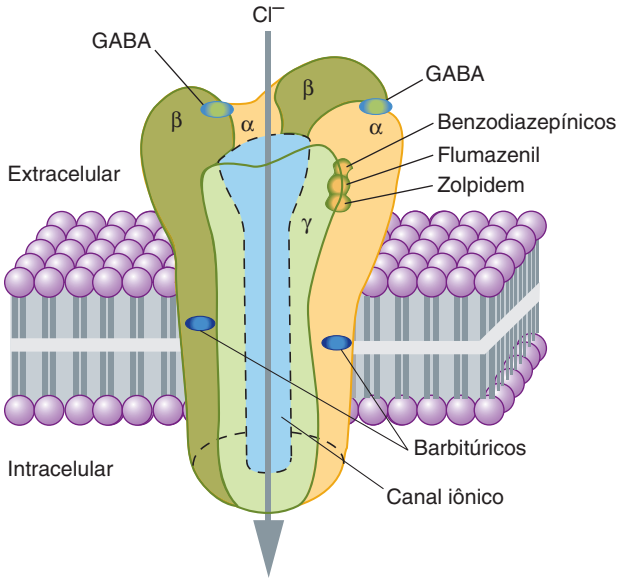


FIGURA 22-6 Modelo do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto. O complexo, que é uma glicoproteína heteroligomérica, consiste em cinco ou mais subunidades que atravessam a membrana. Múltiplas formas das subunidades α, β e γ estão dispostas em diferentes combinações pentaméricas, de modo que os receptores de $GABA_A$ exibem heterogeneidade molecular. O GABA parece interagir em dois sítios entre as subunidades α e β, deflagrando a abertura dos canais de cloreto, com consequente hiperpolarização da membrana. A ligação dos benzodiazepínicos e dos fármacos hipnóticos mais recentes, como o zolpidem, ocorre em um único local, entre as subunidades α e γ, facilitando o processo de abertura dos canais iônicos de cloreto. O antagonista dos benzodiazepínicos, o flumazenil, também se liga a esse sítio e pode reverter os efeitos hipnóticos do zolpidem. Observe que esses sítios de ligação são distintos daqueles dos barbitúricos. (Ver também texto e Quadro "A versatilidade do complexo do canal de cloreto-receptor de GABA".)

booksmedicos.org

que contêm subunidades α1. A heterogeneidade dos receptores de $GABA_A$ pode constituir a base molecular para as ações farmacológicas variadas dos benzodiazepínicos e de fármacos relacionados (ver Quadro "Heterogeneidade dos receptores de GABA e seletividade farmacológica").

Em contrapartida com o GABA, os benzodiazepínicos e outros sedativos-hipnóticos exibem baixa afinidade pelos receptores de $GABA_B$, que são ativados pelo fármaco espasmolítico, o baclofeno (ver Capítulos 21 e 27).

B. Neurofarmacologia

O GABA (ácido γ-aminobutírico) é um importante neurotransmissor inibitório do SNC (ver Capítulo 21). Estudos eletrofisiológicos mostraram que os benzodiazepínicos potencializam a inibição GABAérgica em todos os níveis do neuroeixo, incluindo a medula espinal, o hipotálamo, o hipocampo, a substância negra, o córtex cerebelar e o córtex cerebral. Os benzodiazepínicos parecem aumentar a eficiência da inibição sináptica GABAérgica. Eles não substituem o GABA, mas parecem potencializar seus efeitos de modo alostérico, sem ativar diretamente os receptores de $GABA_A$ ou abrir os canais de cloreto associados. O aumento da condutância dos íons cloreto, induzido pela interação dos benzodiazepínicos com o GABA, assume a forma de um aumento da *frequência* de eventos de abertura dos canais.

Heterogeneidade dos receptores de GABA e seletividade farmacológica

Estudos envolvendo roedores submetidos a engenharia genética ("nocaute") demonstraram que as ações farmacológicas específicas produzidas pelos benzodiazepínicos e por outros fármacos que modulam as ações do GABA são influenciadas pela composição das subunidades organizadas para formar o receptor de $GABA_A$. Os benzodiazepínicos interagem principalmente com os receptores de $GABA_A$ do cérebro, em que as subunidades α (isoformas, 1, 2, 3 e 5) apresentam um resíduo de histidina conservado no domínio N-terminal. As cepas de camundongos nos quais foi introduzida uma mutação puntiforme que converte a histidina em arginina na subunidade α1 exibem resistência aos efeitos tanto sedativos como amnésicos dos benzodiazepínicos, ao passo que os efeitos ansiolíticos e miorrelaxantes são, em grande parte, preservados. Esses animais também não respondem às ações hipnóticas do zolpidem e da zaleplona, fármacos que se ligam seletivamente a receptores de $GABA_A$ contendo subunidades α1. Por outro lado, os camundongos com mutações seletivas de histidina-arginina nas subunidades α2 ou α3 dos receptores de $GABA_A$ exibem resistência seletiva aos efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos. Com base nesse tipo de estudo, foi sugerido que as subunidades α1 dos receptores de $GABA_A$ medeiam a sedação, a amnésia e os efeitos atáxicos dos benzodiazepínicos, já as subunidades α2 e α3 estão envolvidas nas suas ações ansiolíticas e miorrelaxantes. Outros estudos de mutações levaram à sugestão da participação de um subtipo α5 em, pelo menos, parte do comprometimento da memória causado pelos benzodiazepínicos. É preciso ressaltar que esses estudos, que envolvem manipulações genéticas do receptor de $GABA_A$, utilizam modelos de roedores para as ações ansiolíticas e amnésicas de fármacos.

Os barbitúricos também facilitam as ações do GABA em múltiplos locais do SNC; todavia, diferentemente dos benzodiazepínicos, parecem aumentar a *duração* de abertura dos canais de cloreto regulados pelo GABA. Em altas concentrações, os barbitúricos também podem ser GABAmiméticos, ativando diretamente os canais de cloreto. Esses efeitos envolvem um ou mais sítios de ligação distintos dos sítios de ligação dos benzodiazepínicos. Os barbitúricos são menos seletivos do que os benzodiazepínicos nas suas ações, visto que também deprimem as ações do neurotransmissor excitatório, o ácido glutâmico, por meio de sua ligação ao receptor de AMPA. Os barbitúricos também exercem efeitos sobre as membranas não sinápticas, paralelamente a seus efeitos sobre a neurotransmissão do GABA e do glutamato. Essa multiplicidade de locais de ação dos barbitúricos pode constituir a base de sua capacidade de induzir anestesia cirúrgica completa (ver Capítulo 25) e de seus efeitos depressores centrais mais pronunciados (que resultam em sua baixa margem de segurança), em comparação com os benzodiazepínicos e os hipnóticos mais recentes.

C. Ligantes dos sítios de ligação dos benzodiazepínicos

Os componentes da macromolécula do receptor de $GABA_A$-canal iônico de cloreto que atuam como sítios de ligação dos benzodiazepínicos exibem heterogeneidade (ver Quadro "A versatilidade do complexo do canal de cloreto-receptor de GABA"). Foram relatados três tipos de interações ligante-receptor de benzodiazepínicos. (1) Os **agonistas** facilitam as ações do GABA, e isso ocorre em múltiplos sítios de ligação de BZ no caso dos benzodiazepínicos. Conforme assinalado anteriormente, os não benzodiazepínicos zolpidem, zaleplona e eszopiclona são agonistas seletivos nos sítios de BZ que contêm uma subunidade α1. Foram propostos ligantes agonistas endógenos para os sítios de ligação de BZ, visto que foram isoladas substâncias químicas semelhantes aos benzodiazepínicos do tecido cerebral de animais que nunca foram expostos a esses fármacos. Moléculas não benzodiazepínicas que possuem afinidade pelos sítios de BZ no receptor de $GABA_A$ também foram detectadas no cérebro humano. (2) Os **antagonistas** são exemplificados pelo derivado benzodiazepínico sintético, o **flumazenil**, que bloqueia as ações dos benzodiazepínicos, da eszopiclona, da zaleplona e do zolpidem, mas não antagoniza as ações dos barbitúricos, do meprobamato ou do etanol. Certos neuropeptídeos endógenos também são capazes de bloquear a interação dos benzodiazepínicos com os sítios de ligação de BZ. (3) Os **agonistas inversos** atuam como moduladores alostéricos negativos da função do receptor de GABA (ver Capítulo 1). Sua interação com sítios de BZ no receptor $GABA_A$ pode produzir ansiedade e convulsões, uma ação que foi demonstrada para vários compostos, particularmente as β-carbolinas, como a *n*-butil-β-carbolina-3-carboxilato (β-CCB). Além de suas ações diretas, essas moléculas podem bloquear os efeitos dos benzodiazepínicos.

A importância fisiológica dos moduladores endógenos das funções do GABA no SNC ainda não foi esclarecida. Até o momento, não foi estabelecido que os supostos ligantes endógenos dos sítios de ligação de BZ desempenham algum papel no controle dos estados de ansiedade, padrões de sono ou qualquer outra expressão comportamental característica da função do SNC.

D. Efeitos em nível orgânico

1. Sedação – Os benzodiazepínicos, os barbitúricos e a maioria dos fármacos sedativos-hipnóticos mais antigos exercem efeitos

booksmedicos.org

A versatilidade do complexo do canal de cloreto-receptor de GABA

O complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal de cloreto constitui um dos mecanismos responsivos a fármacos de maior versatilidade do corpo. Além dos benzodiazepínicos, dos barbitúricos e dos hipnóticos mais recentes (p. ex., zolpidem), muitos outros fármacos com efeitos sobre o SNC podem modificar a função desse importante receptor ionotrópico. Incluem o álcool e certos anestésicos intravenosos (etomidato, propofol), além do tiopental. Por exemplo, o etomidato e o propofol (ver Capítulo 25) parecem atuar seletivamente nos receptores $GABA_A$ que contêm subunidades $\alpha 2$ e $\alpha 3$, e estas últimas foram sugeridas como as mais importantes em relação às ações hipnóticas e miorrelaxantes desses agentes anestésicos. Acredita-se que a alfaxalona, um esteroide anestésico, interaja com os receptores de $GABA_A$, e esses receptores também podem constituir alvos para algumas das ações dos anestésicos voláteis (p. ex., halotano). Em sua maioria, esses fármacos facilitam ou simulam a ação do GABA. Entretanto, não foi constatado que todos esses fármacos atuem exclusivamente por esse mecanismo. Outros fármacos usados no tratamento de distúrbios convulsivos influenciam indiretamente a atividade do complexo macromolecular do receptor de $GABA_A$-canal de cloreto pela inibição do metabolismo do GABA (p. ex., vigabatrina) ou recaptação do transmissor (p. ex., tiagabina). Os agentes excitatórios do SNC que atuam sobre o canal de cloreto incluem a picrotoxina e a bicuculina. Esses agentes convulsivantes bloqueiam diretamente o canal (picrotoxina) ou interferem na ligação do GABA (bicuculina).

calmantes, com redução concomitante da ansiedade em doses relativamente baixas. Todavia, na maioria dos casos, as ações ansiolíticas dos sedativos-hipnóticos são acompanhadas de alguns efeitos depressores sobre as funções psicomotoras e cognitivas. Em modelos de animais de laboratório, os benzodiazepínicos e os fármacos sedativos-hipnóticos mais antigos são capazes de desinibir o comportamento suprimido por punição. Essa desinibição tem sido considerada equivalente aos efeitos ansiolíticos dos sedativos-hipnóticos e não constitui uma característica de todos os fármacos que exercem efeitos sedativos, como os antidepressivos tricíclicos e os anti-histamínicos. Entretanto, a desinibição de comportamento previamente suprimido pode estar mais relacionada com os efeitos de desinibição comportamental dos sedativos-hipnóticos, incluindo euforia, comprometimento do discernimento e perda do autocontrole, que podem ocorrer com doses na faixa daquelas usadas para o tratamento da ansiedade. Os benzodiazepínicos também exercem efeitos amnésicos anterógrados dependentes da dose (incapacidade de lembrar eventos que ocorrem durante a duração da ação do fármaco).

2. Hipnose – Por definição, todos os sedativos-hipnóticos induzem o sono quando administrados em doses altas o suficiente. Os efeitos dos sedativos-hipnóticos sobre os estágios do sono dependem de diversos fatores, incluindo o fármaco específico, a dose e a frequência de sua administração. Os efeitos gerais dos benzodiazepínicos e dos sedativos-hipnóticos mais antigos sobre os padrões do sono normal são os seguintes: (1) a latência até o início do sono é reduzida (tempo até adormecer); (2) a duração do estágio 2 do sono NREM (movimento ocular não rápido) aumenta; (3) a duração do sono REM (movimento ocular rápido) diminui; e (4) a duração do sono de ondas lentas NREM do estágio 4 é reduzida. Todos os hipnóticos mais recentes diminuem a latência até o sono persistente. O zolpidem diminui o sono REM, porém exerce efeito mínimo sobre o sono de ondas lentas. A zaleplona diminui a latência até o início do sono, com pouco efeito sobre a duração total do sono, o sono NREM ou o sono REM. A eszopiclona aumenta o tempo total de sono, principalmente por meio de aumento do estágio 2 do sono NREM, e, em doses baixas, tem pouco efeito sobre os padrões do sono. Na dose mais alta recomendada, a eszopiclona diminui o sono REM.

O início mais rápido do sono e o prolongamento do estágio 2 representam, presumivelmente, efeitos úteis do ponto de vista clínico. Entretanto, o significado dos efeitos dos fármacos sedativos-hipnóticos sobre o sono REM e o sono de ondas lentas ainda não foi esclarecido. A interrupção deliberada do sono REM provoca ansiedade e irritabilidade, seguidas de aumento de rebote do sono REM no final do experimento. Pode-se detectar um padrão semelhante de "rebote do sono REM" após a interrupção abrupta do tratamento com sedativos-hipnóticos mais antigos, particularmente quando fármacos com curta duração de ação (p. ex., triazolam) são usados em altas doses. Quanto ao zolpidem e aos outros hipnóticos mais recentes, existem poucas evidências de rebote do sono REM quando são interrompidos após o uso das doses recomendadas. Todavia, ocorre insônia de rebote com o zolpidem e a zaleplona se esses fármacos forem administrados em doses mais altas. Apesar de possíveis reduções do sono de ondas lentas, não há qualquer relato de distúrbio na secreção dos hormônios hipofisários ou suprarrenais quando barbitúricos ou benzodiazepínicos são usados como hipnóticos. A administração de sedativos-hipnóticos por mais de 1 a 2 semanas resulta em alguma tolerância a seus efeitos sobre os padrões de sono.

3. Anestesia – Conforme ilustrado na Figura 22-1, alguns sedativos-hipnóticos, quando administrados em altas doses, deprimem o SNC até o ponto conhecido como estágio III de anestesia geral (ver Capítulo 25). Entretanto, a conveniência de determinado fármaco como adjuvante da anestesia depende principalmente das propriedades físico-químicas que determinam a velocidade de seu início e a duração dos efeitos. Entre os barbitúricos, o tiopental e o metoexital são muito lipossolúveis, penetrando rapidamente no tecido cerebral após administração intravenosa, uma característica que favorece seu uso para indução da anestesia. A rápida redistribuição tecidual (mas não a rápida eliminação) responde pela curta duração de ação desses fármacos, o que constitui uma característica útil na recuperação da anestesia.

Os benzodiazepínicos – incluindo o diazepam, o lorazepam e o midazolam – são usados por via intravenosa na anestesia (ver Capítulo 25), frequentemente em associação com outros agentes. Não é surpreendente verificar que os benzodiazepínicos, quando administrados em altas doses como adjuvantes de anestésicos gerais, podem contribuir para uma depressão respiratória pós-anestésica persistente. É provável que isso esteja relacionado com suas meias-vidas relativamente longas e com a formação de metabólitos ativos. Entretanto, essas ações depressoras dos benzodiazepínicos são geralmente reversíveis com flumazenil.

4. Efeitos anticonvulsivantes – Os sedativos-hipnóticos são, em sua maioria, capazes de inibir o desenvolvimento e a propagação da atividade elétrica epileptiforme no SNC. Existe alguma

booksmedicos.org

seletividade, visto que alguns membros do grupo podem exercer efeitos anticonvulsivantes, sem causar acentuada depressão do SNC (embora possa haver comprometimento da função psicomotora). Vários benzodiazepínicos – incluindo o clonazepam, o nitrazepam, o lorazepam e o diazepam – são seletivos o suficiente para serem clinicamente úteis no tratamento das convulsões (ver Capítulo 24). Entre os barbitúricos, o fenobarbital e o metarbital (convertido em fenobarbital no corpo) mostram-se efetivos no tratamento das crises tônico-clônicas generalizadas, embora não sejam os fármacos de primeira escolha. O zolpidem, a zaleplona e a eszopiclona carecem de atividade anticonvulsivante, presumivelmente devido à sua ligação mais seletiva a isoformas do receptor de $GABA_A$, em comparação com os benzodiazepínicos.

5. Relaxamento muscular – Alguns sedativos-hipnóticos, em particular membros dos grupos dos carbamatos (p. ex., meprobamato) e dos benzodiazepínicos, exercem efeitos inibitórios sobre os reflexos polissinápticos e sobre a transmissão internuncial e, em altas doses, também podem deprimir a transmissão na junção neuromuscular esquelética. Em animais, é possível demonstrar facilmente ações um tanto seletivas desse tipo, que produzem relaxamento muscular, levando a sustentar sua utilidade no relaxamento do músculo voluntário contraído no espasmo muscular (ver "Farmacologia clínica dos sedativos-hipnóticos"). O relaxamento muscular não constitui uma ação característica do zolpidem, da zaleplona e da eszopiclona.

6. Efeitos sobre a respiração e a função cardiovascular – Em doses hipnóticas administradas a pacientes sadios, os efeitos dos sedativos-hipnóticos sobre a respiração são comparáveis às alterações observadas durante o sono natural. Entretanto, mesmo em doses terapêuticas, os sedativos-hipnóticos podem produzir depressão respiratória significativa em pacientes com doença pulmonar. Os efeitos sobre a respiração estão relacionados com a dose, e a depressão do centro respiratório medular constitui a causa habitual de morte por superdosagem de sedativos-hipnóticos.

Em doses que produzem hipnose, não se observa qualquer efeito significativo sobre o sistema cardiovascular de pacientes saudáveis. Entretanto, nos estados de hipovolemia, na insuficiência cardíaca e em outras doenças que comprometem a função cardiovascular, os agentes sedativos-hipnóticos, quando administrados em doses normais, podem causar depressão cardiovascular, provavelmente em consequência de suas ações sobre os centros vasomotores medulares. Em doses tóxicas, tanto a contratilidade do miocárdio como o tônus vascular podem ser deprimidos por efeitos centrais e periféricos, possivelmente por meio de facilitação das ações da adenosina, resultando em colapso circulatório. Os efeitos respiratórios e cardiovasculares são mais pronunciados quando os sedativos-hipnóticos são administrados por via intravenosa.

Tolerância: dependência psicológica e fisiológica

A tolerância – isto é, a diminuição da responsividade a determinado fármaco após exposição repetida – constitui uma característica comum do uso dos sedativos-hipnóticos. Pode levar à necessidade de aumentar a dose necessária para manter uma melhora sintomática ou para promover o sono. É importante reconhecer a ocorrência de tolerância cruzada parcial entre os sedativos-hipnóticos descritos aqui e também com o etanol (ver Capítulo 23) – uma característica que possui certa importância clínica, conforme explicado adiante. Os mecanismos responsáveis pela tolerância aos sedativos-hipnóticos ainda não foram bem elucidados. Um aumento na taxa de metabolismo do fármaco (tolerância metabólica) pode ser parcialmente responsável no caso da administração crônica de barbitúricos, porém as alterações na responsividade do SNC (tolerância farmacodinâmica) são mais importantes para a maioria dos sedativos-hipnóticos. No caso dos benzodiazepínicos, o desenvolvimento de tolerância em animais tem sido associado a uma infrarregulação dos receptores de benzodiazepínicos no cérebro. Há relato de ocorrência de tolerância com o uso extenso do zolpidem. Foi constatada uma tolerância mínima com o uso de zaleplona por um período de cinco semanas e de eszopiclona durante um período de seis meses.

As propriedades desejáveis percebidas de alívio da ansiedade, euforia, desinibição e promoção do sono levaram ao uso compulsivo e incorreto de praticamente todos os agentes sedativos-hipnóticos. (Ver Capítulo 32 para uma discussão detalhada.) Por essa razão, os fármacos sedativos-hipnóticos são, em sua maioria, classificados como fármacos de Grupo III ou Grupo IV para fins de prescrição nos Estados Unidos. As consequências do abuso desses agentes podem ser definidas em termos tanto psicológicos como fisiológicos. O componente psicológico pode, no início, equivaler a padrões simples de comportamento neurótico, difíceis de diferenciar daqueles observados no consumidor inveterado de café ou no fumante inveterado. Quando o padrão de uso dos sedativos-hipnóticos torna-se compulsivo, surgem complicações mais graves, incluindo dependência e tolerância fisiológica.

A dependência fisiológica pode ser descrita como uma alteração do estado fisiológico, que exige a administração contínua do fármaco para impedir o aparecimento de síndrome de abstinência. No caso dos sedativos-hipnóticos, essa síndrome caracteriza-se por estados de ansiedade aumentada, insônia e excitabilidade do SNC, que pode progredir para convulsões. Os sedativos-hipnóticos – incluindo os benzodiazepínicos – são, em sua maioria, capazes de produzir dependência fisiológica quando usados em longo prazo. Entretanto, a gravidade dos sintomas de abstinência difere entre os fármacos e também depende da magnitude da dose administrada imediatamente antes da interrupção do uso. Quando são usadas doses mais altas de sedativos-hipnóticos, a interrupção abrupta do fármaco resulta em sinais mais graves de abstinência. As diferenças na gravidade dos sintomas de abstinência de sedativos-hipnóticos específicos estão relacionadas, em parte, com a sua meia-vida, visto que os fármacos com meias-vidas longas são eliminados de modo lento o suficiente para produzir abstinência gradual, com poucos sintomas físicos. O uso de fármacos com meias-vidas muito curtas para efeitos hipnóticos pode levar a sinais de abstinência, mesmo entre as doses. Por exemplo, foi relatado que o triazolam, um benzodiazepínico com meia-vida de cerca de quatro horas, causa ansiedade diurna quando utilizado no tratamento de distúrbios do sono. A interrupção abrupta do zolpidem, da zaleplona ou da eszopiclona também pode resultar em sintomas de abstinência, embora geralmente de menor intensidade do que aqueles observados com os benzodiazepínicos.

ANTAGONISTAS DOS BENZODIAZEPÍNICOS: FLUMAZENIL

O flumazenil é um dos vários derivados 1,4-benzodiazepínicos com alta afinidade pelo sítio de ligação de benzodiazepínicos do receptor de $GABA_A$, que atuam como antagonistas

booksmedicos.org

Antagonistas do receptor de orexina: fármacos que propiciam o sono

A orexina A e B são peptídeos encontrados nos neurônios hipotalâmicos que estão envolvidos no estado de vigília; seus níveis aumentam durante o dia e diminuem à noite. A perda dos neurônios de orexina está associada à narcolepsia, um distúrbio caracterizado por sonolência diurna e cataplexia. Estudos em animais mostram que os antagonistas dos receptores de orexina possuem efeitos que propiciam o sono. Isso levou ao desenvolvimento de uma nova classe de fármacos hipnóticos, os antagonistas da orexina, que incluem os fármacos **almorexanto** e **suvorexanto**, sendo este último aprovado recentemente pela FDA.

competitivos. O flumazenil bloqueia muitas das ações dos benzodiazepínicos, do zolpidem, da zaleplona e da eszopiclona, porém não antagoniza os efeitos de outros sedativos-hipnóticos, do etanol, dos opioides ou dos anestésicos gerais sobre o SNC. O flumazenil foi aprovado para uso na reversão dos efeitos depressores da superdosagem de benzodiazepínicos sobre o SNC, bem como para acelerar a recuperação após o uso desses fármacos em procedimentos anestésicos e diagnósticos. Apesar de o flumazenil reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, o antagonismo da depressão respiratória induzida pelos benzodiazepínicos é menos previsível. Quando administrado por via intravenosa, o flumazenil atua rapidamente, porém apresenta meia-vida curta (0,7 a 1,3 hora), devido à sua rápida depuração hepática. Como todos os benzodiazepínicos têm uma duração de ação mais longa que a do flumazenil, é comum haver recidiva da sedação, exigindo a administração repetida do antagonista.

Os efeitos colaterais do flumazenil incluem agitação, confusão, tontura e náuseas. O flumazenil pode causar síndrome de abstinência grave precipitada em pacientes que desenvolveram dependência fisiológica de benzodiazepínicos. Em pacientes que tomaram benzodiazepínicos com antidepressivos tricíclicos, podem ocorrer convulsões e arritmias cardíacas após a administração de flumazenil.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

TRATAMENTO DOS ESTADOS DE ANSIEDADE

As respostas psicológicas, comportamentais e fisiológicas que caracterizam a ansiedade podem assumir muitas formas. Geralmente, a percepção psíquica da ansiedade é acompanhada de aumento da vigilância, tensão motora e hiperatividade autônoma. Com frequência, a ansiedade é secundária a estados mórbidos orgânicos – infarto agudo do miocárdio, angina de peito, úlceras gastrintestinais, etc. –, os quais exigem, eles próprios, terapia específica. Outra classe de estados de ansiedade secundários (ansiedade situacional) decorre de circunstâncias que podem ser enfrentadas apenas uma ou algumas vezes, incluindo expectativa de procedimentos médicos ou dentários assustadores, doença familiar ou outro evento estressante. Embora a ansiedade situacional tenda a ser autolimitada, o uso de sedativos-hipnóticos em curto prazo pode ser apropriado para o tratamento dessa forma de ansiedade e de alguns estados de ansiedade associados a doenças. De modo semelhante, o uso de um sedativo-hipnótico como pré-medicação antes de uma cirurgia ou de algum procedimento médico desagradável é racional e apropriado (Tabela 22-2).

TABELA 22-2 Usos clínicos dos sedativos-hipnóticos

Para alívio da ansiedade
Para tratamento da insônia
Para sedação e amnésia antes e no decorrer de procedimentos médicos e cirúrgicos
Para o tratamento da epilepsia e dos estados convulsivos
Como componente da anestesia balanceada (administração intravenosa)
Para o controle dos estados de abstinência de etanol e outros sedativos-hipnóticos
Para relaxamento muscular em distúrbios neuromusculares específicos
Como auxiliares diagnósticos ou para tratamento em psiquiatria

A ansiedade excessiva ou irracional sobre circunstâncias da vida (transtorno de ansiedade generalizada, TAG), os transtornos do pânico e a agorafobia também são acessíveis à terapia farmacológica, algumas vezes em associação com psicoterapia. Os benzodiazepínicos continuam sendo usados no tratamento dos estados de ansiedade aguda e para o rápido controle dos ataques de pânico. São também utilizados, embora menos comumente, no tratamento de longo prazo do TAG e dos transtornos de pânico. Os sintomas de ansiedade podem ser aliviados por vários benzodiazepínicos, porém nem sempre é fácil demonstrar a superioridade de um fármaco em relação a outro. O alprazolam tem sido usado no tratamento da síndrome do pânico e da agorafobia e parece ser mais seletivo nessas afecções do que outros benzodiazepínicos. A escolha dos benzodiazepínicos para o tratamento da ansiedade baseia-se em vários princípios farmacológicos bem definidos: (1) rápido início de ação; (2) índice terapêutico relativamente alto (ver fármaco B na Figura 22-1), além da disponibilidade do flumazenil para o tratamento da superdosagem; (3) baixo risco de interações medicamentosas com base na indução das enzimas hepáticas; e (4) efeitos mínimos sobre as funções cardiovasculares ou autônomas.

As desvantagens dos benzodiazepínicos incluem o risco de dependência, depressão das funções do SNC e efeitos amnésicos. Além disso, os benzodiazepínicos exercem depressão aditiva do SNC quando administrados com outras substâncias, incluindo o etanol. O paciente deve ser avisado sobre essa possibilidade, a fim de evitar o comprometimento no desempenho de qualquer tarefa que exija atividade mental e coordenação motora. No tratamento do TAG e de certas fobias, os antidepressivos mais recentes, incluindo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN), atualmente são considerados por muitas autoridades como os fármacos de primeira escolha (ver Capítulo 30). Entretanto, esses agentes apresentam início de ação lento e, portanto, eficácia limitada nos estados de ansiedade aguda.

Os sedativos-hipnóticos devem ser usados com cautela, de modo a minimizar os efeitos colaterais. Deve-se prescrever uma

booksmedicos.org

dose que não comprometa a atividade mental ou as funções motoras durante as horas de vigília. Alguns pacientes podem tolerar melhor o fármaco se a maior parte da dose diária for administrada ao deitar, com o uso de doses menores durante o dia. As prescrições devem ser feitas por curtos períodos, visto que existe pouca justificativa para um tratamento de longo prazo (definido como o uso de doses terapêuticas durante dois meses ou mais). O médico deve empenhar-se em avaliar a eficácia da terapia com base nas respostas subjetivas do paciente. É preciso evitar as associações de agentes ansiolíticos, e os indivíduos em uso de sedativos devem ser advertidos sobre o consumo de álcool e o uso concomitante de medicamentos de venda livre contendo anti-histamínicos ou fármacos anticolinérgicos (ver Capítulo 63).

TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS DO SONO

Os distúrbios do sono são comuns e, com frequência, resultam de tratamento inadequado de condições clínicas subjacentes ou de doença psiquiátrica. A insônia primária verdadeira é rara. As terapias não farmacológicas úteis para problemas do sono incluem dieta e exercícios físicos apropriados, evitar estimulantes antes de deitar, assegurar um ambiente confortável para dormir e recolher-se na mesma hora todas as noites. Todavia, em alguns casos, o paciente irá necessitar de um sedativo-hipnótico por um período limitado. Convém assinalar que a interrupção abrupta de muitos fármacos dessa classe pode resultar em insônia de rebote.

Os benzodiazepínicos podem causar uma diminuição dependente da dose do sono REM e do sono de ondas lentas, embora em menor grau do que os barbitúricos. Os hipnóticos mais recentes, zolpidem, zaleplona e eszopiclona, têm menos tendência do que os benzodiazepínicos a modificar os padrões do sono. Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto clínico desses efeitos, de modo que as afirmativas quanto à indicação de determinado fármaco com base nos seus efeitos sobre a arquitetura do sono são mais teóricas do que práticas. Os critérios clínicos de eficácia no alívio de determinado problema do sono são mais úteis. O fármaco selecionado deve proporcionar um sono de início bastante rápido (diminuição da latência até o sono) e de duração suficiente, com efeitos de "ressaca" mínimos, como sonolência, disforia e depressão mental ou motora no dia seguinte. Os fármacos mais antigos, como o hidrato de cloral, o secobarbital e o pentobarbital, continuam sendo utilizados, porém o zolpidem, a zaleplona ou a eszopiclona são geralmente preferidos. A sedação diurna é mais comum com os benzodiazepínicos que apresentam taxas lentas de eliminação (p. ex., lorazepam) e com aqueles que sofrem biotransformação em metabólitos ativos (p. ex., flurazepam, quazepam). Se os benzodiazepínicos forem usados à noite, pode ocorrer tolerância, podendo levar a aumentos da dose pelo paciente para produzir o efeito desejado. Ocorre certo grau de amnésia anterógrada com todos os benzodiazepínicos usados como hipnóticos.

A eszopiclona, a zaleplona e o zolpidem possuem eficácia semelhante à dos benzodiazepínicos hipnóticos no tratamento dos distúrbios do sono. As características clínicas favoráveis do zolpidem e dos outros hipnóticos mais recentes incluem rápido início da atividade e depressão psicomotora modesta no dia seguinte, com poucos efeitos amnésicos. O zolpidem, um dos fármacos hipnóticos prescritos com mais frequência nos Estados Unidos, está disponível em uma formulação de liberação bifásica, que proporciona níveis duradouros do fármaco para manutenção do sono. A zaleplona atua rapidamente, e, em virtude de sua meia-vida curta, o fármaco tem valor no tratamento de pacientes que acordam cedo no ciclo do sono. Nas doses recomendadas, a zaleplona e a eszopiclona (apesar de sua meia-vida relativamente longa) parecem causar menos amnésia ou sonolência no dia seguinte do que o zolpidem ou os benzodiazepínicos. A Tabela 22-3 fornece uma relação dos fármacos dessa classe comumente usados para sedação e hipnose, com as doses recomendadas. *Nota:* a insônia que não apresenta remissão depois de 7 a 10 dias de tratamento pode indicar a presença de doença clínica ou psiquiátrica primária que precisa ser avaliada. O uso prolongado de hipnóticos constitui uma prática médica irracional e perigosa.

OUTROS USOS TERAPÊUTICOS

A Tabela 22-2 fornece um resumo de vários outros usos clínicos importantes de fármacos pertencentes à classe dos sedativos-hipnóticos. Os fármacos empregados no tratamento dos distúrbios convulsivos e como agentes intravenosos na anestesia são discutidos nos Capítulos 24 e 25.

Para obter efeitos sedativos e possíveis efeitos amnésicos durante procedimentos clínicos ou cirúrgicos, como endoscopia e

TABELA 22-3 Dosagens de fármacos comumente usados para sedação e hipnose

Sedação		Hipnose	
Fármaco	**Dose**	**Fármaco**	**Dose (ao deitar)**
Alprazolam	0,25-0,5 mg 2-3 vezes/dia	Hidrato de cloral	500-1.000 mg
Buspirona	5-10 mg 2-3 vezes/dia	Estazolam	0,5-2 mg
Clordiazepóxido	10-20 mg 2-3 vezes/dia	Eszoplicona	1-3 mg
Clorazepato	5-7,5 mg 2 vezes/dia	Lorazepam	2-4 mg
Diazepam	5 mg 2 vezes/dia	Quazepam	7,5-15 mg
Halazepam	20-40 mg 3-4 vezes/dia	Secobarbital	100-200 mg
Lorazepam	1-2 mg 1-2 vezes/dia	Temazepam	7,5-30 mg
Oxazepram	15-30 mg 3-4 vezes/dia	Triazolam	0,125-0,5 mg
Fenobarbital	15-30 mg 2-3 vezes/dia	Zaleplona	5-20 mg
		Zolpidem	2,5-10 mg

booksmedicos.org

broncoscopia – bem como para pré-medicação antes da anestesia –, preferem-se as formulações orais de fármacos de ação mais curta.

Os fármacos de ação longa, como o clordiazepóxido, o diazepam e, em menor grau, o fenobarbital, são administrados em doses progressivamente decrescentes a pacientes durante a abstinência da dependência fisiológica de etanol ou de outros sedativos-hipnóticos. O lorazepam por via parenteral é usado para suprimir os sintomas do *delirium tremens*.

O meprobamato e os benzodiazepínicos vêm sendo usados com frequência como relaxantes musculares centrais, embora não haja evidências de sua eficácia geral sem sedação concomitante. Uma possível exceção é o diazepam, que exerce efeitos relaxantes úteis na espasticidade do músculo esquelético de origem central (ver Capítulo 27).

Os usos psiquiátricos dos benzodiazepínicos, além do tratamento dos estados de ansiedade, incluem o tratamento inicial da mania e o controle dos estados de hiperexcitabilidade induzidos por substâncias (p. ex., intoxicação pela fenciclidina). Os sedativos-hipnóticos também são usados em certas ocasiões como auxiliares diagnósticos em neurologia e psiquiatria.

TOXICOLOGIA CLÍNICA DOS SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

Ações tóxicas diretas

Muitos dos efeitos adversos comuns dos sedativos-hipnóticos resultam da depressão do SNC relacionada com a dose. A administração de doses relativamente baixas pode produzir sonolência, comprometimento do discernimento e diminuição das habilidades motoras, algumas vezes com impacto significativo sobre a capacidade de dirigir veículos, o desempenho no trabalho e as relações pessoais. Dormir no volante e outros comportamentos de sonambulismo sem memória do evento ocorreram com o uso de sedativos-hipnóticos nos distúrbios do sono, o que levou a FDA, em 2007, a divulgar alertas sobre esse risco potencial. Os benzodiazepínicos podem causar amnésia anterógrada significativa relacionada com a dose, podendo também comprometer de modo significativo a capacidade de aprender novas informações, particularmente as que envolvem processos cognitivos que exigem esforço, ao mesmo tempo que preservam a lembrança da informação previamente aprendida. Esse efeito é usado para procedimentos clínicos desconfortáveis, como a endoscopia, visto que o paciente é capaz de cooperar durante o procedimento, porém com amnésia quanto ao evento posteriormente. O uso criminoso de benzodiazepínicos em casos de estupro baseia-se nos seus efeitos amnésicos dependentes da dose. Os efeitos de ressaca não são incomuns após o uso de agentes hipnóticos com meia-vida de eliminação longa. Como os pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos dos sedativos-hipnóticos, a administração de doses aproximadamente iguais à metade daquelas usadas em adultos mais jovens é mais segura e, em geral, igualmente efetiva. *A causa reversível mais comum de estados confusionais nos indivíduos idosos consiste no uso excessivo de sedativos-hipnóticos.* Em doses mais altas, a toxicidade pode manifestar-se na forma de letargia ou de estado de exaustão ou, alternativamente, como sintomas equivalentes aos da intoxicação por etanol. O médico deve estar ciente da variabilidade entre pacientes em termos das doses que provocam efeitos colaterais. O aumento da sensibilidade aos fármacos sedativos-hipnóticos é mais comum em pacientes com doença cardiovascular, doença respiratória ou comprometimento hepático, bem como em pacientes idosos. Os sedativos-hipnóticos podem exacerbar os problemas respiratórios de pacientes com doença pulmonar crônica e daqueles com apneia do sono sintomática.

Os sedativos-hipnóticos são os fármacos envolvidos com mais frequência em superdosagens deliberadas, em parte devido à sua disponibilidade geral como agentes farmacológicos comumente prescritos. Os benzodiazepínicos são considerados fármacos mais seguros nesse aspecto, visto que apresentam curvas de dose-resposta menos inclinadas. Os estudos epidemiológicos sobre a incidência de mortes relacionadas com fármacos sustentam essa suposição geral – por exemplo, 0,3 morte por milhão de comprimidos de diazepam prescritos *versus* 11,6 mortes por milhão de cápsulas de secobarbital em um estudo. O alprazolam é significativamente mais tóxico em superdosagem do que outros benzodiazepínicos. Naturalmente, muitos outros fatores, além do sedativo-hipnótico específico, poderiam influenciar esses dados – particularmente a presença de outros depressores do SNC, incluindo o etanol. Com efeito, a maioria dos casos graves de superdosagem de fármacos, seja intencional ou acidental, envolve uma polifarmácia; quando são utilizadas associações de fármacos, a segurança prática dos benzodiazepínicos pode ser menor do que aquela indicada pelos dados anteriores.

A dose letal de qualquer sedativo-hipnótico varia de acordo com o paciente e as circunstâncias (ver Capítulo 58). Se a descoberta da ingestão for feita precocemente, e se for instituído um esquema de tratamento conservador, o desfecho raramente é fatal, mesmo após a ingestão de doses muito altas. Por outro lado, para a maioria dos sedativos-hipnóticos – com a exceção dos benzodiazepínicos e, possivelmente, dos agentes hipnóticos mais recentes que apresentam um mecanismo de ação semelhante –, uma dose de apenas dez vezes a dose hipnótica pode ser fatal se o paciente não for descoberto ou se não procurar ajuda a tempo. Em caso de toxicidade grave, a depressão respiratória em decorrência das ações centrais do fármaco pode ser complicada pela aspiração do conteúdo gástrico no paciente não atendido – uma ocorrência ainda mais provável na presença de etanol. A depressão cardiovascular complica ainda mais a reanimação bem-sucedida. Nesses pacientes, o tratamento consiste em assegurar uma via respiratória desobstruída, com ventilação mecânica, se necessário, e manutenção do volume plasmático, do débito renal e da função cardíaca. Algumas vezes, indica-se o uso de um fármaco inotrópico positivo, como a dopamina, que preserva o fluxo sanguíneo renal. Pode-se recorrer à hemodiálise ou à hemoperfusão para acelerar a eliminação de alguns desses fármacos (ver Tabela 58-3).

O flumazenil reverte as ações sedativas dos benzodiazepínicos, bem como as da eszopiclona, da zaleplona e do zolpidem, embora a experiência com o seu uso na superdosagem dos hipnóticos mais novos seja limitada. Entretanto, a sua duração de ação é curta, seu antagonismo da depressão respiratória é imprevisível, e existe um risco de precipitar sintomas de abstinência em usuários crônicos de benzodiazepínicos. Por conseguinte, o uso do flumazenil na superdosagem de benzodiazepínicos permanece controverso e *precisa* ser acompanhado de monitoração adequada e suporte da função respiratória. O uso clínico extenso do triazolam levou a relatos de efeitos graves sobre o SNC, incluindo desinibição comportamental,

booksmedicos.org

delírio, agressão e violência. Entretanto, a desinibição comportamental pode ocorrer com qualquer agente sedativo-hipnótico, e isso não parece ser mais prevalente com o triazolam do que com outros benzodiazepínicos. As reações de desinibição durante o tratamento com benzodiazepínicos estão mais claramente associadas ao uso de doses muito altas e ao nível de hostilidade do paciente antes do tratamento.

Os efeitos adversos dos sedativos-hipnóticos que não podem ser atribuídos às suas ações sobre o SNC ocorrem raramente. Apenas em certas ocasiões são observadas reações de hipersensibilidade, incluindo exantemas cutâneos, com a maioria dos fármacos dessa classe. Os relatos de teratogenicidade que resulta em deformação fetal após o uso de certos benzodiazepínicos levaram a FDA a incluir determinados benzodiazepínicos nas categorias D ou X de risco para gravidez. Os barbitúricos estão incluídos, em sua maioria, na categoria D para gravidez pela FDA. A eszopiclona, a ramelteona, a zaleplona e o zolpidem pertencem à categoria C, já a buspirona pertence à categoria B quanto ao seu uso durante a gravidez. Por aumentarem a síntese de porfirinas, os barbitúricos estão *absolutamente contraindicados* para pacientes com história de porfiria intermitente aguda, porfiria variegada, coproporfiria hereditária ou porfiria sintomática.

Alterações na resposta farmacológica

Dependendo da dosagem e da duração do uso, ocorre tolerância em graus variáveis a muitos dos efeitos farmacológicos dos sedativos-hipnóticos. Todavia, não se deve supor que o grau de tolerância obtido seja idêntico para todos os efeitos farmacológicos. Há evidências de que a faixa de doses letais não é significativamente alterada pelo uso prolongado de sedativos-hipnóticos. A tolerância cruzada entre os diferentes sedativos-hipnóticos, incluindo o etanol, pode levar a uma resposta terapêutica insatisfatória quando são administradas doses-padrão a um paciente com história recente de uso excessivo desses fármacos. Todavia, tem havido poucos relatos de desenvolvimento de tolerância quando a eszopiclona, o zolpidem ou a zaleplona são usados durante menos de quatro semanas.

Com o uso crônico de sedativos-hipnóticos, particularmente se as doses forem aumentadas, pode surgir um estado de dependência fisiológica. Esse estado pode evoluir até um grau não observado com qualquer outro grupo de fármacos, incluindo os opioides. A abstinência de um sedativo-hipnótico pode ter manifestações graves e potencialmente fatais. Os sintomas de abstinência variam desde inquietação, ansiedade, fraqueza e hipotensão ortostática até reflexos hiperativos e convulsões generalizadas. Em geral, esses sintomas são mais graves após a interrupção de sedativos-hipnóticos com meias-vidas mais curtas. Entretanto, a eszopiclona, o zolpidem e a zaleplona parecem constituir exceções, visto que os sintomas de abstinência são mínimos após a interrupção abrupta desses fármacos mais novos de ação curta. Os sintomas são menos pronunciados com fármacos de ação mais longa, os quais podem, em parte, efetuar sua própria abstinência "gradual" em virtude de sua eliminação lenta. A dependência cruzada, definida como a capacidade de um fármaco de suprimir os sintomas de abstinência produzidos pela interrupção de outro fármaco, é muito acentuada entre os sedativos-hipnóticos. Isso constitui a base racional para esquemas terapêuticos utilizados no tratamento dos estados de abstinência: podem ser usados fármacos de ação mais longa, como o clordiazepóxido, o diazepam e o fenobarbital, para aliviar os sintomas de abstinência de fármacos de ação mais curta, incluindo o etanol.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas mais comuns que envolvem os sedativos-hipnóticos consistem em interações com outros agentes depressores do SNC, resultando em efeitos aditivos. Essas interações têm alguma utilidade terapêutica quando esses fármacos são usados como adjuvantes na prática anestésica. Todavia, se não forem previstas, podem resultar em sérias consequências, incluindo aumento da depressão com o uso concomitante de muitos outros fármacos. É possível prever os efeitos aditivos com o uso concomitante de bebidas alcoólicas, analgésicos opioides, anticonvulsivantes e fenotiazinas. Menos evidente, porém igualmente importante, é o aumento da depressão do SNC observado com o uso de uma variedade de anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos e fármacos antidepressivos da classe dos tricíclicos.

Interações que envolvem alterações na atividade dos sistemas enzimáticos hepáticos relacionados com o metabolismo de fármacos têm sido discutidas (ver também Capítulos 4 e 66).

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos sedativos-hipnóticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Alprazolam • Clordiazepóxido • Clonazepam • Clorazepato • Diazepam • Estazolam • Flurazepam • Lorazepam • Midazolam • Oxazepam • Quazepam • Temazepam • Triazolam	Ligam-se a subunidades específicas do receptor $GABA_A$ em sinapses neuronais do SNC, facilitando a frequência de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA • aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade • amnésia • hipnose • anestesia • coma e depressão respiratória	Estados de ansiedade aguda • ataques de pânico • transtorno de ansiedade generalizada • insônia e outros distúrbios do sono • relaxamento do músculo esquelético • anestesia (como adjuvantes) • distúrbios convulsivos	Meias-vidas de 2-40 h (mais longa com clorazepato) • atividade oral • metabolismo hepático • alguns metabólitos ativos • *Toxicidade:* extensão dos efeitos depressores sobre o SNC • tendência à dependência • *Interações:* depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias
ANTAGONISTA DOS BENZODIAZEPÍNICOS				
• Flumazenil	Antagonista nos sítios de ligação do receptor $GABA_A$ para benzodiazepínicos	Bloqueia as ações dos benzodiazepínicos e do zolpidem, mas não de outros agentes sedativos-hipnóticos	Tratamento da superdosagem de benzodiazepínicos	IV, meia-vida curta • *Toxicidade:* agitação, confusão • possíveis sintomas de abstinência na dependência de benzodiazepínicos
BARBITÚRICOS				
• Amobarbital • Butabarbital • Mefobarbital • Pentobarbital • Fenobarbital • Secobarbital	Ligam-se a subunidades específicas do receptor $GABA_A$ em sinapses neuronais do SNC, facilitando a duração de abertura dos canais iônicos de cloreto mediados pelo GABA • aumento da hiperpolarização da membrana	Efeitos depressores dependentes da dose sobre o SNC, incluindo sedação e alívio da ansiedade • amnésia • hipnose • anestesia • coma e depressão respiratória • relação dose-resposta mais acentuada que a dos benzodiazepínicos	Anestesia (tiopental) • insônia (secobarbital) • distúrbios convulsivos (fenobarbital)	Meias-vidas de 4-60 h (mais longa com fenobarbital) • atividade oral • metabolismo hepático • fenobarbital, 20% de eliminação renal • *Toxicidade:* extensão dos efeitos depressores sobre o SNC • tendência à dependência > benzodiazepínicos • *Interações:* depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias • indução das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos
HIPNÓTICOS MAIS RECENTES				
• Eszopiclona • Zaleplona • Zolpidem	Ligam-se seletivamente a um subgrupo de receptores $GABA_A$, atuando como os benzodiazepínicos, com aumento da hiperpolarização da membrana	Rápido início da hipnose com menos efeitos amnésicos ou depressão psicomotora ou sonolência no dia seguinte	Distúrbios do sono, particularmente aqueles caracterizados por uma dificuldade em adormecer	Atividade oral • meias-vidas curtas • substratos da CYP • *Toxicidade:* extensão dos efeitos depressores sobre o SNC • tendência à dependência • *Interações:* depressão aditiva do SNC com o etanol e muitas outras substâncias
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE MELATONINA				
• Ramelteona	Ativa os receptores MT_1 e MT_2 nos núcleos supraquiasmáticos do SNC	Rápido início do sono, com insônia de rebote ou sintomas de abstinência mínimos	Distúrbios do sono, particularmente aqueles caracterizados por dificuldade em adormecer • não é uma substância controlada	Atividade oral • forma metabólito ativo pela CYP1A2 • *Toxicidade:* tontura • fadiga • alterações endócrinas • *Interações:* a fluvoxamina inibe o metabolismo
• Tasimelteona: agonista MT_1 e MT_2 ativo por via oral, recentemente aprovada para distúrbio do sono sem padrão de 24 h				
AGONISTA DO RECEPTOR DE 5-HT				
• Buspirona	Mecanismo incerto: Agonista parcial dos receptores de 5-HT, mas também com afinidade pelos receptores D_2	Início lento (1 a 2 semanas) dos efeitos ansiolíticos • comprometimento psicomotor mínimo — nenhuma depressão aditiva do SNC com fármacos sedativos-hipnóticos	Estados de ansiedade generalizada	Atividade oral • forma metabólito ativo • meia-vida curta • *Toxicidade:* taquicardia • parestesias • desconforto gastrintestinal • *Interações:* indutores e inibidores da CYP3A4

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
BENZODIAZEPÍNICOS
Alprazolam
Clordiazepóxido
Clonazepam
Clorazepato
Diazepam
Estazolam
Flurazepam
Lorazepam
Midazolam
Oxazepram
Quazepam
Temazepam
Triazolam
ANTAGONISTA DOS BENZODIAZEPÍNICOS
Flumazenil
BARBITÚRICOS
Amobarbital
Fenobarbital
Mefobarbital (retirado do mercado)
Pentobarbital
Secobarbital
FÁRMACOS DIVERSOS
Buspirona
Eszoplicona
Hidrato de cloral
Hidroxizina
Meprobamato
Paraldeído
Ramelteona
Zaleplona
Zolpidem

REFERÊNCIAS

Ancoli-Israel S et al: Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. Sleep Med 2005;6:107.

Bateson AN: The benzodiazepine site of the GABA A receptor: An old target with new potential? Sleep Med 2004;5(Suppl 1):S9.

Chouinard G: Issues in the clinical use of benzodiazepines: Potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 5):7.

Clayton T et al: An updated unified pharmacophore model of the benzodiazepine binding site on gamma-aminobutyric acid(a) receptors: Correlation with comparative models. Curr Med Chem 2007;14:2755.

Cloos JM, Ferreira V: Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry 2009;22:90.

Da Settimo F et al: GABA A/Bz receptor subtypes as targets for selective drugs. Curr Med Chem 2007;14:2680.

Davidson JR et al: A psychopharmacological treatment algorithm for generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol 2010;24:3.

Drover DR: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 2004;43:227.

Drugs for Insomnia. Treatment Guidelines 2012;10:57.

Erman M et al: An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. Sleep Med 2006;7:17.

Gottesmann C: GABA mechanisms and sleep. Neuroscience 2002; 111:231.

Hanson SM, Czajkowski C: Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA(A) receptor. J Neurosci 2008;28:3490.

Hesse LM et al: Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. CNS Drugs 2003;17:513.

Kato K et al: Neurochemical properties of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist. Neuropharmacology 2005;48:301.

Kralic JE et al: GABA(A) receptor alpha-1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem. Neuropharmacology 2002;43:685.

Krystal AD: The changing perspective of chronic insomnia management. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 8):20.

Lader M, Tylee A, Donoghue J: Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs 2009;23:2319.

McKernan RM et al: Anxiolytic-like action of diazepam: Which GABA(A) receptor subtype is involved? Trends Pharmacol Sci 2001;22:402.

Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U: A new benzodiazepine pharmacology. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:2.

Morairty SR, et al: The hypocretin/orexin antagonist almorexant promotes sleep without impairment of performance in rats. Front Neurosci 2014;8:3.

Neubauer DN: New directions in the pharmacologic treatment of insomnia. Primary Psychiatry 2006;13:51.

Rapaport MJ et al: Benzodiazepine use and driving: A meta analysis. J Clin Psychiatry 2009;70:663.

Rosenberg R et al: An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. Sleep Med 2005; 6:15.

Sanger DJ: The pharmacology and mechanism of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. CNS Drugs 2004; 18(Suppl 1):9.

Silber MH: Chronic insomnia. N Engl J Med 2005;353:803.

Walsh JK: Pharmacologic management of insomnia. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 16):41.

Wurtman R: Ramelteon: A novel treatment for the treatment of insomnia. Expert Rev Neurother 2006;6:957.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Conforme descrito neste capítulo, os fatores não farmacológicos são muito importantes no manejo dos problemas do sono: dieta adequada (evitando lanches antes de deitar), exercício físico e horário e local regulares para dormir. É muito importante evitar estimulantes, e o grande consumo de refrigerante de cola *diet* pela paciente deve ser reduzido, particularmente na segunda metade do dia. Se o problema persistir após a implementação dessas medidas, pode-se tentar um dos hipnóticos mais recentes (eszopiclona, zaleplona ou zolpidem) por um curto período de tempo.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

23 Os alcoóis

Susan B. Masters, PhD, e Anthony J. Trevor, PhD

ESTUDO DE CASO

Um calouro universitário de 18 anos começou a beber às 20 horas e 30 minutos durante um trote preparado pelos veteranos. Entre aquele momento e aproximadamente a meia-noite, ele e vários outros estudantes consumiram cerveja e uma garrafa de uísque e, em seguida, o calouro tomou a maior parte de uma garrafa de rum por insistência dos veteranos. O rapaz queixou-se de náuseas, deitou em um sofá e começou a perder a consciência. Dois veteranos o transportaram até seu quarto, colocaram-no de barriga para baixo e deixaram uma lata de lixo por perto. Cerca de 10 minutos depois, o calouro foi encontrado inconsciente e coberto de vômito. Houve um atraso no atendimento, visto que os veteranos chamaram a polícia em vez de chamar a assistência médica de emergência. Após a chamada ter sido transferida para a emergência, os paramédicos responderam rapidamente e descobriram que o rapaz não estava mais respirando e havia sufocado em seu vômito. Ele foi levado imediatamente ao hospital, onde permaneceu em coma por dois dias antes de ser declarado morto. A concentração de álcool no sangue do paciente pouco depois de sua chegada ao hospital foi de 510 mg/dL. Qual foi a causa da morte desse paciente? Se tivesse recebido assistência médica mais cedo, que tipo de tratamento poderia ter evitado sua morte?

O álcool, principalmente na forma de álcool etílico (etanol), tem ocupado um lugar importante na história da humanidade há pelo menos 8.000 anos. Na sociedade ocidental, a cerveja e o vinho estiveram entre os principais produtos de consumo diário até o século XIX. Essas bebidas alcoólicas relativamente diluídas eram preferidas à água, que era conhecida – muito tempo antes da descoberta dos micróbios – pela sua associação a doenças agudas e crônicas. Parcialmente esterilizadas pelo processo de fermentação e pelo teor de álcool, as bebidas alcoólicas forneciam calorias e nutrientes importantes e serviam como principal fonte de ingestão diária de líquidos. Quando foram introduzidos melhores sistemas de saneamento e de purificação da água no século XIX, a cerveja e o vinho tornaram-se componentes menos importantes da dieta humana, e o consumo de bebidas alcoólicas, incluindo preparações destiladas com concentrações mais altas de álcool, adquiriu sua função atual, em muitas sociedades, como uma forma de recreação socialmente aceitável.

Hoje, o álcool é amplamente consumido. À semelhança de outros agentes sedativos-hipnóticos, o álcool em quantidades baixas a moderadas alivia a ansiedade e promove uma sensação de bem-estar ou até mesmo de euforia. Entretanto, também é a substância mais comumente usada de modo abusivo no mundo e constitui a causa de grandes custos médicos e sociais. Nos Estados Unidos, cerca de 75% da população adulta consomem álcool regularmente. A maioria dessa população que ingere álcool é capaz de aproveitar os efeitos prazerosos, sem permitir que o consumo se torne um risco para a saúde. Entretanto, cerca de 8% da população geral nos Estados Unidos apresentam um **transtorno por uso de álcool**. Os indivíduos que consomem álcool em situações perigosas (p. ex., beber e dirigir veículos ou associar o álcool a outras medicações) ou que continuam usando álcool, apesar das consequências adversas relacionadas diretamente com o consumo de álcool sofrem de **abuso de álcool** (ver também Capítulo 32). Os indivíduos com **dependência de álcool** apresentam características de abuso de álcool e, além disso, exibem dependência física da substância (**tolerância ao álcool** e sinais e sintomas de abstinência). Esses indivíduos também demonstram uma incapacidade de controlar o consumo de álcool e dedicam muito tempo na aquisição e no consumo da substância ou na recuperação de seus efeitos. Os transtornos por uso de álcool são complexos, com determinantes tanto genéticos como ambientais.

Os custos sociais e médicos do abuso de álcool são impressionantes. Estima-se que cerca de 30% de todas as pessoas internadas em hospitais apresentem problemas coexistentes devido ao álcool. Uma vez no hospital, os indivíduos com alcoolismo crônico costumam apresentar um prognóstico mais grave. Além disso, a cada ano, nascem centenas de milhares de crianças com defeitos morfológicos e funcionais em decorrência da exposição pré-natal ao etanol. Apesar do investimento de

booksmedicos.org

muitos recursos e de muita pesquisa básica, o alcoolismo continua sendo uma doença crônica comum difícil de tratar.

O etanol e muitos outros alcoóis com efeitos potencialmente tóxicos são usados como combustíveis e na indústria – alguns em quantidades enormes. Além da toxicidade do etanol, a do metanol e do etilenoglicol ocorrem com frequência suficiente para justificar uma discussão neste capítulo.

FARMACOLOGIA BÁSICA DO ETANOL

Farmacocinética

O etanol é uma pequena molécula hidrossolúvel que sofre rápida absorção pelo trato gastrintestinal. Após a ingestão de álcool em jejum, as concentrações sanguíneas máximas de álcool são alcançadas em 30 minutos. A presença de alimento no estômago retarda a absorção, diminuindo a velocidade do esvaziamento gástrico. A distribuição é rápida, e os níveis teciduais aproximam-se da concentração do sangue. O volume de distribuição do etanol aproxima-se daquele da água corporal total (0,5 a 0,7 L/kg). Para uma dose oral equivalente de álcool, as mulheres apresentam um pico de concentração mais alto do que os homens, em parte devido a um conteúdo de água corporal total menor nas mulheres e, em parte, devido a diferenças no metabolismo de primeira passagem. No sistema nervoso central (SNC), a concentração de etanol eleva-se rapidamente, visto que o cérebro recebe uma grande proporção do fluxo sanguíneo total, e o etanol atravessa prontamente as membranas biológicas.

Mais de 90% do álcool consumido é oxidado no fígado; grande parte do restante é excretada pelos pulmões e na urina. A excreção de uma proporção pequena, porém consistente, de álcool pelos pulmões pode ser quantificada com testes de álcool no ar expirado, que servem como base para uma definição legal de "dirigir sob a influência do álcool" em muitos países. Nos níveis de etanol habitualmente alcançados no sangue, a taxa de oxidação segue uma cinética de ordem zero, isto é, não depende do tempo nem da concentração da substância. O adulto típico pode metabolizar 7 a 10 g (150 a 220 mmol) de álcool por hora, o equivalente a aproximadamente uma "dose" (300 mL de cerveja, 105 mL de vinho, ou 30 mL de destilado com prova de álcool*, graduação alcoólica ou força alcoólica de 80).

Foram identificadas as duas vias mais importantes do metabolismo do álcool a acetaldeído (Figura 23-1). A seguir, o acetaldeído é oxidado a acetato por um terceiro processo metabólico.

A. Via da álcool desidrogenase

A principal via para o metabolismo do álcool envolve a álcool desidrogenase (ADH, de *alcohol dehydrogenase*), uma família de enzimas citosólicas que catalisa a conversão do álcool em acetaldeído (Figura 23-1, à esquerda). Essas enzimas estão localizadas principalmente no fígado, porém são encontradas pequenas quantidades em outros órgãos, como o cérebro e o estômago. Existe uma considerável variação genética nas enzimas da ADH, que afeta a taxa do metabolismo do etanol e que também parece alterar a vulnerabilidade aos transtornos de abuso de álcool. Por exemplo, foi constatado que um alelo da ADH (o alelo *ADH1B*2*), que está associado à rápida conversão do etanol em acetaldeído, é protetor contra a dependência de álcool em várias populações étnicas, em especial em asiáticos do leste.

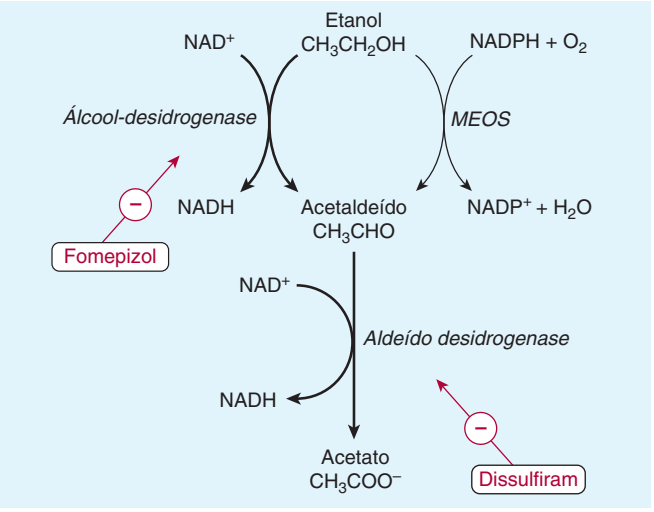


FIGURA 23-1 O metabolismo do etanol pela álcool desidrogenase e o sistema microssômico de oxidação do etanol (MEOS). A álcool desidrogenase e a aldeído desidrogenase são inibidas pelo fomepizol e pelo dissulfiram, respectivamente. NAD^+, nicotinamida adenina dinucleotídeo; NADPH, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato.

Ocorre algum metabolismo do etanol pela ADH no estômago nos homens, porém uma quantidade menor ocorre nas mulheres, que parecem ter níveis mais baixos da enzima gástrica. Essa diferença no metabolismo gástrico nas mulheres provavelmente contribui para as diferenças relacionadas com o sexo nas concentrações sanguíneas de álcool observadas anteriormente.

Durante a conversão do etanol em acetaldeído pela ADH, o íon hidrogênio é transferido do etanol para o cofator de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+) para formar NADH. Como resultado final, a oxidação do álcool gera um excesso de equivalentes redutores no fígado, principalmente na forma de NADH. O excesso de produção de NADH parece contribuir para os distúrbios metabólicos que acompanham o alcoolismo crônico e para a acidose láctica e a hipoglicemia que frequentemente acompanham a intoxicação aguda por álcool.

B. Sistema microssômico de oxidação do etanol (MEOS, de *microsomal ethanol-oxidizing system*)

Esse sistema enzimático, também conhecido como sistema de oxidase de função mista, utiliza o NADPH como cofator no metabolismo do etanol (Figura 23-1, à direita) e consiste principalmente em citocromo P450 2E1, 1A2 e 3A4 (ver Capítulo 4).

Durante o consumo crônico de álcool, a atividade do MEOS é induzida. Em consequência, esse consumo crônico resulta em aumentos significativos não apenas do metabolismo do etanol, mas também da depuração de outros fármacos eliminados pelo citocromo P450, que constitui o sistema MEOS, e na geração dos subprodutos tóxicos das reações do citocromo P450 (toxinas, radicais livres, H_2O_2).

*N. de R.T. Prova de álcool (*alcohol proof* ou, no original *proof spirits*) é a medida de quanto álcool (etanol) é contido em uma bebida alcoólica. O termo foi originalmente usado no Reino Unido e definido como 7/4 (1,75) o álcool por volume (ABV-*alcohol by volume*). Atualmente, o Reino Unido usa um ABV-padrão no lugar da prova de álcool. Nos EUA, a prova de álcool é definida como duas vezes a porcentagem de ABV. A medida do conteúdo de álcool e uma declaração no rótulo da garrafa da bebida destilada (também chamada de álcool ou espíritos) é regulada por lei nestes países.

booksmedicos.org

C. Metabolismo do acetaldeído

Grande parte do acetaldeído formado a partir do álcool sofre oxidação no fígado, em uma reação catalisada pela aldeído desidrogenase (ALDH, de *aldehyde dehydrogenase*), mitocondrial dependente de NAD. O produto dessa reação é o acetato (Figura 23-1), que pode ser posteriormente metabolizado a CO_2 e água, ou usado para formar acetil-CoA.

A oxidação do acetaldeído é inibida pelo **dissulfiram**, um fármaco que tem sido usado para deter o consumo de bebidas alcoólicas por pacientes com dependência de álcool. Quando o etanol é consumido na presença de dissulfiram, o acetaldeído acumula-se e causa uma reação desagradável de rubor facial, náuseas, vômitos, tontura e cefaleia. Vários outros fármacos (p. ex., metronidazol, cefotetana, trimetoprima) inibem a ALDH e podem causar uma reação semelhante à do dissulfiram, se forem associados ao etanol.

Alguns indivíduos, principalmente descendentes de asiáticos do leste, apresentam uma deficiência genética na atividade da forma mitocondrial da ALDH, que é codificada pelo gene *ALDH2*. Quando consomem álcool, esses indivíduos desenvolvem concentrações sanguíneas elevadas de acetaldeído e apresentam uma reação nociva semelhante àquela observada com a combinação de dissulfiram e etanol. Essa forma de ALDH com atividade reduzida é fortemente protetora contra os transtornos de uso de álcool.

Farmacodinâmica do consumo agudo de etanol

A. Sistema nervoso central

O SNC é acentuadamente afetado pelo consumo agudo de álcool. Essa substância provoca sedação, alívio da ansiedade e, em concentrações mais altas, fala arrastada, ataxia, prejuízo do discernimento e comportamento desinibido, uma condição geralmente denominada intoxicação ou embriaguez (Tabela 23-1). Esses efeitos no SNC são mais pronunciados quando o nível sanguíneo está aumentando, visto que a tolerância aguda aos efeitos do álcool ocorre depois de algumas horas de consumo da bebida. Para os consumidores crônicos, que são tolerantes aos efeitos do álcool, são necessárias concentrações mais altas para produzir esses efeitos no SNC. Por exemplo, um indivíduo com alcoolismo crônico pode parecer sóbrio ou apenas ligeiramente intoxicado com uma concentração sanguínea de álcool de 300 a 400 mg/dL, ao passo que este nível está associado a uma intoxicação pronunciada ou até mesmo ao coma em um indivíduo não tolerante. A propensão de doses moderadas de álcool a inibir a atenção e as habilidades de processamento das informações, bem como as habilidades motoras necessárias para a operação de veículos automotores, tem efeitos pronunciados. Cerca de 30 a 40% de todos os acidentes de trânsito resultando em fatalidade nos Estados Unidos envolvem pelo menos uma pessoa com nível sanguíneo de álcool próximo ou acima do nível legal de intoxicação, e dirigir alcoolizado constitui uma das principais causas de morte entre adultos jovens.

TABELA 23-1 Concentração de álcool no sangue (CAS) e efeitos clínicos em indivíduos não tolerantes

CAS (mg/dL)[1]	Efeito clínico
50-100	Sedação, sensação subjetiva de estar "alto", tempos de reação mais lentos
100-200	Prejuízo da função motora, fala arrastada, ataxia
200-300	Êmese, estupor
300-400	Coma
> 400	Depressão respiratória, morte

[1]Em muitas regiões dos Estados Unidos, um nível sanguíneo acima de 80 a 100 mg/dL para adultos ou de 5 a 20 mg/dL para pessoas com menos de 21 anos é suficiente para condenação por dirigir "sob influência do álcool".

À semelhança de outros fármacos sedativos-hipnóticos, o álcool é um depressor do SNC. Em altas concentrações sanguíneas, o álcool provoca coma, depressão respiratória e morte.

O etanol afeta um grande número de proteínas de membrana que participam em vias de sinalização, incluindo os receptores de neurotransmissores para aminas, aminoácidos, opioides e neuropeptídeos; enzimas como a Na^+/K^+-ATPase, a adenililciclase, a fosfolipase C específica de fosfoinositídeo; um transportador de nucleosídeos; e canais iônicos. Muita atenção tem sido dada aos efeitos do álcool na neurotransmissão pelo glutamato e pelo ácido γ-aminobutírico (GABA), os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios do SNC. A exposição aguda ao etanol aumenta a ação do GABA nos receptores de $GABA_A$, o que é compatível com a capacidade dos GABA-miméticos de intensificar muitos dos efeitos agudos do álcool e dos antagonistas do $GABA_A$ para atenuar algumas das ações do etanol. O etanol inibe a capacidade do glutamato de abrir os canais catiônicos associados ao subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de receptores de glutamato. O receptor de NMDA está implicado em muitos aspectos da função cognitiva, incluindo a aprendizagem e a memória. Os blecautes (*blackouts*) – períodos de perda da memória que ocorrem com níveis elevados de álcool – podem resultar da inibição da ativação dos receptores de NMDA. Experimentos que usam abordagens genéticas modernas deverão fornecer uma definição mais precisa dos alvos diretos e indiretos do etanol. Nos últimos anos, experimentos realizados com cepas mutantes de camundongos, vermes e moscas reforçaram a importância de alvos previamente identificados e ajudaram a identificar novos candidatos, incluindo um canal de potássio regulado por cálcio e por voltagem, que pode constituir um dos alvos diretos do etanol. (Ver Quadro "O que vermes, moscas e camundongos embriagados podem nos dizer sobre o álcool?")

B. Coração

Foi observada uma depressão significativa da contratilidade do miocárdio em indivíduos com consumo agudo de quantidades moderadas de álcool, isto é, com uma concentração sanguínea acima de 100 mg/dL.

C. Músculo liso

O etanol é um vasodilatador, provavelmente como resultado dos efeitos no SNC (depressão do centro vasomotor) e do relaxamento direto do músculo liso produzido por seu metabólito, o acetaldeído. Em casos de superdosagem grave, a hipotermia – causada pela vasodilatação – pode ser acentuada em ambientes frios. O etanol também relaxa o útero e – antes da introdução de relaxantes uterinos mais efetivos e mais seguros (p. ex., antagonistas dos canais de cálcio) – era usado por via intravenosa para a supressão do trabalho de parto prematuro.

Consequências do consumo crônico de álcool

O consumo crônico de álcool afeta profundamente a função de vários órgãos vitais – em particular o fígado – e os sistemas nervoso, gastrintestinal, cardiovascular e imune. Por ter baixa

booksmedicos.org

O que vermes, moscas e camundongos embriagados podem nos dizer sobre o álcool?

Para uma substância como o etanol, que exibe baixa potência e especificidade, e que modifica comportamentos complexos, é difícil definir os papéis precisos de seus inúmeros alvos diretos e indiretos. Cada vez mais, os pesquisadores do etanol estão empregando abordagens genéticas para complementar a experimentação neurobiológica padrão. Três sistemas de animais de laboratório para os quais existem técnicas genéticas poderosas – camundongos, moscas e vermes – produziram resultados intrigantes.

Há muitos anos, cepas de camundongos com sensibilidade anormal ao etanol foram identificadas por programas de cruzamento e seleção. Usando técnicas sofisticadas de mapeamento e sequenciamento genético, os pesquisadores progrediram na identificação dos genes que conferem esse traço. Uma abordagem mais direcionada é o uso de camundongos transgênicos para testar hipóteses sobre genes específicos. Por exemplo, quando experimentos iniciais sugeriram uma ligação entre o neuropeptídeo Y (NPY) cerebral e o etanol, os pesquisadores usaram dois modelos de camundongos transgênicos para investigar melhor a ligação. Descobriu-se que uma cepa de camundongos que carecem do gene do NPY – camundongos com nocaute de NPY – consomem mais etanol do que os camundongos de controle e são menos sensíveis aos efeitos sedativos do etanol. Como era de se esperar, se o aumento das concentrações de NPY no cérebro torna os camundongos mais sensíveis ao etanol, uma cepa de camundongos com hiperexpressão do NPY irá consumir menos álcool do que os controles, embora seu consumo total de alimentos e líquidos seja normal. O trabalho realizado com outros camundongos nocaute transgênicos sustenta o papel central, nas respostas ao etanol, de moléculas sinalizadoras que há muito tempo se acredita estejam envolvidas (p. ex., receptores de $GABA_A$, glutamato, dopamina, opioides e serotonina) e ajudou a determinar novos candidatos, como o NPY e o hormônio de liberação da corticotrofina, receptores de canabinoides, canais iônicos e proteína-cinase C.

É fácil imaginar camundongos apresentando respostas comportamentais mensuráveis ao álcool, porém é difícil imaginar vermes e moscas-das-frutas embriagados. Na verdade, as respostas desses invertebrados ao etanol são semelhantes às dos mamíferos. As moscas-das-frutas *Drosophila melanogaster* que são expostas a vapor de etanol exibem aumento da locomoção em baixas concentrações; entretanto, em concentrações mais altas, passam a apresentar coordenação precária, sedação e, por fim, imobilidade. Esses comportamentos podem ser monitorados por métodos sofisticados de rastreamento por *laser* ou vídeo, ou com uma engenhosa coluna de "cromatografia" de ar, que separa moscas relativamente insensíveis daquelas embriagadas, que caem na parte inferior da coluna. De forma semelhante, o verme *Caenorhabditis elegans* exibe aumento da locomoção com baixas concentrações de etanol; com concentrações mais altas, ocorre locomoção reduzida, sedação e – algo que pode ser transformado em triagem efetiva para os vermes mutantes que são resistentes ao etanol – redução da postura de ovos. As vantagens da utilização de moscas e vermes como modelos genéticos para a pesquisa do etanol são a sua neuroanatomia relativamente simples, o uso de técnicas bem estabelecidas para manipulação genética, uma extensa biblioteca de mutantes bem caracterizados e os códigos genéticos completamente ou quase completamente resolvidos. Já existe muita informação acumulada sobre proteínas candidatas envolvidas nos efeitos do etanol nas moscas. Em um estudo sofisticado sobre *C. elegans,* os pesquisadores encontraram evidências de que um canal de potássio BK ativado por cálcio e regulado por voltagem constitui um alvo direto do etanol. Esse canal, que é ativado pelo etanol, possui homólogos estreitos nas moscas e nos vertebrados, e há evidências cumulativas de que o etanol tenha efeitos semelhantes nesses homólogos. Experimentos genéticos nesses sistemas de modelos devem fornecer informações que irão ajudar a concentrar e focalizar a pesquisa sobre os efeitos complexos e importantes do etanol nos seres humanos.

potência, o etanol requer concentrações milhares de vezes mais altas do que outras drogas de abuso (p. ex., cocaína, opiáceos, anfetaminas) para produzir seus efeitos intoxicantes. Como consequência, o etanol é consumido em quantidades muito grandes para uma substância farmacologicamente ativa. A lesão tecidual causada pela ingestão crônica de álcool resulta da combinação dos efeitos diretos do etanol e do acetaldeído e das consequências metabólicas do processamento de uma carga pesada de uma substância metabolicamente ativa. Os mecanismos específicos implicados na lesão tecidual incluem aumento do estresse oxidativo acoplado à depleção de glutationa, lesão das mitocôndrias, desregulação dos fatores de crescimento e potencialização da lesão induzida por citocinas.

O consumo crônico de grandes quantidades de álcool está associado a um risco aumentado de morte. As mortes ligadas ao consumo de álcool são causadas por doença hepática, câncer, acidentes e suicídio.

A. Fígado e trato gastrintestinal

A doença hepática constitui a complicação clínica mais comum do uso abusivo de álcool; estima-se que 15 a 30% dos bebedores crônicos inveterados acabam desenvolvendo doença hepática grave. A esteatose alcoólica, uma condição reversível, pode evoluir para hepatite alcoólica e, por fim, para cirrose e insuficiência hepática. Nos Estados Unidos, o abuso crônico de álcool constitui a principal causa de cirrose hepática e de necessidade de transplante de fígado. O risco de desenvolver doença hepática está relacionado tanto com a quantidade média de consumo diário como com a duração do abuso de álcool. As mulheres parecem ser mais suscetíveis à hepatotoxicidade do álcool do que os homens. A presença de infecção concomitante pelo vírus da hepatite B ou C aumenta o risco de doença hepática grave.

A patogênese da doença hepática alcoólica é um processo multifatorial que envolve repercussões metabólicas da oxidação do etanol no fígado, desregulação da oxidação e síntese de ácidos graxos, além de ativação do sistema imune inato por uma combinação de efeitos diretos do etanol e seus metabólitos e por endotoxinas bacterianas que têm acesso ao fígado em consequência das alterações do trato intestinal induzidas pelo etanol. O fator de necrose tumoral α, uma citocina pró-inflamatória que está consistentemente elevada em modelos animais de doença hepática alcoólica e em pacientes com essa

booksmedicos.org

condição, parece desempenhar uma função essencial na progressão dessa doença e pode constituir um alvo terapêutico útil.

Outras porções do trato gastrintestinal também podem ser lesionadas. O consumo crônico de álcool constitui, de longe, a causa mais comum de pancreatite crônica no mundo ocidental. Além de seu efeito tóxico direto nas células acinares do pâncreas, o álcool altera a permeabilidade do epitélio pancreático e promove a formação de tampões de proteína e cálculos contendo carbonato de cálcio.

Os indivíduos com alcoolismo crônico tendem a ter gastrite e aumento da suscetibilidade à perda de proteínas do sangue e do plasma durante o consumo de álcool, o que pode contribuir para a anemia e a desnutrição proteica. O álcool também provoca lesão do intestino delgado, resultando em diarreia, perda de peso e deficiência de múltiplas vitaminas.

A desnutrição por deficiência dietética e a deficiência de vitaminas em consequência de má-absorção são comuns no alcoolismo. A má-absorção de vitaminas hidrossolúveis é particularmente grave.

B. Sistema nervoso

1. Tolerância e dependência – O consumo de álcool em altas doses por um longo período resulta em tolerância e dependência física e psicológica. A tolerância aos efeitos intoxicantes do álcool constitui um processo complexo que envolve alterações pouco compreendidas no sistema nervoso, bem como alterações metabólicas anteriormente descritas. À semelhança de outros agentes sedativo-hipnóticos, existe um limite para a tolerância, de modo que ocorre apenas um aumento relativamente pequeno na dose *letal* com o consumo crescente de álcool.

Os usuários crônicos de álcool, quando forçados a reduzir ou interromper o consumo, sofrem uma síndrome de abstinência, indicando a existência de dependência física. Classicamente, os sintomas de abstinência de álcool consistem em hiperexcitabilidade nos casos leves, e convulsões, psicose tóxica e ***delirium tremens*** nos casos graves. A dose, a frequência e a duração do consumo de álcool determinam a intensidade da síndrome de abstinência. Quando o consumo é muito alto, a simples redução da frequência pode levar a sinais de abstinência.

A dependência psicológica caracteriza-se por um desejo compulsivo de experimentar os efeitos gratificantes do álcool e, para os bebedores usuais, um desejo de evitar as consequências negativas da abstinência. Os indivíduos que se recuperam do alcoolismo e tornam-se abstinentes ainda experimentam períodos de desejo intenso pelo álcool, que pode ser deflagrado por estímulos ambientais associados no passado ao consumo, como locais, grupos de pessoas ou eventos familiares.

A base molecular da tolerância e da dependência do álcool não é conhecida com certeza, e tampouco se sabe se os dois fenômenos refletem efeitos opostos em uma via molecular compartilhada. A tolerância pode resultar da suprarregulação de uma via induzida pelo etanol em resposta à presença contínua de etanol. A dependência pode resultar da hiperatividade da mesma via após a dissipação do efeito do etanol e antes do sistema ter tido tempo suficiente para retornar a um estado normal livre de etanol.

A exposição crônica de animais ou de células em cultura ao álcool desencadeia inúmeras respostas adaptativas, que envolvem neurotransmissores e seus receptores, canais iônicos e enzimas que participam das vias de transdução de sinal. A suprarregulação do subtipo NMDA de receptores de glutamato e dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem pode constituir a base das convulsões que acompanham a síndrome de abstinência de álcool. Com base na capacidade dos fármacos sedativos-hipnóticos que aumentam a neurotransmissão GABAérgica de substituir o álcool durante a abstinência e em evidências de infrarregulação das respostas mediadas pelo $GABA_A$ com exposição crônica ao álcool, acredita-se que as alterações na neurotransmissão do GABA desempenham uma função central na tolerância e na abstinência.

Como outras substâncias de abuso, o etanol modula a atividade neural no circuito mesolímbico de recompensa da dopamina no cérebro e aumenta a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (ver Capítulo 32). O álcool afeta as concentrações locais de serotonina, opioides e dopamina – neurotransmissores envolvidos no sistema de recompensa do cérebro – e possui efeitos complexos na expressão dos receptores desses neurotransmissores e suas vias de sinalização. A descoberta de que a naltrexona, um antagonista não seletivo dos receptores opioides, ajuda os pacientes que estão se recuperando do alcoolismo a abster-se da bebida sustenta a ideia de que um sistema neuroquímico comum de recompensa é compartilhado por substâncias muito diferentes associadas à dependência física e psicológica. Há também evidências convincentes, a partir de modelos animais, de que o consumo de etanol e o comportamento de busca são reduzidos por antagonistas de outro regulador importante do sistema de recompensa do cérebro, o receptor CB_1 de canabinoides, que constitui o alvo molecular dos ingredientes ativos da maconha. Dois outros sistemas neuroendócrinos importantes que parecem desempenhar uma função essencial na modulação do comportamento de busca do etanol em animais de laboratório são o sistema de regulador do apetite – que utiliza peptídeos como a leptina, a grelina e o neuropeptídeo Y – e o sistema de resposta ao estresse – que é controlado pelo fator de liberação da corticotrofina.

2. Neurotoxicidade – O consumo de grandes quantidades de álcool por períodos extensos (habitualmente anos) leva, com frequência, a déficits neurológicos. A anormalidade neurológica mais comum no alcoolismo crônico consiste em lesão simétrica generalizada dos nervos periféricos, que começa com parestesias distais das mãos e dos pés. As alterações degenerativas também podem resultar em distúrbios da marcha e ataxia. Outros distúrbios neurológicos associados ao alcoolismo incluem demência e, raramente, doença desmielinizante.

A **síndrome de Wernicke-Korsakoff** é uma entidade relativamente incomum, porém importante, caracterizada por paralisia dos músculos externos do olho, ataxia e estado de confusão que pode evoluir para o coma e a morte. Essa síndrome está associada à deficiência de tiamina, porém raramente é observada na ausência de alcoolismo. Devido à importância da tiamina nessa condição patológica, e à ausência de toxicidade associada à administração de tiamina, todos os pacientes com suspeita de síndrome de Wernicke-Korsakoff (incluindo todos aqueles que chegam ao serviço de emergência com alteração da consciência, convulsões ou ambas) devem receber terapia com tiamina. Com frequência, os sinais oculares, a ataxia e a confusão melhoram imediatamente com a administração de tiamina. Entretanto, a maioria dos pacientes permanece com um transtorno de memória crônico incapacitante, conhecido como psicose de Korsakoff.

O álcool também pode prejudicar a acuidade visual, com embaciamento indolor que ocorre durante várias semanas após consumo maciço. As alterações em geral são bilaterais e simétricas,

booksmedicos.org

podendo ser acompanhadas de degeneração do nervo óptico. A ingestão de substitutos do etanol, como o metanol (ver "Farmacologia de outros alcoóis"), provoca distúrbios visuais graves.

C. Sistema cardiovascular

1. Miocardiopatia e insuficiência cardíaca – O álcool possui efeitos complexos no sistema cardiovascular. O consumo maciço de longa duração está associado à miocardiopatia dilatada com fibrose e hipertrofia ventricular. Em animais e nos seres humanos, o álcool induz diversas alterações nas células cardíacas, que podem contribuir para a miocardiopatia. Incluem ruptura da membrana, função deprimida das mitocôndrias e do retículo sarcoplasmático, acúmulo intracelular de fosfolipídeos e ácidos graxos e suprarregulação dos canais de cálcio regulados por voltagem. Há evidências de que os pacientes com miocardiopatia dilatada induzida pelo álcool tenham uma evolução significativamente mais grave que aqueles com miocardiopatia dilatada idiopática, embora a interrupção do consumo de álcool esteja associada a uma redução do tamanho cardíaco e melhora da função. O prognóstico mais sombrio para pacientes que continuam a beber parece ser devido, em parte, à interferência do etanol nos efeitos benéficos dos β-bloqueadores e dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

2. Arritmias – O consumo maciço de álcool – e, em particular, a ingestão compulsiva – está associado a arritmias, tanto atriais como ventriculares. Os pacientes que sofrem de síndrome de abstinência de álcool podem desenvolver arritmias graves, que podem refletir anormalidades no metabolismo do potássio ou do magnésio, bem como aumento da liberação de catecolaminas. As convulsões, a síncope e a morte súbita durante a abstinência de álcool podem ser causadas por essas arritmias.

3. Hipertensão – Estudos epidemiológicos confirmaram firmemente uma ligação entre o consumo maciço de álcool (mais de três doses por dia) e a hipertensão. Estima-se que o álcool seja responsável por cerca de 5% dos casos de hipertensão, tornando-o uma das causas mais comuns de hipertensão reversível. Essa associação não depende da obesidade, do consumo de sal, da ingestão de café e do tabagismo. Uma diminuição da ingestão de álcool parece ser efetiva para reduzir a pressão arterial em hipertensos que também fazem consumo maciço de álcool; a hipertensão observada nessa população também responde às medicações-padrão para pressão arterial.

4. Doença arterial coronariana – Embora os efeitos deletérios do uso excessivo de álcool no sistema cardiovascular estejam bem estabelecidos, há fortes evidências epidemiológicas de que o consumo *moderado* de álcool na verdade *evita* a ocorrência de doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico isquêmico e doença arterial periférica. Esse tipo de relação entre a mortalidade e a dose de uma substância é denominado relação "em forma de J". Os resultados dos estudos clínicos são sustentados pela capacidade do etanol de aumentar os níveis séricos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL, de *high-density lipoproteins*) (a forma de colesterol que parece proteger contra a aterosclerose; ver Capítulo 35), pela capacidade de inibir alguns dos processos inflamatórios subjacentes à aterosclerose, enquanto aumenta também a produção do anticoagulante endógeno, o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA, de *tissue plasminogen activator*; ver Capítulo 34), e pela presença nas bebidas alcoólicas (particularmente no vinho tinto) de antioxidantes e outras substâncias passíveis de proteger contra a aterosclerose. Esses estudos observacionais são intrigantes, porém não foram conduzidos estudos clínicos randomizados para analisar o possível benefício do consumo moderado de álcool na prevenção da DAC.

D. Sangue

O álcool afeta indiretamente a hematopoiese por meio de seus efeitos metabólicos e nutricionais, podendo também inibir diretamente a proliferação de todos os elementos celulares na medula óssea. O distúrbio hematológico mais comum observado em usuários crônicos consiste em anemia leve, que resulta da deficiência de ácido fólico associada ao álcool. A anemia ferropriva pode resultar de sangramento gastrintestinal. O álcool também foi implicado como causa de várias síndromes hemolíticas, algumas das quais estão associadas à hiperlipidemia e doença hepática grave.

E. Sistema endócrino e equilíbrio eletrolítico

O uso crônico de álcool possui efeitos importantes no sistema endócrino e no equilíbrio hidreletrolítico. Relatos clínicos de ginecomastia e atrofia testicular em casos de alcoolismo com ou sem cirrose sugerem um distúrbio no equilíbrio nos hormônios esteroides.

Os indivíduos com doença hepática crônica podem apresentar distúrbios do equilíbrio eletrolítico, incluindo ascite, edema e derrames. As alterações do potássio corporal total induzidas por vômitos e diarreia, bem como o aldosteronismo secundário grave, podem contribuir para a fraqueza muscular e ser agravadas pela terapia diurética. As alterações metabólicas causadas pelo metabolismo de grandes quantidades de etanol podem resultar em hipoglicemia, devido ao comprometimento da gliconeogênese hepática, e em cetose, causada pelo excesso de fatores lipolíticos, em particular níveis aumentados de cortisol e de hormônio do crescimento.

F. Síndrome alcoólica fetal

O abuso crônico de álcool pela mãe durante a gravidez está associado a efeitos teratogênicos, e o álcool constitui uma importante causa de deficiência intelectual e malformação congênita. As anormalidades que foram caracterizadas como síndrome alcoólica fetal incluem: (1) retardo do crescimento intrauterino, (2) microcefalia, (3) coordenação precária, (4) subdesenvolvimento da região mesofacial (aparência de face achatada) e (5) anomalias articulares menores. Os casos mais graves podem incluir defeitos cardíacos congênitos e deficiência intelectual. Embora o nível de ingestão de álcool necessário para causar déficits neurológicos graves pareça ser muito alto, o limiar para produzir déficits neurológicos mais sutis é incerto.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos teratogênicos do etanol são desconhecidos. O etanol atravessa a placenta com rapidez e alcança concentrações no feto que são semelhantes às do sangue materno. O fígado fetal possui pouca ou nenhuma atividade de ADH, de modo que o feto deve depender das enzimas maternas e placentárias para a eliminação do álcool.

As anormalidades neuropatológicas de síndrome alcoólica fetal observadas nos seres humanos indicam que o etanol desencadeia neurodegeneração apoptótica e também provoca migração neuronal e glial aberrante no sistema nervoso em desenvolvimento. Em sistemas de cultura de tecido, o etanol provoca uma notável redução no crescimento dos axônios.

booksmedicos.org

G. Sistema imune

Os efeitos do álcool no sistema imune são complexos; a função imune em alguns tecidos é inibida (p. ex., nos pulmões), ao passo que a função imune hiperativa patológica em outros tecidos é desencadeada (p. ex., no fígado, no pâncreas). Além disso, a exposição aguda e crônica ao álcool exerce efeitos amplamente diferentes sobre a função imune. Os tipos de alterações imunológicas relatadas para o pulmão incluem supressão da função dos macrófagos alveolares, inibição da quimiotaxia dos granulócitos e redução do número e da função das células T. No fígado, observa-se um aumento na função das células essenciais do sistema imune inato (p. ex., células de Kupffer, células hepáticas estreladas) e na produção de citocinas. Além da lesão inflamatória precipitada no fígado e no pâncreas, pelo uso maciço e crônico de álcool, essa substância predispõe a infecções, particularmente pulmonares, agrava a morbidade e aumenta o risco de mortalidade de pacientes com pneumonia.

H. Aumento do risco de câncer

O uso crônico de álcool aumenta o risco de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago e fígado. As evidências também apontam para um pequeno aumento no risco de câncer de mama em mulheres. São necessárias muito mais informações para que se possa estabelecer um nível limiar para o consumo de álcool relacionado com o câncer. O álcool em si não parece ser carcinogênico na maioria dos sistemas de testes. Todavia, seu principal metabólito, o acetaldeído, pode lesionar o DNA, da mesma maneira que as espécies reativas de oxigênio produzidas pelo aumento da atividade do citocromo P450. Outros fatores implicados na ligação entre o álcool e o câncer incluem alterações no metabolismo do folato e efeitos da inflamação crônica na promoção do crescimento.

Interações entre álcool e fármacos

As interações entre o etanol e outros fármacos podem ter efeitos clínicos importantes, que resultam de alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica do segundo fármaco.

As interações farmacocinéticas mais comuns entre álcool e fármaco ocorrem em consequência de aumentos induzidos pelo álcool das enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, conforme descrito no Capítulo 4. Por conseguinte, o consumo prolongado de álcool sem lesão do fígado pode aumentar a biotransformação metabólica de outros fármacos. A indução das enzimas hepáticas do citocromo P450, mediada pelo etanol, é particularmente importante em relação ao paracetamol. O consumo crônico de três ou mais doses por dia aumenta o risco de hepatotoxicidade, devido a níveis tóxicos ou até mesmo terapêuticos elevados de paracetamol em decorrência da conversão aumentada, mediada pelo citocromo P450, do paracetamol em metabólitos hepatotóxicos reativos (ver Figura 4-5). Os regulamentos atuais da FDA exigem que os produtos de venda livre que contêm paracetamol devem apresentar uma advertência sobre a relação existente entre o consumo de etanol e a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol.

Em contrapartida, o uso *agudo* de álcool pode inibir o metabolismo de outros fármacos, devido à redução da atividade enzimática ou à diminuição do fluxo sanguíneo hepático. As fenotiazinas, os antidepressivos tricíclicos e os sedativos-hipnóticos constituem os fármacos mais importantes que interagem com o álcool por esse mecanismo farmacocinético.

As interações farmacodinâmicas também são de grande importância clínica. A depressão aditiva do SNC que ocorre quando o álcool é associado a outros depressores do SNC, particularmente sedativos-hipnóticos, é muito importante. O álcool também potencializa os efeitos farmacológicos de muitos fármacos não sedativos, incluindo vasodilatadores e agentes hipoglicemiantes orais.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DO ETANOL

O álcool constitui a causa mais evitável de morbidade e mortalidade em comparação com todas as outras drogas combinadas, à exceção do tabaco. A investigação de fatores etiológicos específicos ou a identificação de variáveis predisponentes significativas para o uso abusivo de álcool têm levado a resultados decepcionantes. O tipo de personalidade, os estresses intensos da vida, os transtornos psiquiátricos e os modelos dos papéis parentais não constituem preditores confiáveis de abuso de álcool. Embora os fatores ambientais claramente desempenhem uma função, evidências sugerem que existe uma grande contribuição genética no desenvolvimento do alcoolismo. Não é surpreendente constatar o fato de que os polimorfismos da ADH e da ALDH, que levam a um acúmulo aumentado de aldeído e rubor facial associado, náuseas e hipotensão, parecem proteger contra o alcoolismo. Grande parte da atenção nos experimentos de mapeamento genético tem sido concentrada em proteínas de sinalização da membrana, que são conhecidas por serem afetadas pelo etanol, bem como em constituintes proteicos das vias de recompensa no cérebro. Foram identificados polimorfismos associados a uma relativa insensibilidade ao álcool e, presumivelmente, a um maior risco de abuso em genes que codificam uma subunidade α do receptor de $GABA_A$, um receptor muscarínico M_2, um transportador de serotonina, adenililciclase e um canal de potássio. A ligação de um polimorfismo do gene de receptor de opioide e uma resposta atenuada à naltrexona levanta a possibilidade de uma farmacoterapia orientada por genótipo para a dependência de álcool.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR ÁLCOOL

Os indivíduos não tolerantes que consomem álcool em grandes quantidades desenvolvem efeitos típicos de superdosagem aguda de sedativos-hipnóticos, além dos efeitos cardiovasculares descritos anteriormente (vasodilatação, taquicardia) e irritação gastrintestinal. Como a tolerância não é absoluta, até mesmo indivíduos com dependência crônica podem sofrer intoxicação grave se for consumida uma quantidade suficiente de álcool.

Os objetivos mais importantes no tratamento da intoxicação aguda por álcool consistem em impedir a ocorrência de depressão respiratória grave e aspiração dos vômitos. Mesmo na presença de níveis sanguíneos muito altos de etanol, existe a probabilidade de sobrevida, contanto que os sistemas respiratório e cardiovascular possam ser sustentados. A concentração sanguínea média de álcool nos casos fatais é de mais de 400 mg/dL; entretanto, a dose letal varia, devido a graus variáveis de tolerância.

Com frequência, é necessário corrigir os desequilíbrios eletrolíticos, e as alterações metabólicas podem exigir tratamento da hipoglicemia e da cetoacidose com a administração de

booksmedicos.org

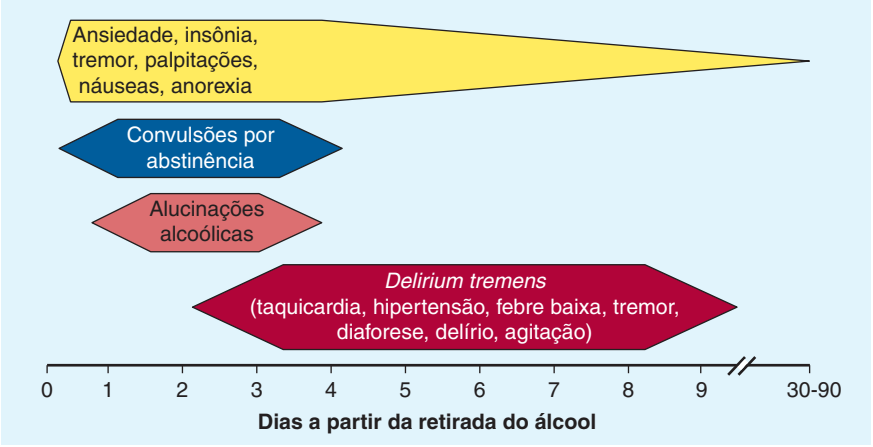


FIGURA 23-2 Sequência temporal de eventos durante a síndrome de abstinência de álcool. Os primeiros sinais e sintomas que se manifestam consistem em ansiedade, insônia, tremor, palpitações, náuseas e anorexia, bem como (nas síndromes graves) alucinações e convulsões. Costuma-se verificar o desenvolvimento de *delirium tremens* em 48 a 72 horas após a interrupção do consumo. Os primeiros sintomas (ansiedade, insônia, etc.) podem persistir em uma forma mais leve por vários meses após a retirada do álcool.

glicose. Administra-se **tiamina** para proteger contra a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Os pacientes desidratados e que apresentam vômitos também devem receber soluções eletrolíticas. Se o vômito for intenso, podem ser necessárias grandes quantidades de potássio, contanto que a função renal esteja normal.

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL

A retirada abrupta do álcool em um indivíduo com dependência leva a uma síndrome característica de agitação motora, ansiedade, insônia e redução do limiar convulsivo. Em geral, a gravidade da síndrome é proporcional ao grau e à duração do abuso. Entretanto, esse quadro pode ser acentuadamente modificado pelo uso de outros sedativos, bem como por fatores associados (p. ex., diabetes, lesão). Em sua forma mais branda, a síndrome de abstinência de álcool com aumento do pulso e da pressão arterial, tremor, ansiedade e insônia ocorre em 6 a 8 horas após a interrupção do consumo (Figura 23-2). Em geral, esses efeitos diminuem em 1 a 2 dias, embora alguns deles, como a ansiedade e os distúrbios do sono, possam ser observados em níveis decrescentes durantes vários meses. Em alguns casos, ocorrem reações agudas mais graves, e os pacientes apresentam risco de convulsões por abstinência ou alucinações durante os primeiros 1 a 5 dias de privação. A abstinência de álcool constitui uma das causas mais comuns de convulsões em adultos. Vários dias depois, os indivíduos podem desenvolver a síndrome de *delirium tremens*, caracterizada por delírio, agitação, instabilidade do sistema nervoso autônomo, febre baixa e diaforese.

O principal objetivo da terapia farmacológica no período de abstinência de álcool é a prevenção de convulsões, delírio e arritmias. O equilíbrio do potássio, do magnésio e do fosfato deve ser restaurado o mais rápido possível, de acordo com a função renal. A terapia com tiamina é iniciada em todos os casos. Os indivíduos com abstinência leve não precisam de qualquer outra assistência farmacológica.

Nos casos mais graves, o tratamento farmacológico específico para a desintoxicação envolve dois princípios básicos: a substituição do álcool por um fármaco sedativo-hipnótico de ação longa e, em seguida, a redução gradativa da dose do fármaco de ação longa. Em virtude de sua ampla margem de segurança, os benzodiazepínicos são preferidos. A escolha de um agente específico dessa classe geralmente baseia-se em considerações farmacocinéticas ou econômicas. Os benzodiazepínicos de ação longa, incluindo o **clordiazepóxido** e o **diazepam,** têm a vantagem de exigir doses menos frequentes. Tendo em vista que seus metabólitos farmacologicamente ativos são eliminados de modo lento, os fármacos de ação longa promovem um efeito de redução gradativa da dose. Uma desvantagem desses fármacos reside no fato de que eles e seus metabólitos ativos podem acumular-se, particularmente em pacientes com comprometimento da função hepática. Os fármacos de ação curta, como o **lorazepam** e o **oxazepam**, são convertidos com rapidez em metabólitos hidrossolúveis inativos, que não irão se acumular, de modo que, por esse motivo, esses fármacos de ação curta são, em particular, úteis para pacientes alcoolistas com doença hepática. Os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral nos casos leves ou moderados, ou por via parenteral em pacientes com reações de abstinência mais graves.

Após tratamento agudo da síndrome de abstinência de álcool, as medicações sedativo-hipnóticas devem ser reduzidas de modo gradativo e lentamente no decorrer de várias semanas. A desintoxicação completa não é obtida com apenas alguns dias de abstinência. Podem ser necessários vários meses para a restauração da função normal do sistema nervoso, particularmente o sono.

TRATAMENTO DO ALCOOLISMO

Após desintoxicação, a terapia psicossocial em programas de reabilitação intensiva, com o paciente internado ou ambulatorial, serve como principal tratamento da dependência. Outros problemas psiquiátricos, mais comumente transtornos depressivos ou de ansiedade, com frequência coexistem com o alcoolismo e, se não forem tratados, podem contribuir para a tendência dos indivíduos desintoxicados a sofrer recidiva. O tratamento desses transtornos associados com aconselhamento e fármacos pode ajudar a diminuir a taxa de recidiva dos pacientes dependentes.

booksmedicos.org

Três fármacos – o dissulfiram, a naltrexona e o acamprosato – têm aprovação da FDA para o tratamento adjuvante da dependência de álcool.

Naltrexona

A naltrexona, um antagonista dos opioides de ação relativamente longa, bloqueia os efeitos nos receptores opioides μ (ver Capítulo 31). Estudos em animais de laboratório sugeriram inicialmente uma ligação entre o consumo de álcool e os opioides. A injeção de pequenas quantidades de opioides foi acompanhada de aumento no consumo de álcool, ao passo que a administração de antagonistas dos opioides inibiu a autoadministração de álcool.

Em diversos estudos clínicos de curto prazo (12 a 16 semanas) controlados por placebo, foi constatado que a naltrexona, tanto isolada como em associação com aconselhamento comportamental, reduz a taxa de recidiva do consumo ou da dependência e diminui o desejo compulsivo de álcool, particularmente em pacientes com altas taxas de adesão ao fármaco. A naltrexona foi aprovada pela FDA para o tratamento da dependência de álcool.

Em geral, a naltrexona é administrada uma vez ao dia em uma dose oral de 50 mg para o tratamento do alcoolismo. Uma formulação de liberação prolongada, administrada por injeção IM, uma vez a cada quatro semanas, também é efetiva. O fármaco pode causar hepatotoxicidade dependente da dose e deve ser usado com cautela em pacientes com evidências de anormalidades na atividade das aminotransferases séricas. A associação da naltrexona com o dissulfiram deve ser evitada, visto que ambos os fármacos são hepatotoxinas potenciais. A administração de naltrexona a pacientes com dependência física de opioides precipita uma síndrome de abstinência aguda, de modo que os pacientes devem estar livres de opioides antes de iniciar a terapia com naltrexona. A naltrexona também bloqueia os efeitos analgésicos terapêuticos de doses habituais de opioides.

Acamprosato

O acamprosato vem sendo usado na Europa há vários anos para o tratamento da dependência de álcool e foi aprovado para essa indicação pela FDA. À semelhança do etanol, o acamprosato tem muitos efeitos moleculares, incluindo ações sobre os receptores de GABA, de glutamato, serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos. Provavelmente suas ações mais bem caracterizadas sejam as de um antagonista fraco dos receptores de NMDA e ativador dos receptores de $GABA_A$. Em estudos clínicos conduzidos na Europa, o acamprosato reduziu as taxas de recidiva em curto e longo prazo (mais de seis meses) quando associado com psicoterapia. Em um estudo clínico norte-americano de grande porte, que comparou o acamprosato com a naltrexona e com a terapia combinada com acamprosato e naltrexona (o estudo COMBINE), o acamprosato não demonstrou um efeito estatisticamente significativo como única medicação ou em associação à naltrexona.

O acamprosato é administrado na forma de um a dois comprimidos de 333 mg de revestimento entérico, três vezes ao dia. O fármaco é pouco absorvido, e o alimento reduz ainda mais sua absorção. O acamprosato é amplamente distribuído, com eliminação renal. Não parece participar de interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em efeitos gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e exantema. Não deve ser usado em pacientes com comprometimento renal grave.

Dissulfiram

O dissulfiram provoca extremo desconforto em pacientes que consomem bebidas alcoólicas. Esse fármaco tem pouco efeito como única medicação; entretanto, ocorrem rubor, cefaleia pulsátil, náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão e confusão em poucos minutos após o consumo de álcool por um indivíduo em uso de dissulfiram. Os efeitos podem durar 30 minutos nos casos leves ou várias horas nos casos graves. O dissulfiram atua ao inibir a ALDH. Por conseguinte, o álcool é metabolizado normalmente, porém ocorre acúmulo de acetaldeído.

O dissulfiram sofre absorção rápida e completa pelo trato gastrintestinal, entretanto é necessário um período de 12 horas para que ocorra sua ação integral. A taxa de eliminação é lenta, de modo que sua ação pode persistir por vários dias após a última dose. O dissulfiram inibe o metabolismo de muitos outros agentes terapêuticos, incluindo fenitoína, anticoagulantes orais e isoniazidas. O fármaco não deve ser administrado com medicações que contenham álcool, incluindo medicações vendidas sem receita médica, como aquelas listadas na Tabela 63-3. Disulfiram pode causar um pequeno aumento das transaminases hepáticas. Sua segurança durante a gravidez não foi demonstrada.

Como a adesão à terapia com dissulfiram é baixa, e como as evidências de sua eficácia a partir dos estudos clínicos realizados são fracas, esse fármaco não é mais comumente usado.

Outros fármacos

Vários outros fármacos demonstraram ser eficazes na manutenção da abstinência e na redução do desejo compulsivo no alcoolismo crônico, embora nenhum tenha sido aprovado pela FDA para esse uso. Esses fármacos incluem a ondansetrona, um antagonista dos receptores de serotonina $5\text{-}HT_3$ (ver Capítulos 16, 62); o topiramato, um fármaco usado para as crises parciais e tônico-clônicas generalizadas (ver Capítulo 24); e o baclofeno, um antagonista dos receptores de GABA usado como espasmolítico (ver Capítulo 27). Com base em evidências obtidas de sistemas de modelos, esforços estão sendo envidados para explorar agentes capazes de modular os receptores CB_1 de canabinoides, os receptores do fator de liberação da corticotrofina e os sistemas de receptores de GABA, bem como vários outros alvos possíveis. Foi constatado que o rimonabanto, um antagonista dos receptores CB_1 suprime os comportamentos relacionados com o álcool em modelos animais, e esse fármaco está sendo testado em ensaios clínicos de alcoolismo.

FARMACOLOGIA DE OUTROS ALCOÓIS

Outros alcoóis relacionados com o etanol têm amplas aplicações como solventes industriais e, em certas ocasiões, provocam intoxicação grave. Entre eles, o **metanol** e o **etilenoglicol** constituem duas das causas mais comuns de intoxicação. O **álcool isopropílico** (isopropranol, álcool de uso hospitalar) é outro álcool que algumas vezes é ingerido quando não há disponibilidade de etanol. Provoca coma, irritação gastrintestinal, náuseas e vômitos, porém não está habitualmente associado a lesão da retina ou renal.

METANOL

O metanol (álcool metílico, álcool de madeira) é amplamente usado na produção industrial de compostos orgânicos sintéticos

booksmedicos.org

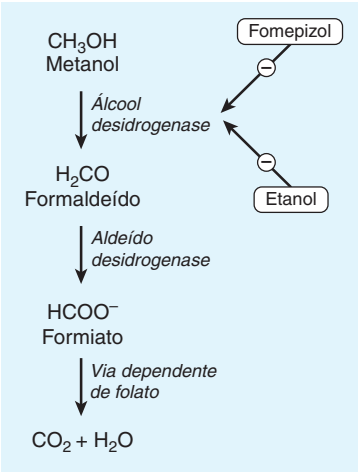


FIGURA 23-3 O metanol é convertido nos metabólitos tóxicos, o formaldeído e o formiato, pela álcool desidrogenase e pela aldeídodesidrogenase. Ao inibir a álcool desidrogenase, o fomepizol e o etanol reduzem a formação de metabólitos tóxicos.

e como constituinte de muitos solventes comerciais. Em casa, o metanol costuma ser encontrado na forma de "*canned heat*" (combustível para cozinhar) ou em produtos para lavar para-brisas. As intoxicações ocorrem por ingestão acidental de produtos contendo metanol, ou quando ele é ingerido erroneamente como substituto do etanol.

O metanol pode ser absorvido por meio da pele ou do trato respiratório ou gastrintestinal; em seguida, distribui-se pela água corporal. O principal mecanismo de eliminação do metanol nos seres humanos consiste em sua oxidação a formaldeído, ácido fórmico e CO_2 (Figura 23-3).

As espécies animais exibem uma grande variabilidade nas doses letais médias de metanol. A suscetibilidade específica dos seres humanos à toxicidade do metanol deve-se a seu metabolismo a formiato e formaldeído, e não ao próprio metanol. Como a conversão do metanol em seus metabólitos tóxicos é relativamente lenta, com frequência observa-se uma demora de 6 a 30 horas antes do aparecimento de toxicidade grave.

Os achados físicos na intoxicação inicial por metanol em geral são inespecíficos, como embriaguez, gastrite e, possivelmente, elevação do hiato osmolar (ver Capítulo 58). Nos casos graves, o odor do formaldeído pode estar presente no ar expirado ou na urina. Depois de um tempo, o sintoma mais característico da intoxicação por metanol – distúrbio visual – ocorre com acidose metabólica com hiato aniônico. O distúrbio visual costuma ser descrito como "estar em uma tempestade de neve" e pode evoluir para a cegueira. Algumas vezes, podem ser detectadas alterações da retina ao exame, porém elas costumam ocorrer tardiamente. O desenvolvimento de bradicardia, o coma prolongado, as convulsões e a acidose resistente indicam prognóstico reservado. A causa de morte nos casos fatais consiste em súbita cessação da respiração. Uma concentração sérica de metanol acima de 20 mg/dL justifica a necessidade de tratamento, e uma concentração acima de 50 mg/dL é considerada grave o suficiente para exigir hemodiálise. Os níveis séricos de formiato constituem uma melhor indicação da patologia clínica, porém não estão amplamente disponíveis.

O tratamento inicial para a intoxicação por metanol, a exemplo de todas as situações de intoxicação críticas, consiste em suporte da respiração. Existem três modalidades específicas de tratamento para a intoxicação grave por metanol: a supressão do metabolismo a produtos tóxicos pela ADH, a hemodiálise para aumentar a remoção de metanol e seus produtos tóxicos e a alcalinização para neutralizar a acidose metabólica.

A principal enzima responsável pela oxidação do metanol no fígado é a ADH (Figura 23-3). O **fomepizol**, um inibidor da ADH, está aprovado para o tratamento da intoxicação por metanol e etilenoglicol. Esse inibidor é administrado por via intravenosa, em uma dose de ataque de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg a cada 12 horas durante 48 horas e, a seguir, 15 mg/kg a cada 12 horas subsequentemente, até o nível sérico de metanol cair abaixo de 20 a 30 mg/dL. O aumento da dose depois de 48 horas baseia-se na evidência de que o fomepizol induz rapidamente seu próprio metabolismo pelo sistema citocromo P450. Os pacientes submetidos a hemodiálise recebem fomepizol com mais frequência (6 horas após a dose de ataque e, posteriormente, a cada 4 horas). O fomepizol parece ser seguro durante o curto período no qual é administrado para o tratamento da intoxicação por metanol ou etilenoglicol. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em queimação no local de infusão, cefaleia, náuseas e tontura. O etanol por via intravenosa constitui uma alternativa ao fomepizol. Apresenta maior afinidade pela ADH do que o metanol; por conseguinte, a saturação da enzima com etanol diminui a produção de formato. O etanol é administrado por via intravenosa como tratamento para a intoxicação por metanol e etilenoglicol. As características do metabolismo do etanol são dependentes da dose e a variabilidade desse metabolismo exige monitoração frequente dos níveis sanguíneos de etanol para assegurar uma concentração apropriada do álcool.

Nos casos de intoxicação grave, a hemodiálise (discutida no Capítulo 58) pode ser usada para eliminar tanto o metanol como o formiato do sangue. Duas outras medidas são comumente adotadas. Devido à ocorrência de acidose metabólica profunda na intoxicação por metanol, o tratamento com bicarbonato é, com frequência, necessário. Como os sistemas dependentes de folato são responsáveis pela oxidação do ácido fórmico a CO_2 nos seres humanos (Figura 23-3), o ácido folínico e o ácido fólico costumam ser administrados a pacientes intoxicados por metanol, embora isso nunca tenha sido totalmente testado em estudos clínicos.

ETILENOGLICOL

Os alcoóis poli-hídricos, como o etilenoglicol (CH_2OHCH_2OH), são usados como permutadores de calor, em formulações anticongelantes e como solventes industriais. As crianças pequenas e os animais algumas vezes são atraídos pelo sabor doce do etilenoglicol; é raro ocorrer ingestão intencional como substituto do etanol ou em tentativa de suicídio. Embora seja relativamente inócuo e eliminado pelo rim, o etilenoglicol é metabolizado a oxalatos e aldeídos tóxicos.

Ocorrem três estágios na superdosagem de etilenoglicol. No decorrer das primeiras horas após sua ingestão, ocorre excitação transitória, seguida de depressão do SNC. Depois de um período de 4 a 12 horas, verifica-se o desenvolvimento de acidose metabólica grave, devido ao acúmulo de metabólitos ácidos e lactato. Por fim, ocorre depósito de cristais de oxalato nos túbulos renais, seguido de insuficiência renal tardia. O reconhecimento de acidose com hiato aniônico, hiato osmolar e cristais

booksmedicos.org

de oxalato na urina de um paciente sem sintomas visuais é essencial para o estabelecimento do diagnóstico de intoxicação por etilenoglicol.

À semelhança da intoxicação por metanol, a administração precoce de fomepizol constitui o tratamento-padrão para a intoxicação por etilenoglicol. O tratamento intravenoso com fomepizol é iniciado imediatamente, conforme descrito para a intoxicação por metanol, e continuado até que a concentração sérica de etilenoglicol do paciente caia abaixo do limiar tóxico (20 a 30 mg/dL). A administração intravenosa de etanol constitui uma alternativa ao fomepizol na intoxicação por etilenoglicol. A hemodiálise remove efetivamente o etilenoglicol e seus metabólitos tóxicos, sendo recomendada para pacientes com concentração sérica de etilenoglicol acima de 50 mg/dL, acidose metabólica significativa e comprometimento renal significativo. O fomepizol tem reduzido a necessidade de hemodiálise, particularmente em pacientes com acidose menos grave e função renal intacta.

RESUMO Os alcoóis e fármacos associados

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação, efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ALCOÓIS			
• Etanol	Múltiplos efeitos nos receptores de neurotransmissores, canais iônicos e vias de sinalização	Antídoto na intoxicação por metanol e etilenoglicol	Metabolismo de ordem zero • a duração depende da dose • *Toxicidade:* agudamente, depressão do SNC e insuficiência respiratória • cronicamente, lesão de muitos sistemas, incluindo fígado, pâncreas, trato gastrintestinal e SNC e periférico • *Interações*: induz a CYP2E1 • conversão aumentada do paracetamol em metabólito tóxico
• *Metanol: a intoxicação resulta em níveis tóxicos de formiato, que provocam distúrbio visual característico, com coma, convulsões, acidose e morte por insuficiência respiratória*			
• *Etilenoglicol: a intoxicação produz aldeídos tóxicos e oxalatos, causando lesão renal e acidose grave*			
FÁRMACOS USADOS NA ABSTINÊNCIA AGUDA DE ETANOL			
• Benzodiazepínicos (p. ex., clordiazepóxido, diazepam, lorazepam)	Agonistas dos receptores de BDZ que facilitam a ativação dos receptores de $GABA_A$ mediada pelo GABA	Prevenção e tratamento da síndrome aguda de abstinência de etanol	Ver Capítulo 22
• Tiamina (vitamina B_1)	Vitamina essencial necessária para a síntese da coenzima pirofosfato de tiamina	Administrada a pacientes com suspeita de alcoolismo (que exibem intoxicação aguda por álcool ou síndrome de abstinência de álcool) para evitar a síndrome de Wernicke-Korsakoff	Administrada por via parenteral • *Toxicidade:* nenhuma • *Interações:* nenhuma
FÁRMACOS USADOS NO ALCOOLISMO CRÔNICO			
• Naltrexona	Antagonista não seletivo competitivo dos receptores de opioide	Risco reduzido de recidiva em indivíduos com alcoolismo	Disponível em formulação oral ou parenteral de ação longa • *Toxicidade:* efeitos gastrintestinais e toxicidade hepática; precipita uma reação de abstinência em indivíduos com dependência física de opioides e impede o efeito analgésico de opioides
• Acamprosato	Agonista dos receptores NMDA pouco elucidado e efeitos agonistas no $GABA_A$	Risco reduzido de recidiva em indivíduos com alcoolismo	*Toxicidade:* efeitos gastrintestinais e exantema
• Dissulfiram	Inibe a ALDH, resultando em acúmulo de aldeído durante a ingestão de etanol	Impede o consumo de álcool em indivíduos com dependência de álcool	*Toxicidade:* pouco efeito isoladamente, porém com ocorrência de rubor, cefaleia, náuseas, vômitos e hipotensão graves e potencialmente perigosos quando associado com etanol
FÁRMACOS USADOS NA TOXICIDADE AGUDA POR METANOL OU ETILENOGLICOL			
• Fomepizol	Inibe a ADH, impede a conversão do metanol e do etilenoglicol em metabólitos tóxicos	Intoxicação por metanol e etilenoglicol	Fármaco órfão • *Toxicidade:* cefaleia, náuseas, tonturas, reações alérgicas raras
• *Etanol: maior afinidade do que o metanol ou o etilenoglicol pela ADH; usado para reduzir o metabolismo do metanol e do etilenoglicol a produtos tóxicos*			

ADH, álcool desidrogenase; ALDH, aldeído desidrogenase.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME AGUDA DE ABSTINÊNCIA DE ÁLCOOL (VER TAMBÉM CAPÍTULO 22 PARA OUTROS BENZODIAZEPÍNICOS)
Cloridrato de clordiazepóxido
Diazepam
Lorazepam
Oxazepram
Cloridrato de tiamina
FÁRMACOS PARA A PREVENÇÃO DO USO ABUSIVO DE ÁLCOOL
Acamprosato de cálcio
Dissulfiram
Cloridrato de naltrexona
FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR METANOL OU ETILENOGLICOL
Etanol
Fomepizol

REFERÊNCIAS

Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Engl J Med 2008;359:715.

Anton RF et al: Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: The COMBINE study: A randomized controlled trial. JAMA 2006;295:2003.

Brent J: Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med 2009;360:2216.

Brodie MS et al: Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:1625.

CDC Fetal Alcohol Syndrome website: http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/

Chen YC et al: Polymorphism of ethanol-metabolism genes and alcoholism: Correlation of allelic variations with the pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. Chem Biol Interact 2009;178:2.

Colombo G et al: The cannabinoid CB1 receptor antagonist, rimonabant, as a promising pharmacotherapy for alcohol dependence: Preclinical evidence. Mol Neurobiol 2007;36:102.

Crabbe JC et al: Alcohol-related genes: Contributions from studies with genetically engineered mice. Addict Biol 2006;11:195.

Das SK, Vasudevan DM: Alcohol-induced oxidative stress. Life Sci 2007;81:177.

Edenberg HJ: The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. Alcohol Res Health 2007;30:5.

Heffernan TM: The impact of excessive alcohol use on prospective memory: A brief review. Curr Drug Abuse Rev 2008;1:36.

Heilig M, Egli M: Pharmacologic treatment of alcohol dependence: Target symptoms and target mechanisms. Pharmacol Ther 2006;111:855.

Hendricson AW et al: Aberrant synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors underlies ethanol withdrawal hyperexcitability. J Pharmacol Exp Ther 2007;321:60.

Johnson BA: Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol 2008;75:34.

Jonsson IM et al: Ethanol prevents development of destructive arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:258.

Klatsky AL: Alcohol and cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:499.

Lepik KJ et al: Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: A comparison of ethanol and fomepizole. Ann Emerg Med 2009;53:439.

Lobo IA, Harris RA: GABA(A) receptors and alcohol. Pharmacol Biochem Behav 2008;90:90.

Mann K et al: Acamprosate: Recent findings and future research directions. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:1105.

Mayfield RD, Harris RA, Schuckit MA: Genetic factors influencing alcohol dependence. Br J Pharmacol 2008;154:275.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism website: http://www.niaaa.nih.gov/

O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ: Alcohol and cardiovascular health: The razor-sharp double-edged sword. J Am Coll Cardiol 2007:50:1009.

Olson KR et al (editors): *Poisoning and Drug Overdose*, 6th ed. McGraw-Hill, 2012.

Qiang M, Denny AD, Ticku MK: Chronic intermittent ethanol treatment selectively alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit surface expression in cultured cortical neurons. Mol Pharmacol 2007:72:95.

Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007;7:599.

Shuckit MA: Alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:492.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N: Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001867.

Tetrault JM, O'Connor PG: Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. Crit Care Clin 2008;24:767.

Wolf FW, Heberlein U: Invertebrate models of drug abuse. J Neurobiol 2003; 54:161.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse rapaz apresenta os sinais e sintomas clássicos de intoxicação aguda por álcool, que é confirmada pela concentração de álcool no sangue. Com base na descrição do caso, não está claro se o paciente era tolerante aos efeitos do álcool, porém a concentração em seu sangue estava dentro da faixa letal para um indivíduo não tolerante. É provável que a morte tenha resultado de colapso respiratório e cardiovascular antes do atendimento, sendo o quadro complicado por pneumonite química em consequência da aspiração do vômito. O tratamento da intoxicação aguda por álcool consiste em assistência de suporte-padrão das vias respiratórias, respiração e circulação (ver Capítulo 58). Deveria ser obtido um acesso intravenoso para administração de glicose e tiamina, bem como de outros eletrólitos e vitaminas. Se um indivíduo jovem e previamente saudável receber assistência médica a tempo, é provável que os cuidados de suporte sejam muito efetivos. Com a recuperação do paciente, é importante estar atento para os sinais e sintomas da síndrome de abstinência de álcool.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

24 Fármacos anticonvulsivantes

Roger J. Porter, MD, e Brian S. Meldrum, MB, PhD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 23 anos chega ao consultório para revisão das medicações anticonvulsivantes. Há sete anos, essa mulher jovem e saudável nos demais aspectos sofreu uma crise tônico-clônica generalizada (CTCG) em casa. Ela foi levada imediatamente ao serviço de emergência, ocasião na qual estava consciente, porém com queixa de cefaleia. O neurologista que a atendeu prescreveu levetiracetam, 500 mg duas vezes ao dia. Quatro dias depois, o eletrencefalograma (EEG) revelou raras ondas pontiagudas na região temporal direita. A ressonância magnética (RM) foi normal. Um ano depois desse episódio, um novo EEG permaneceu inalterado, e a dose de levetiracetam foi aumentada gradualmente até 1.000 mg duas vezes ao dia. A paciente não apresentou efeitos colaterais significativos com essa dose. Aos 21 anos, sofreu uma segunda CTCG enquanto estava na faculdade; uma entrevista posterior com sua colega de quarto na época revelou uma história de dois episódios recentes de alteração da consciência de 1 a 2 minutos, com estalar dos lábios (crises parciais complexas). Outro EEG realizado revelou picos ocasionais na região temporal direita. Qual é uma das possíveis estratégias para controlar os sintomas atuais dessa paciente?

Aproximadamente 1% da população mundial tem epilepsia, o segundo distúrbio neurológico mais comum depois da demência e do acidente vascular encefálico (AVE). Embora a terapia-padrão permita o controle das convulsões em 80% desses pacientes, milhões (500.000 pessoas apenas nos Estados Unidos) apresentam epilepsia não controlada. A epilepsia é um complexo sintomático heterogêneo – um distúrbio crônico caracterizado por convulsões recorrentes. As convulsões são episódios de duração limitada de disfunção cerebral, que resultam da descarga anormal dos neurônios cerebrais. As causas das convulsões são numerosas e incluem uma variedade completa de doenças neurológicas – desde infecção até neoplasia e traumatismo cranioencefálico. Em alguns subgrupos, foi comprovado que a hereditariedade é um fator predominante. Foi constatado que defeitos isolados de genes, em geral de natureza autossômica dominante envolvendo genes que codificam canais iônicos regulados por voltagem ou receptores de $GABA_A$, são responsáveis por um pequeno número de casos de epilepsia generalizada familiar. Comumente, uma família apresenta múltiplas síndromes de epilepsia, incluindo, por exemplo, convulsões febris, crises de ausência e epilepsia mioclônica juvenil.

Os fármacos anticonvulsivantes descritos neste capítulo também são usados em pacientes com convulsões febris ou com convulsões que ocorrem como parte de uma doença aguda, como a meningite. O termo "epilepsia" não costuma ser aplicado a esses pacientes, a não ser que se observe o desenvolvimento posterior de convulsões crônicas. Em certas ocasiões, as convulsões são causadas por um distúrbio metabólico ou tóxico agudo subjacente, e, nesse caso, a terapia apropriada deve ser direcionada para a anormalidade específica, como hipocalcemia. Entretanto, na maioria dos casos de epilepsia, a escolha da medicação depende da classificação empírica da convulsão.

DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA A EPILEPSIA

Durante um longo tempo, acreditou-se que um único **fármaco antiepiléptico** (**FAE**) pudesse ser desenvolvido para o tratamento de todas as formas de epilepsia. Entretanto, as causas da epilepsia são extremamente diversas e compreendem defeitos genéticos e de desenvolvimento, bem como processos infecciosos, doenças traumáticas, neoplásicas e degenerativas. Até o momento, a terapia farmacológica demonstra pouca evidência de especificidade etiológica. Existe alguma especificidade de acordo com o tipo de convulsão (Tabela 24-1), o que é mais claramente observado com as crises generalizadas do

booksmedicos.org

TABELA 24-1 Classificação dos tipos de convulsões

Crises parciais (focais)
Crises parciais simples
Crises parciais complexas
Crises parciais secundariamente generalizadas
Crises generalizadas
Crises tônico-clônicas generalizada (grande mal)
Crises de ausência (pequeno mal)
Crises tônicas
Crises atônicas
Crises clônicas e mioclônicas
Espasmos infantis[1]

[1]Uma síndrome epiléptica, mais do que um tipo específico de convulsão; os fármacos úteis nos espasmos infantis serão revisados separadamente.

tipo ausência. Essas crises costumam ocorrer com descargas de pico e onda de 2 a 3 Hz no EEG, respondendo à etossuximida e ao valproato, mas podendo ser exacerbadas pela fenitoína e carbamazepina. Os fármacos que atuam seletivamente nas crises de ausência podem ser identificados por triagens em animais, usando as crises clônicas por **pentilenotetrazol** limiares em camundongos ou ratos, ou camundongos mutantes apresentando episódios semelhantes à ausência (os denominados mutantes letárgicos, que "andam no mundo da lua" ou cambaleantes). Por outro lado, o teste com **eletrochoque máximo (ECM)**, com supressão da fase extensora tônica, identifica fármacos, como a fenitoína, a carbamazepina e a lamotrigina, que são ativos contra CTCG e crises parciais complexas. O uso do teste com eletrochoque máximo, como principal triagem inicial para novos fármacos, levou predominantemente à identificação inicial de fármacos com um mecanismo de ação que envolve a inativação prolongada do canal de Na^+ regulado por voltagem (ver Capítulo 14). As convulsões límbicas induzidas em ratos pelo processo de ignição elétrica (que envolve episódios repetidos de estimulação elétrica focal) provavelmente fornecem uma melhor triagem para prever a eficácia nas crises parciais complexas.

Os fármacos anticonvulsivantes existentes fornecem um controle adequado das convulsões em cerca de dois terços dos pacientes. A denominada "resistência a fármacos" pode ser observada desde o início da terapia ou pode surgir depois de um período de tratamento relativamente bem-sucedido. Várias explicações estão sendo procuradas em termos de dificuldade de acesso dos fármacos aos sítios-alvo ou insensibilidade das moléculas-alvo a esses fármacos. Nas crianças, algumas síndromes convulsivantes graves, associadas à lesão cerebral progressiva, são muito difíceis de tratar. Nos adultos, algumas crises focais mostram-se refratárias às medicações. Algumas delas, particularmente no lobo temporal, são acessíveis à ressecção cirúrgica. Parte da população resistente a fármacos pode responder à **estimulação do nervo vago (ENV)**, um tratamento não farmacológico para a epilepsia, hoje amplamente aprovado para tratar pacientes com crises parciais. Outro dispositivo aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da epilepsia parcial clinicamente refratária é o sistema neuroestimulador responsivo (RNS). O neuroestimulador RNS foi projetado para detectar a atividade elétrica anormal no cérebro e fornecer uma estimulação cerebral elétrica para normalizar a atividade antes de o paciente sofrer crises. Outros dispositivos, que utilizam vários paradigmas de estimulação elétrica, encontram-se em fase de desenvolvimento clínico. Um deles, um dispositivo de estimulação cerebral profunda, foi aprovado no Canadá e na Europa, porém não nos Estados Unidos.

Novos fármacos anticonvulsivantes estão sendo pesquisados não apenas por meio dos testes de triagem citados anteriormente, mas também por abordagens mais direcionadas. Estão sendo pesquisados compostos capazes de atuar por um de três mecanismos: (1) aumento da transmissão GABAérgica (inibitória), (2) diminuição da transmissão excitatória (em geral glutamatérgica) ou (3) modificação das condutâncias iônicas. Os efeitos pré-sinápticos sobre a liberação de transmissores parecem ser particularmente importantes, e são conhecidos alguns alvos moleculares, por exemplo, SV_2A (ver Figura 24-2).

Embora seja amplamente reconhecido que os fármacos anticonvulsivantes atuais são mais paliativos do que curativos, as estratégias bem-sucedidas para a identificação de fármacos modificadores da doença ou que impeçam a epileptogênese demonstraram ser difíceis de alcançar. Os alvos neuronais dos fármacos anticonvulsivantes atuais e potenciais incluem as sinapses, tanto excitatórias como inibitórias. A Figura 24-1 mostra uma sinapse glutamatérgica (excitatória), e a Figura 24-2 indica alvos em uma sinapse GABAérgica (inibitória).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

QUÍMICA

Até 1990, cerca de 16 fármacos anticonvulsivantes estavam disponíveis, dos quais 13 podem ser classificados em cinco grupos químicos muito semelhantes: barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinedionas, succinimidas e acetilureias. Esses grupos compartilham uma estrutura em anel heterocíclico semelhante, com uma variedade de substituintes (Figura 24-3). Para os fármacos que apresentam essa estrutura básica, os substituintes no anel heterocíclico determinam a classe farmacológica, anti-ECM ou antipentilenotetrazol. Alterações muito pequenas na estrutura podem modificar muito o mecanismo de ação e as propriedades clínicas do composto. Os fármacos remanescentes nesse grupo mais antigo – carbamazepina, ácido valproico e benzodiazepínicos – são estruturalmente diferentes, bem como os compostos mais recentes comercializados desde 1990, isto é, eslicarbazepina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, pregabalina, retigabina, rufinamida, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida.

FARMACOCINÉTICA

Os fármacos anticonvulsivantes exibem muitas propriedades farmacocinéticas semelhantes – mesmo aqueles cujas propriedades estruturais e químicas são bem diversas – visto que a maioria foi selecionada para atividade oral, e todos devem penetrar no sistema nervoso central (SNC). Embora muitos desses

booksmedicos.org

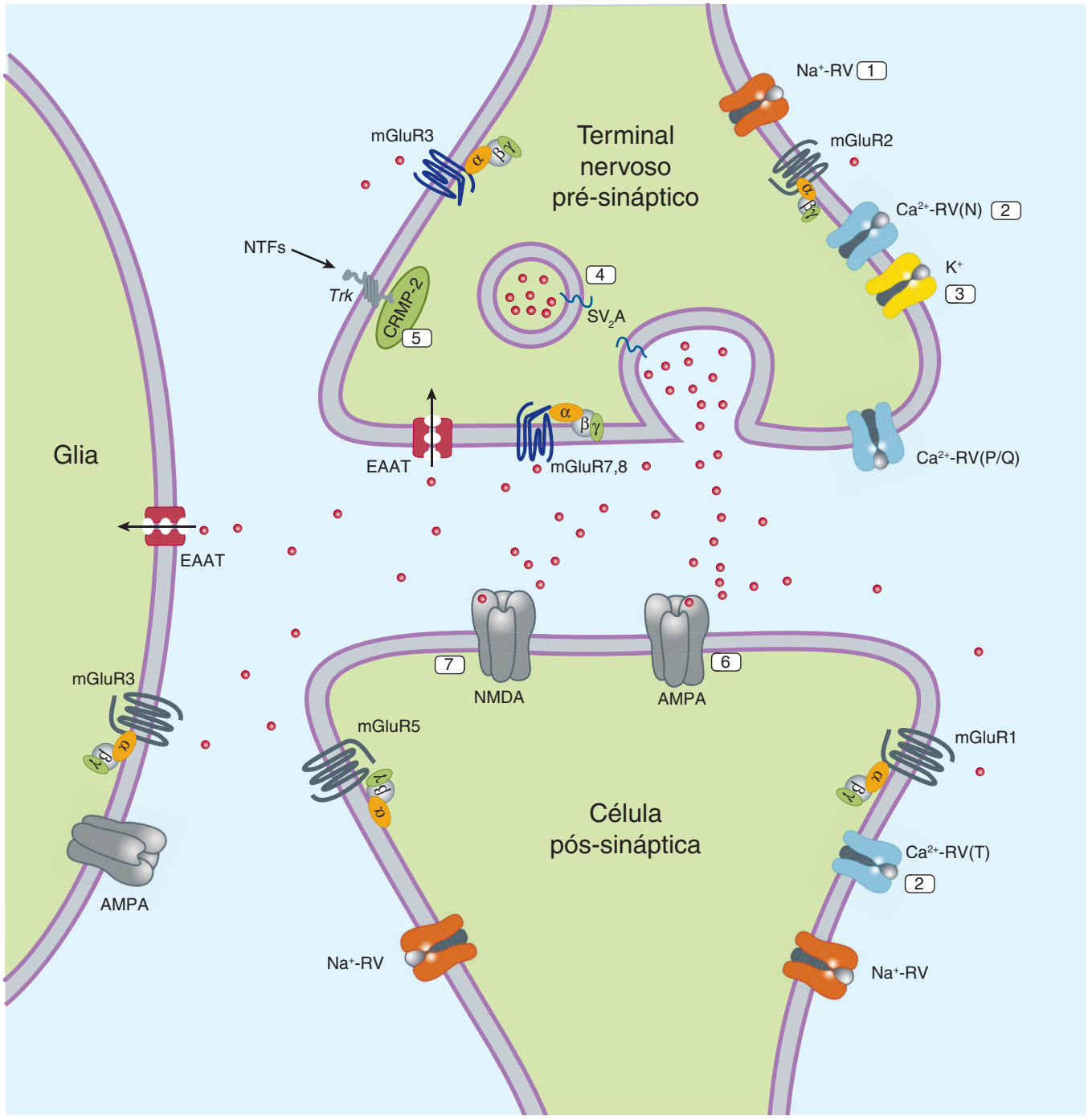


FIGURA 24-1 Alvos moleculares dos fármacos anticonvulsivantes na sinapse excitatória glutamatérgica. Os alvos pré-sinápticos que diminuem a liberação de glutamato incluem: 1, canais de Na^+ regulados por voltagem (RV) (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina e lacosamida); 2, canais de Ca^{2+} RV (etossuximida, lamotrigina, gabapentina e pregabalina); 3, canais de K^+ (retigabina); proteínas vesiculares sinápticas, 4, SV_2A (levetiracetam); e 5, CRMP-2, proteína mediadora da resposta de colapsina 2. Os alvos pós-sinápticos incluem 6, receptores AMPA (bloqueados pelo fenobarbital, topiramato, lamotrigina e perampanel); e 7, receptores de NMDA (bloqueados pelo felbamato). EAAT, transportador de aminoácidos excitatórios; NTF, fatores neurotrofícos; SV_2A, peoteínas vesiculares sinápticas. Os pontos vermelhos representam o glutamato.

compostos sejam apenas ligeiramente solúveis, a absorção é, em geral, satisfatória, e 80 a 100% da dose alcança a circulação. A maioria dos fármacos anticonvulsivantes (diferentes da fenitoína, da tiagabina e do ácido valproico) não se liga fortemente às proteínas plasmáticas.

Os fármacos anticonvulsivantes são depurados principalmente por mecanismos hepáticos, embora tenham uma baixa razão de extração (ver Capítulo 3). Muitos são convertidos em metabólitos ativos, que também são depurados pelo fígado. Esses agentes são predominantemente distribuídos

booksmedicos.org

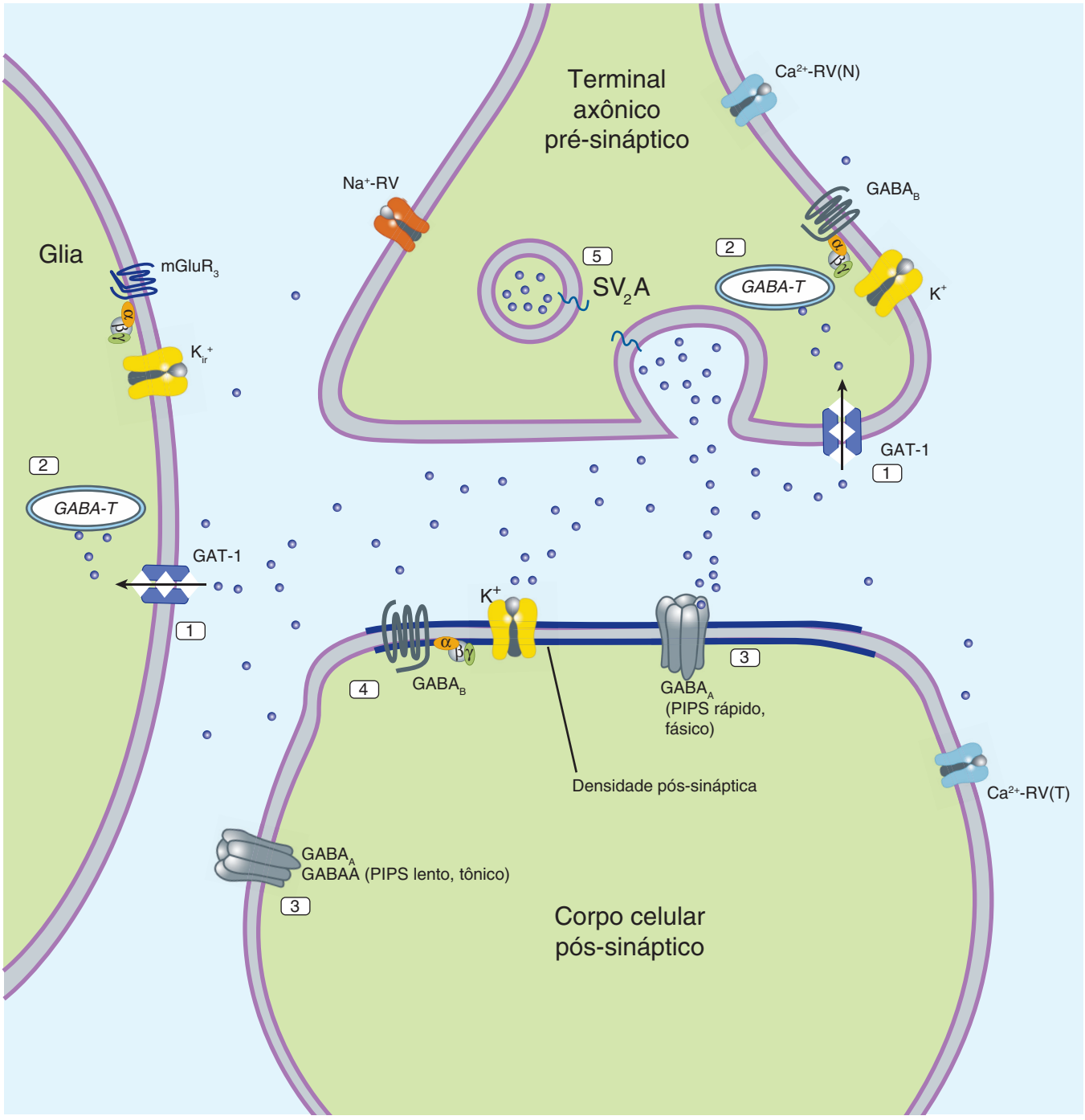


FIGURA 24-2 Alvos moleculares dos fármacos anticonvulsivantes na sinapse inibitória GABAérgica. Incluem alvos "específicos": 1, transportadores de GABA (particularmente GAT-1, tiagabina); 2, GABA-transaminase (GATA-T, vigabatrina); 3, receptores $GABA_A$ (benzodiazepínicos); potencialmente, 4, receptores $GABA_B$; e 5, proteínas vesiculares sinápticas (SV_2A). Os efeitos também podem ser mediados por alvos "inespecíficos", como canais iônicos regulados por voltagem (RV) e proteínas sinápticas. PIPS, potencial inibitório pós-sináptico. Os pontos azuis representam o GABA.

na água corporal total. A depuração plasmática é relativamente lenta; por conseguinte, muitos anticonvulsivantes são considerados de ação média a longa. Alguns apresentam meias-vidas de mais de 12 horas. Muitos dos anticonvulsivantes mais antigos são potentes indutores da atividade das enzimas microssômicas hepáticas. A adesão do paciente ao tratamento é melhor com a administração menos frequente; por conseguinte, as formulações de liberação prolongada, que possibilitam a administração uma ou duas vezes ao dia, podem oferecer uma vantagem.

booksmedicos.org

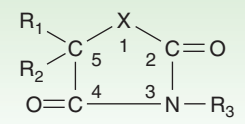


FIGURA 24-3 Estrutura em anel heterocíclico anticonvulsivante. O X varia da seguinte maneira: derivados da hidantoína, –N–; barbitúricos, –C–N–; oxazolidinedionas, –O–; succinimidas, –C–; acetilureias, $–NH_2$ (N conectado ao C_2). R_1, R_2 e R_3 variam dentro de cada subgrupo.

FÁRMACOS USADOS NAS CRISES PARCIAIS E NAS CRISES TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS

Os principais fármacos clássicos para crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas são a fenitoína (e congêneres), a carbamazepina, o valproato e os barbitúricos. Entretanto, a disponibilidade de fármacos mais recentes – eslicarbazepina, lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, retigabina, topiramato, vigabatrina, lacosamida e zonisamida – está modificando a prática clínica nos países nos quais esses compostos estão disponíveis. A próxima seção deste capítulo fornece uma descrição dos principais fármacos dentro de uma perspectiva histórica e estrutural. Os fatores envolvidos na escolha clínica dos fármacos são considerados na última seção do capítulo.

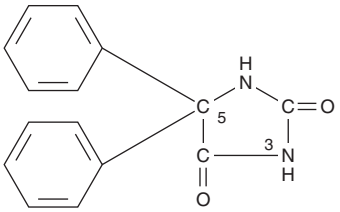
FENITOÍNA

A fenitoína é o anticonvulsivante não sedativo mais antigo, introduzido em 1938, após uma avaliação sistemática de compostos como o fenobarbital, que alteravam as convulsões eletricamente induzidas em animais de laboratório. Durante décadas, foi conhecida como **difenil-hidantoína**.

Química

A fenitoína é uma hidantoína difenil-substituída, cuja estrutura está ilustrada adiante. Tem propriedades muito menos sedativas do que os compostos com substituintes alquil na posição 5.

Um profármaco mais solúvel da fenitoína, a **fosfenitoína**, está disponível para uso parenteral; esse composto de éster fosfato é rapidamente convertido em fenitoína no plasma.



Fenitoína

Mecanismo de ação

A fenitoína exerce efeitos importantes em vários sistemas fisiológicos. Ela altera a condutância de Na^+, K^+ e Ca^{2+}, os potenciais de membrana e as concentrações de aminoácidos, bem como os neurotransmissores norepinefrina, acetilcolina e ácido γ-aminobutírico (GABA). Estudos realizados com neurônios em cultura celular mostram que a fenitoína bloqueia o disparo repetitivo de alta frequência sustentado por potenciais de ação (Figura 24-4). Esse efeito é observado com concentrações terapêuticas relevantes. Trata-se de um efeito dependente do uso (ver Capítulo14) na condutância do Na^+, que surge da ligação preferencial ao estado inativado do canal de Na^+, e de seu prolongamento. Esse efeito também é observado com concentrações terapêuticas relevantes de carbamazepina, lamotrigina e valproato, e é provável que contribua para sua ação anticonvulsivante no modelo de eletrochoque e nas convulsões parciais. A fenitoína também bloqueia a corrente de Na^+ persistente, assim como vários outros FAE, incluindo valproato, topiramato e etossuximida.

Além disso, paradoxalmente, a fenitoína provoca excitação em alguns neurônios cerebrais. Uma redução da permeabilidade ao cálcio, com inibição de seu influxo pela membrana celular, pode explicar a capacidade da fenitoína de inibir uma variedade de processos secretórios induzidos pelo cálcio, incluindo a liberação de hormônios e neurotransmissores. O registro de potenciais excitatórios e inibitórios pós-sinápticos mostra que a fenitoína diminui a liberação sináptica de glutamato e aumenta a liberação de GABA. O mecanismo de ação da fenitoína provavelmente envolve uma combinação de ações em vários níveis. Em concentrações terapêuticas, a principal ação

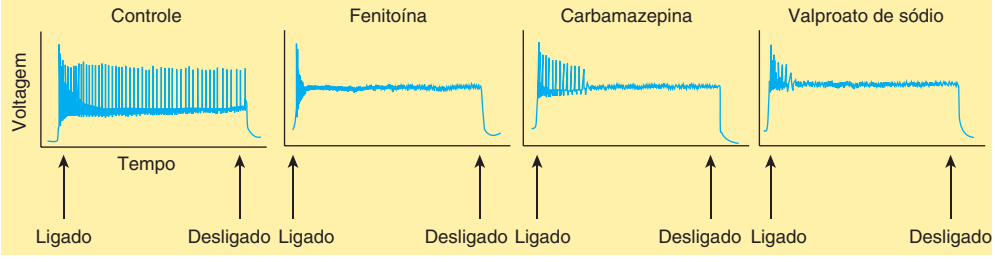


FIGURA 24-4 Efeitos de três fármacos anticonvulsivantes sobre o disparo de alta frequência sustentado de potenciais de ação por neurônios em cultura. Foram feitos registros intracelulares dos neurônios, enquanto pulsos de corrente despolarizantes, com cerca de 0,75 s de duração, eram aplicados (as mudanças de liga-desliga estão indicadas por setas). Na ausência de fármaco, uma série de potenciais de ação repetitivos de alta frequência preencheu toda a duração do pulso de corrente. A fenitoína, a carbamazepina e o valproato de sódio reduziram acentuadamente o número de potenciais de ação evocados pelos pulsos de corrente. (Adaptada, com autorização, de Macdonald RL, Meldrum BS: Principles of anti-epileptic drug action. In: Levy RH et al. [editors]: *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. Raven Press, 1995.)

booksmedicos.org

da fenitoína consiste em bloquear os canais de Na^+ e inibir a geração de potenciais de ação rapidamente repetitivos. As ações pré-sinápticas sobre a liberação de glutamato e de GABA provavelmente surgem de outras ações, além daquelas nos canais de Na^+ regulados por voltagem.

Usos clínicos

A fenitoína mostra-se efetiva contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas. Nessas últimas, parece efetiva contra ataques que são primários ou secundários a outro tipo de convulsão.

Farmacocinética

A absorção da fenitoína depende muito da formulação da dosagem. O tamanho da partícula e os aditivos farmacêuticos afetam tanto a velocidade como a extensão de sua absorção. A absorção da fenitoína sódica pelo trato gastrintestinal é quase completa na maioria dos pacientes, embora o tempo necessário para alcançar o nível máximo possa variar de 3 a 12 horas. A absorção após injeção intramuscular é imprevisível, e ocorre alguma precipitação do fármaco no músculo; essa via de administração não é recomendada para a fenitoína. Por outro lado, a fosfenitoína, um profármaco de fosfato mais solúvel da fenitoína, é bem absorvida após administração intramuscular.

A fenitoína liga-se altamente às proteínas plasmáticas. O nível plasmático total diminui quando a porcentagem ligada diminui, como na presença de uremia ou hipoalbuminemia; entretanto, a correlação dos níveis do fármaco livre com estados clínicos continua incerta. A concentração do fármaco no líquido cerebrospinal é proporcional ao nível plasmático livre. A fenitoína acumula-se no cérebro, no fígado, nos músculos e no tecido adiposo.

O fármaco é metabolizado a metabólitos inativos, que são excretados na urina. Apenas uma proporção muito pequena da dose é excretada de modo inalterado.

A eliminação da fenitoína é dependente da dose. Na presença de níveis sanguíneos muito baixos, o metabolismo do fármaco segue a cinética de primeira ordem. Entretanto, à medida que os níveis sanguíneos aumentam para a faixa terapêutica, a capacidade máxima do fígado de metabolizar a fenitoína é atingida. Aumentos adicionais da dosagem, embora relativamente pequenos, podem produzir alterações muito grandes nas concentrações de fenitoína (Figura 24-5). Nesses casos, a meia-vida do fármaco aumenta acentuadamente, o estado de equilíbrio dinâmico não é alcançado de modo rotineiro (visto que o nível plasmático continua aumentando) e os pacientes desenvolvem rapidamente sintomas de toxicidade.

A meia-vida da fenitoína varia de 12 a 36 horas, com média de 24 horas para a maioria dos pacientes na faixa terapêutica baixa a média. São observadas meias-vidas muito mais longas na presença de concentrações mais elevadas. Com níveis sanguíneos baixos, são necessários 5 a 7 dias para alcançar os níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico após cada mudança de dosagem; com níveis mais altos, podem ser necessárias 4 a 6 semanas para que os níveis sanguíneos fiquem estáveis.

Níveis terapêuticos e dosagem

O nível plasmático terapêutico de fenitoína para a maioria dos pacientes situa-se entre 10 e 20 mcg/mL. Pode-se administrar uma dose de ataque por via oral ou intravenosa; essa última, que utiliza a fosfenitoína, constitui o método de escolha para o estado de mal epiléptico convulsivo (discutido adiante). Quando a terapia oral é iniciada, é comum começar, nos adultos, com uma dose de 300 mg/dia, independentemente do peso corporal. Isso pode ser aceitável em alguns pacientes, mas, com frequência, produz níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico abaixo de 10 mcg/mL, que é o nível terapêutico mínimo para a maioria dos pacientes. Se as convulsões continuarem, doses mais altas costumam ser necessárias para alcançar níveis plasmáticos na faixa terapêutica superior. Em virtude de sua cinética dependente da dose, pode ocorrer alguma toxicidade com apenas pequenos aumentos na dosagem. A dose de fenitoína deve ser aumentada em apenas 25 a 30 mg de cada vez, nos adultos, e deve-se estabelecer um amplo intervalo para que o novo estado de equilíbrio dinâmico seja alcançado antes de efetuar um aumento adicional da dose. Um erro clínico comum consiste em aumentar a dose diretamente de 300 mg/dia para 400 mg/dia; com frequência, ocorre toxicidade posterior, dentro de um período variável. Nas crianças, uma dose de 5 mg/kg/dia deve ser seguida de reajuste após alcançar níveis plasmáticos em estado de equilíbrio dinâmico.

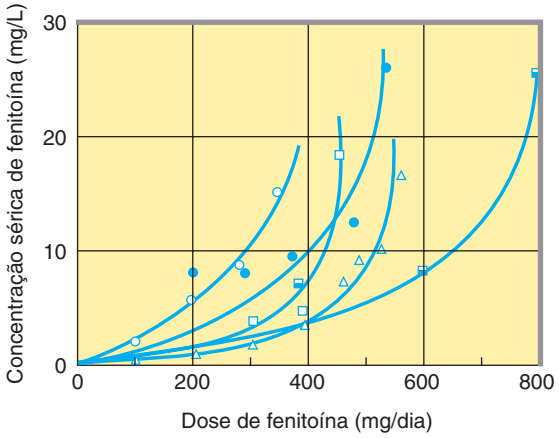


FIGURA 24-5 Relação não linear de dosagem e concentrações plasmáticas de fenitoína. Cinco pacientes (identificados por diferentes símbolos) receberam doses crescentes de fenitoína por via oral, e a concentração sérica no estado de equilíbrio dinâmico foi medida em cada dose. As curvas não são lineares, visto que, com o aumento da dose, o metabolismo é saturável. Observe também a acentuada variação entre pacientes nos níveis séricos alcançados em qualquer dosagem. (Adaptada, com autorização, de Jusko WJ: Bioavailability and disposition kinetics of phenytoin in man. In: Kellaway P, Petersen I [editors]: *Quantitative Analytic Studies in Epilepsy*. Raven Press, 1977.)

Na atualidade, dispõe-se de dois tipos de fenitoína sódica oral nos Estados Unidos, que diferem em suas respectivas taxas de dissolução; uma delas é absorvida rapidamente, ao passo que a outra tem sua absorção mais lenta. Apenas a formulação de ação prolongada e liberação lenta pode ser administrada em uma única dose diária, e deve-se ter cautela ao mudar de marca. Embora tenha sido comprovado que alguns pacientes em uso de fenitoína em longo prazo apresentam baixos níveis sanguíneos devido a uma absorção precária ou metabolismo rápido, a causa mais comum de baixos níveis do fármaco consiste na pouca adesão ao tratamento. A fosfenitoína sódica está disponível para uso intravenoso ou intramuscular e substitui a fenitoína sódica intravenosa, uma forma muito menos solúvel do fármaco.

booksmedicos.org

Interações medicamentosas e interferência nos exames laboratoriais

As interações medicamentosas que envolvem a fenitoína estão principalmente relacionadas com a ligação às proteínas ou com o metabolismo. Como 90% da fenitoína liga-se às proteínas plasmáticas, outros fármacos de alta ligação às proteínas, como a fenilbutazona e as sulfonamidas, podem deslocar a fenitoína de seu sítio de ligação. Teoricamente, esse deslocamento pode causar um aumento transitório do fármaco livre. Uma redução na ligação às proteínas – por exemplo, em consequência de hipoalbuminemia – resulta em redução da concentração plasmática total do fármaco, mas não da concentração livre. Pode ocorrer intoxicação se forem envidados esforços para manter os níveis totais do fármaco dentro da faixa terapêutica por meio de aumento da dose. A ligação da fenitoína às proteínas é reduzida na presença de doença renal. O fármaco exibe afinidade pela globulina de ligação dos hormônios tireoidianos, gerando confusão em algumas provas de função da tireoide; a prova de triagem de função da tireoide mais confiável em pacientes tratados com fenitoína parece ser a determinação do hormônio tireoestimulante (TSH, do inglês *thyroid-stimulating hormone*).

Foi demonstrado que a fenitoína induz as enzimas microssômicas responsáveis pelo metabolismo de diversos fármacos. Entretanto, a autoestimulação de seu próprio metabolismo parece ser insignificante.

Toxicidade

Os efeitos colaterais relacionados com a dose da fenitoína assemelham-se, com frequência, àqueles causados por outros fármacos anticonvulsivantes desse grupo, tornando difícil sua diferenciação em pacientes em uso de múltiplos fármacos. No início, ocorre nistagmo, assim como movimentos extraoculares suaves de busca, porém nenhum deles constitui uma indicação para reduzir a dose. A diplopia e a ataxia são os efeitos colaterais mais comuns relacionados com a dose que exigem ajuste; em geral, a sedação só ocorre com níveis consideravelmente mais altos. Ocorrem hiperplasia gengival e hirsutismo em algum grau na maioria dos pacientes; esse último pode ser particularmente desagradável nas mulheres. O uso em longo prazo está associado, em alguns pacientes, a traços faciais grosseiros e neuropatia periférica discreta, que costuma se manifestar por uma diminuição dos reflexos tendíneos profundos nos membros inferiores. O uso prolongado da fenitoína também pode resultar em anormalidades do metabolismo da vitamina D, levando à osteomalacia. Foram relatados baixos níveis de folato e desenvolvimento de anemia megaloblástica, porém a importância clínica dessas observações não é conhecida.

As reações idiossincrásicas à fenitoína são relativamente raras. O aparecimento de exantema cutâneo pode indicar hipersensibilidade do paciente ao fármaco. Além disso, pode ocorrer febre e, em raros casos, as lesões cutâneas podem ser graves e esfoliativas. Pode ser difícil diferenciar a linfadenopatia do linfoma maligno, e, embora alguns estudos tenham sugerido uma relação causal entre a fenitoína e a doença de Hodgkin, os dados estão longe de ser conclusivos. As complicações hematológicas são extremamente raras, embora se tenha relatado a ocorrência de agranulocitose em associação a febre e exantema.

MEFENITOÍNA, ETOTOÍNA E FENACEMIDA

Muitos congêneres da fenitoína foram sintetizados, porém apenas três foram comercializados nos Estados Unidos, e um deles (a fenacemida) foi retirado do mercado. Os outros dois congêneres, a mefenitoína e a etotoína, à semelhança da fenitoína, parecem mais efetivos contra as crises tônico-clônicas generalizadas e as crises parciais. Nenhum estudo clínico bem controlado documentou sua eficiência. A incidência de reações graves, como dermatite, agranulocitose ou hepatite, é maior para a mefenitoína do que para a fenitoína.

A etotoína pode ser recomendada para pacientes hipersensíveis à fenitoína, porém são necessárias doses mais altas. Os efeitos colaterais e a toxicidade são, em geral, menos graves do que aqueles associados à fenitoína, porém o fármaco parece ser menos efetivo.

Tanto a etotoína como a mefenitoína compartilham com a fenitoína a propriedade de metabolismo saturável dentro da faixa posológica terapêutica. A cuidadosa monitoração do paciente durante alterações de dosagem com ambos os fármacos é essencial. A mefenitoína é metabolizada a 5,5-etilfenil-hidantoína por desmetilação. Esse metabólito, o **nirvanol**, contribui com a maior parte da atividade anticonvulsivante da mefenitoína. Tanto a mefenitoína como o nirvanol são hidroxilados e sofrem conjugação subsequente e excreção. Os níveis terapêuticos de mefenitoína variam de 5 a 16 mcg/mL, e níveis acima de 20 mcg/mL são considerados tóxicos.

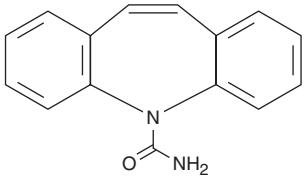
Os níveis sanguíneos terapêuticos de nirvanol situam-se entre 25 e 40 mcg/mL. Ainda não foi estabelecida uma faixa terapêutica para a etotoína.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina, que está estreitamente relacionada com a imipramina e com outros antidepressivos, é um composto tricíclico efetivo para tratar a depressão bipolar. Inicialmente, foi comercializada para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, porém provou também ser útil para a epilepsia.

Química

Apesar de não ser óbvio a partir da representação bidimensional de sua estrutura, a carbamazepina exibe muitas semelhanças com a fenitoína. A porção ureído ($-N-CO-NH_2$) no anel heterocíclico da maioria dos fármacos anticonvulsivantes também está presente na carbamazepina. Estudos da estrutura tridimensional indicam que sua conformação espacial assemelha-se à da fenitoína.



Carbamazepina

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina parece ser semelhante ao da fenitoína. À semelhança da fenitoína, a carbamazepina exibe atividade contra convulsões por eletrochoque máximo. A carbamazepina, à semelhança da fenitoína, bloqueia os canais de Na^+ em concentrações terapêuticas e inibe o disparo

booksmedicos.org

repetitivo de alta frequência de neurônios em cultura (Figura 24-4). Atua também em nível pré-sináptico, reduzindo a transmissão sináptica. Também foi descrita a potencialização de uma corrente de K^+ regulada por voltagem. Esses efeitos provavelmente são responsáveis pela ação anticonvulsivante da carbamazepina. Estudos de ligação mostram que a carbamazepina interage com os receptores de adenosina, porém a importância funcional dessa observação não é conhecida.

Usos clínicos

Embora a carbamazepina tenha sido considerada por muito tempo um fármaco de escolha para as crises tanto parciais como nas crises tônico-clônicas generalizadas, alguns dos fármacos anticonvulsivantes mais recentes estão começando a destituí-la de sua função. A carbamazepina não é sedativa em sua faixa terapêutica habitual. O fármaco também é muito efetivo em alguns pacientes com neuralgia do trigêmeo, embora pacientes mais idosos possam tolerar precariamente doses mais altas, com ataxia e instabilidade. A carbamazepina também é útil para o controle da mania em alguns pacientes com transtorno bipolar.

Farmacocinética

A taxa de absorção da carbamazepina varia muito entre pacientes, embora aparentemente ocorra absorção quase completa em todos. Em geral, os níveis máximos são alcançados em 6 a 8 horas após sua administração. Retardar a absorção com a administração do fármaco após as refeições ajuda o paciente a tolerar doses diárias totais mais altas.

A distribuição é lenta, e o volume de distribuição é de aproximadamente 1 L/kg. Cerca de 70% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas, e não foi observado nenhum deslocamento de outros fármacos de seus sítios de ligação às proteínas.

A carbamazepina apresenta uma depuração sistêmica muito baixa, de cerca de 1 L/kg/dia no início da terapia. O fármaco tem uma notável capacidade de induzir as enzimas microssômicas. Geralmente, a meia-vida de 36 horas, que é observada em indivíduos após uma dose única inicial, diminui para 8 a 12 horas em pacientes submetidos à terapia contínua. Por conseguinte, espera-se um ajuste considerável da dosagem durante as primeiras semanas de terapia. A carbamazepina também altera a depuração de outros fármacos (ver adiante).

A carbamazepina sofre metabolismo completo em vários derivados nos seres humanos. Um deles, a carbamazepina-10, 11-epóxido, demonstrou ter atividade anticonvulsivante. A contribuição desse metabólito e de outros metabólitos na atividade clínica da carbamazepina não é conhecida.

Níveis terapêuticos e dosagem

A carbamazepina só está disponível na forma oral. O fármaco é efetivo em crianças, nas quais é apropriada uma dose de 15 a 25 mg/kg/dia. Nos adultos, doses diárias de 1 g ou até mesmo de 2 g são toleradas. Obtém-se uma dosagem mais alta com a administração diária de múltiplas doses fracionadas. As preparações de liberação prolongada possibilitam a administração do fármaco duas vezes ao dia na maioria dos pacientes. Nos casos em que se efetua uma coleta de sangue imediatamente antes da dose matinal (nível mínimo), o nível terapêutico costuma ser de 4 a 8 mcg/mL. Embora muitos pacientes se queixem de diplopia com níveis do fármaco acima de 7 mcg/mL, outros conseguem tolerar níveis superiores a 10 mcg/mL, particularmente com monoterapia. Na atualidade, dispõe-se de formulações de liberação prolongada que superaram alguns desses problemas.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas que envolvem a carbamazepina estão quase exclusivamente relacionadas com as propriedades do fármaco de indução das enzimas. Conforme assinalado anteriormente, o aumento da capacidade metabólica das enzimas hepáticas pode causar uma redução nas concentrações de carbamazepina no estado de equilíbrio dinâmico, bem como um aumento na taxa de metabolismo de outros fármacos, como primidona, fenitoína, etossuximida, ácido valproico e clonazepam. Outros fármacos, como o ácido valproico, podem inibir a depuração da carbamazepina e aumentar os níveis sanguíneos no estado de equilíbrio dinâmico. Entretanto, outros anticonvulsivantes, como a fenitoína e o fenobarbital, podem diminuir as concentrações de carbamazepina no estado de equilíbrio dinâmico pela indução de enzimas. Não foi relatada qualquer interação significativa de ligação às proteínas, do ponto de vista clínico.

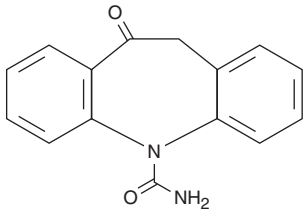
Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina relacionados com a dose consistem em diplopia e ataxia. Com frequência, a diplopia é o primeiro efeito colateral a ocorrer e pode durar menos de uma hora durante um determinado momento do dia. A redistribuição da dose fracionada diária frequentemente pode resolver essa queixa. Outras queixas relacionadas com a dose incluem desconforto gastrintestinal discreto, instabilidade e, com doses muito mais altas, sonolência. Em certas ocasiões, ocorrem hiponatremia e intoxicação hídrica, as quais podem estar relacionadas com a dose.

Existe uma considerável preocupação no que diz respeito à ocorrência de discrasias sanguíneas idiossincrásicas com a carbamazepina, incluindo casos fatais de anemia aplásica e agranulocitose. A maior parte tem sido observada em pacientes idosos com neuralgia do trigêmeo, e a maioria ocorreu nos primeiros quatro meses de tratamento. A leucopenia leve e persistente, observada em alguns pacientes, não constitui necessariamente uma indicação para suspender o tratamento, mas requer monitoração cuidadosa. A reação idiossincrásica mais comum consiste em exantema cutâneo eritematoso; outras respostas, como disfunção hepática, são incomuns.

OXCARBAZEPINA

A oxcarbazepina está estreitamente relacionada com a carbamazepina e mostra-se útil nos mesmos tipos de convulsões, porém pode ter um melhor perfil de toxicidade. Ela tem uma meia-vida de apenas 1 a 2 horas. Por conseguinte, sua atividade reside quase exclusivamente no metabólito 10-hidroxi (em especial o enantiômero *S*[+], a eslicarbazepina), no qual é rapidamente convertida e cuja meia-vida assemelha-se à da carbamazepina, isto é, de 8 a 12 horas. O fármaco é excretado, em sua maior parte, como glicuronídeo do metabólito 10-hidroxi.



Oxcarbazepina

booksmedicos.org

A oxcarbazepina é menos potente do que a carbamazepina, tanto em modelos animais de epilepsia como em pacientes epilépticos; podem ser necessárias doses clínicas de oxcarbazepina 50% maiores do que as da carbamazepina para obter um controle equivalente das convulsões. Alguns estudos relataram um menor número de reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina, e nem sempre ocorre reatividade cruzada com a carbamazepina. Além disso, o fármaco parece induzir as enzimas hepáticas em menor grau do que a carbamazepina, minimizando as interações medicamentosas. Embora a hiponatremia possa ocorrer mais comumente com a oxcarbazepina do que com a carbamazepina, a maioria dos efeitos colaterais que ocorrem com a oxcarbazepina assemelha-se, em sua natureza, às reações relatadas com a carbamazepina.

ESLICARBAZINA

O acetato de eslicarbazepina (ESL) é um profármaco aprovado na Europa como terapia adjuvante para adultos com crises de início parcial, com ou sem generalização secundária. O ESL é convertido mais rapidamente em *S*(+)-licarbazina (eslicarbazina) do que a oxcarbazepina; claramente, ambos os profármacos apresentam o mesmo metabólito como produto ativo. O mecanismo de ação da carbamazepina, da oxcarbazepina e da ESL parece ser o mesmo, isto é, o bloqueio dos canais de Na^+ regulados por voltagem. O enantiômero *R*(−) tem alguma atividade, porém muito menor do que sua contraparte.

Do ponto de vista clínico, o fármaco assemelha-se à carbamazepina e à oxcarbazepina em seu espectro de ação, porém não foi tão bem estudado nas outras indicações possíveis. Uma possível vantagem do ESL é o seu esquema de uma dose única ao dia. A meia-vida do enantiômero *S*(+) é de 9 a 11 horas. O fármaco é administrado em uma dose de 400 a 1.200 mg/dia; sua titulação é geralmente necessária para doses mais altas.

Efeitos sobre os níveis mínimos do fármaco são encontrados com a coadministração de carbamazepina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato e valproato. Os contraceptivos orais podem ser menos efetivos com a administração concomitante de ESL.

FENOBARBITAL

Com exceção dos brometos, o fenobarbital é o mais antigo dos fármacos anticonvulsivantes atualmente disponíveis. Embora tenha sido considerado, há muito tempo, como um dos agentes anticonvulsivantes mais seguros, o uso de outras medicações com efeitos menos sedativos tem sido estimulado. Muitos consideram os barbitúricos como fármacos de escolha para as convulsões apenas em lactentes.

Química

Os quatro derivados do ácido barbitúrico clinicamente úteis como anticonvulsivantes são o fenobarbital, o mefobarbital, o metarbital e a primidona. Os três primeiros são tão semelhantes que são analisados juntos. O metarbital é um barbital metilado, ao passo que o mefobarbital é um fenobarbital metilado; ambos são desmetilados *in vivo*. Os pK_a desses três compostos de ácidos fracos variam de 7,3 a 7,9. Por conseguinte, pequenas mudanças no equilíbrio acidobásico normal podem causar uma flutuação significativa na razão entre as espécies ionizada e não ionizada. Isso é particularmente importante para o fenobarbital, o barbitúrico mais comumente usado, cujo valor de pK_a assemelha-se ao do pH plasmático de 7,4.

As conformações tridimensionais das moléculas de fenobarbital e *N*-metilfenobarbital assemelham-se à da fenitoína. Ambos os compostos possuem um anel fenil e são ativos contra as crises parciais.

Mecanismo de ação

O mecanismo exato de ação do fenobarbital não é conhecido, porém o aumento dos processos inibitórios e a diminuição da transmissão excitatória provavelmente contribuam de modo significativo. Dados recentes indicam que o fenobarbital pode suprimir seletivamente os neurônios anormais. À semelhança da fenitoína, o fenobarbital suprime o disparo repetitivo de alta frequência de neurônios em cultura por uma ação sobre a condutância do Na^+, porém apenas em altas concentrações. Os barbitúricos, também em altas concentrações, bloqueiam algumas correntes de Ca^{2+} (do tipo L e do tipo N). O fenobarbital liga-se a um sítio regulador alostérico no receptor de $GABA_A$ e aumenta a corrente mediada pelo receptor de GABA, prolongando a abertura dos canais de Cl^- (ver Capítulo 22). O fenobarbital também pode diminuir as respostas excitatórias. Um efeito sobre a liberação de glutamato provavelmente é mais significativo do que o bloqueio das respostas AMPA (ver Capítulo 21). Tanto o aumento da inibição mediada por GABA como a redução da excitação mediada pelo glutamato, são observados com concentrações terapeuticamente relevantes de fenobarbital.

Usos clínicos

O fenobarbital mostra-se útil no tratamento das crises parciais e das crises tônico-clônicas generalizadas, embora a utilização desse fármaco com frequência seja tentada para tratar praticamente todo tipo de convulsão, sobretudo quando as crises são difíceis de controlar. Há poucas evidências de sua eficiência nas crises generalizadas, como crises de ausência, crises atônicas e espasmos infantis; além disso, pode agravar a condição de determinados pacientes com esses tipos de convulsões.

Alguns médicos preferem o metarbital (que não está mais facilmente disponível) ou o mefobarbital (em especial esse último) ao fenobarbital, devido aos supostos efeitos colaterais reduzidos. Dispõe-se apenas de dados informais para sustentar essas comparações.

Farmacocinética, níveis terapêuticos e dosagem

Para a farmacocinética, as interações medicamentosas e a toxicidade do fenobarbital, ver Capítulo 22.

Os níveis terapêuticos de fenobarbital na maioria dos pacientes variam de 10 a 40 mcg/mL. A documentação de sua eficiência é melhor nas convulsões febris, e níveis abaixo de 15 mcg/mL parecem ineficazes para a prevenção da recorrência das convulsões febris. A extremidade superior da faixa terapêutica é mais difícil de definir, visto que muitos pacientes parecem tolerar níveis crônicos acima de 40 mcg/mL.

PRIMIDONA

A primidona, ou 2-desoxifenobarbital (Figura 24-6), foi comercializada pela primeira vez no início da década de 1950. Posteriormente, foi relatado que era metabolizada a fenobarbital e feniletilmalonamida (PEMA). Todos os três compostos são anticonvulsivantes ativos.

booksmedicos.org

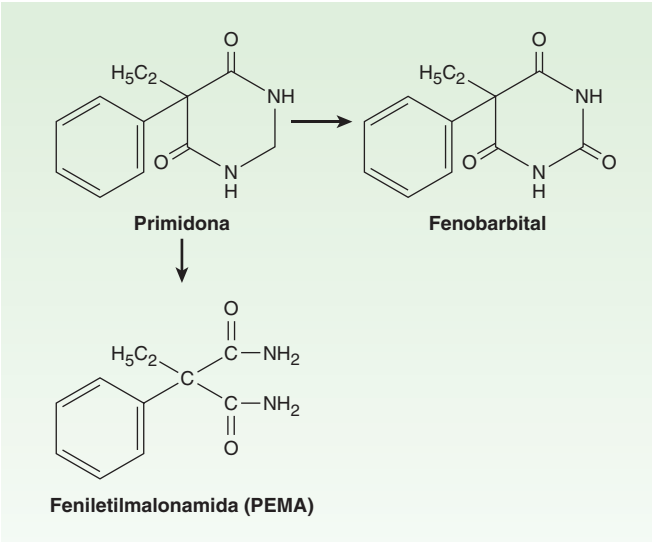


FIGURA 24-6 Primidona e seus metabólitos ativos.

Mecanismo de ação

Embora a primidona seja convertida em fenobarbital, o mecanismo de ação da própria primidona pode ser mais parecido com o da fenitoína.

Usos clínicos

A primidona, assim como seus metabólitos, mostra-se efetiva contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas, podendo ser mais efetiva do que o fenobarbital. Anteriormente, era considerada o fármaco de escolha para as crises parciais complexas; entretanto, estudos posteriores sobre crises parciais em adultos sugeriram fortemente que a carbamazepina e a fenitoína sejam superiores à primidona. As tentativas de determinar as potências relativas do fármaco original e de seus dois metabólitos foram conduzidas em recém-nascidos, nos quais os sistemas enzimáticos de metabolismo do fármaco são muito imaturos, e nos quais a primidona é metabolizada apenas lentamente. O fármaco demonstrou ser efetivo no controle das convulsões nesse grupo de pacientes e naqueles de mais idade, que iniciam o tratamento com primidona; pacientes de mais idade apresentam um controle das convulsões antes que as concentrações de fenobarbital alcancem a faixa terapêutica. Por fim, estudos de convulsões por eletrochoque máximo em animais sugerem que a primidona exerce uma ação anticonvulsivante, independente de sua conversão em fenobarbital e PEMA (sendo essa última relativamente fraca).

Farmacocinética

A primidona sofre absorção completa, em geral alcançando concentrações máximas cerca de três horas após sua administração oral, embora se tenha relatado uma considerável variação. O fármaco costuma distribuir-se na água corporal total, com um volume de distribuição de 0,6 L/kg. Não se liga altamente às proteínas plasmáticas; cerca de 70% circulam como fármaco não ligado.

A primidona é metabolizada por oxidação a fenobarbital, que se acumula muito lentamente, e pela quebra do anel heterocíclico para formar PEMA (Figura 24-6). Tanto a primidona como o fenobarbital também sofrem conjugação subsequente e excreção.

A primidona tem uma depuração maior que a da maioria dos outros fármacos anticonvulsivantes (2 L/kg/dia), correspondendo a uma meia-vida de 6 a 8 horas. A depuração da PEMA é aproximadamente metade daquela da primidona, ao passo que o fenobarbital tem uma depuração muito baixa (ver Tabela 3-1). O surgimento do fenobarbital corresponde ao desaparecimento da primidona. Por conseguinte, o fenobarbital acumula-se de forma muito lenta, porém acaba alcançando concentrações terapêuticas na maioria dos pacientes quando são administradas doses terapêuticas de primidona. Durante a terapia crônica, os níveis de fenobarbital derivados da primidona costumam ser 2 a 3 vezes mais altos do que os níveis de primidona.

Níveis terapêuticos e dosagem

A primidona é mais eficaz quando os níveis plasmáticos encontram-se na faixa de 8 a 12 mcg/mL. Os níveis concomitantes de seu metabólito, o fenobarbital, no estado de equilíbrio dinâmico, costumam variar de 15 a 30 mcg/mL. São necessárias doses de 10 a 20 mg/kg/dia para obter esses níveis. Entretanto, é muito importante começar a primidona em baixas doses e aumentá-la gradualmente no decorrer de vários dias a semanas, para evitar a sedação proeminente e as queixas gastrintestinais. Quando se ajustam as doses do fármaco, é importante lembrar que o fármaco original alcança rapidamente um estado de equilíbrio dinâmico (30 a 40 horas), ao passo que os metabólitos ativos, o fenobarbital (20 dias) e a PEMA (3 a 4 dias), atingem muito mais lentamente o estado de equilíbrio dinâmico.

Toxicidade

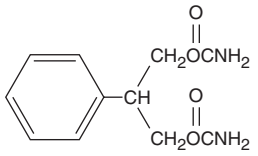
Os efeitos colaterais da primidona relacionados com a dose assemelham-se àqueles de seu metabólito, o fenobarbital, exceto pela ocorrência de sonolência no início do tratamento, que pode ser proeminente se a dose inicial for demasiado grande. Incrementos graduais estão indicados quando se inicia o fármaco em crianças ou adultos.

FELBAMATO

O felbamato foi aprovado e tem sido comercializado nos Estados Unidos, bem como em alguns países europeus. Apesar de ser efetivo em alguns pacientes com crises parciais, ele provoca anemia aplásica e hepatite grave com taxas inesperadamente altas, tendo sido relegado ao estado de fármaco de terceira linha para casos refratários.

O felbamato parece ter múltiplos mecanismos de ação. O fármaco produz um bloqueio dependente do uso do receptor de NMDA, com seletividade para o subtipo NR1-2B. Além disso, produz uma potencialização semelhante aos barbitúricos das respostas ao receptor de $GABA_A$. O felbamato apresenta meia-vida de 20 horas (um pouco mais curta quando administrado com fenitoína ou com carbamazepina) e é metabolizado por hidroxilação e conjugação; uma porcentagem significativa do fármaco é excretada em sua forma inalterada na urina. Quando acrescentado ao tratamento com outros fármacos anticonvulsivantes, o felbamato aumenta os níveis plasmáticos de fenitoína e de ácido valproico, porém diminui os níveis de carbamazepina.

booksmedicos.org

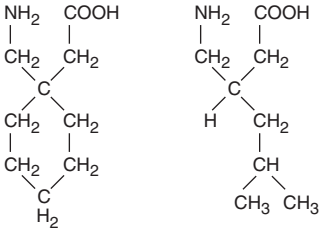


Felbamato

Apesar da gravidade dos efeitos colaterais, milhares de pacientes em todo o mundo utilizam essa medicação. As doses habituais são de 2.000 a 4.000 mg/dia nos adultos, e os níveis plasmáticos efetivos variam de 30 a 100 mcg/mL. Além de sua utilidade nas crises parciais, o felbamato provou ser efetivo contra as convulsões que ocorrem na síndrome de Lennox-Gastaut.

GABAPENTINA E PREGABALINA

A gabapentina é um aminoácido, um análogo do GABA, que é efetivo contra as crises parciais. Originalmente planejada como espasmolítico, verificou-se que a gabapentina é mais efetiva como fármaco anticonvulsivante. A pregabalina é outro análogo do GABA, estreitamente relacionada com a gabapentina. Esse fármaco foi aprovado tanto pela sua atividade anticonvulsivante quanto pelas suas propriedades analgésicas.



Gabapentina Pregabalina

Mecanismo de ação

A despeito de sua estreita semelhança estrutural com o GABA, a gabapentina e a pregabalina não atuam diretamente nos receptores de GABA. Entretanto, podem modificar a liberação sináptica ou não sináptica do GABA. Observa-se um aumento na concentração cerebral de GABA em pacientes em uso de gabapentina. A gabapentina é transportada para o cérebro pelo transportador de L-aminoácidos. A gabapentina e a pregabalina ligam-se intensamente à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de Ca^{2+} tipo N regulados por voltagem. Isso parece constituir a base do principal mecanismo de ação, que consiste em diminuir a entrada de Ca^{2+}, com efeito predominante sobre os canais pré-sinápticos. A diminuição da liberação sináptica de glutamato proporciona um efeito antiepiléptico.

Usos clínicos

A gabapentina mostra-se efetiva como adjuvante contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas em doses que alcançam até 2.400 mg/dia em estudos clínicos controlados. Estudos abertos de acompanhamento permitiram doses de até 4.800 mg/dia, porém os dados são inconclusivos no que concerne à efetividade ou tolerabilidade dessas doses. Estudos de monoterapia também documentaram alguma eficácia. Alguns médicos constataram a necessidade de doses muito altas para obter uma melhora no controle das convulsões. A efetividade do fármaco em outros tipos de convulsões não foi bem demonstrada. A gabapentina também tem sido promovida para o tratamento da dor neuropática e, hoje, está indicada para a neuralgia pós-herpética em adultos, em doses de 1.800 mg ou mais. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sonolência, tontura, ataxia, cefaleia e tremor.

A pregabalina está aprovada para o tratamento adjuvante de crises parciais, com ou sem generalização secundária; estudos clínicos controlados documentaram a efetividade do fármaco. A pregabalina só está disponível na forma oral, e a dose varia de 150 a 600 mg/dia, em geral em duas ou três doses fracionadas. Esse fármaco também foi aprovado para uso na dor neuropática, incluindo a neuropatia periférica diabética dolorosa e a neuralgia pós-herpética. Trata-se do primeiro medicamento aprovado para a fibromialgia nos Estados Unidos. Na Europa, o seu uso está aprovado para o transtorno de ansiedade generalizada.

Farmacocinética

A gabapentina não é metabolizada e não induz as enzimas hepáticas; sua absorção é não linear e dependente da dose com o uso de doses muito altas, porém a cinética de eliminação é linear. O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas. As interações medicamentosas são insignificantes. A eliminação ocorre por mecanismos renais; o fármaco é excretado em sua forma inalterada. A meia-vida é relativamente curta, variando de 5 a 8 horas; em geral, o fármaco é administrado duas ou três vezes ao dia.

A pregabalina, à semelhança da gabapentina, não é metabolizada e é quase totalmente excretada de modo inalterado na urina. Não se liga às proteínas plasmáticas e praticamente não tem qualquer interação medicamentosa, lembrando mais uma vez as características da gabapentina. De forma semelhante, outros fármacos não afetam a farmacocinética da pregabalina. A meia-vida do fármaco varia de cerca de 4,5 a 7 horas, exigindo, portanto, mais de uma dose ao dia na maioria dos pacientes.

LACOSAMIDA

A lacosamida é um composto relacionado com aminoácidos, que tem sido estudado nas síndromes dolorosas e crises parciais. O fármaco foi aprovado na Europa e nos Estados Unidos em 2008 para o tratamento das crises parciais.

Mecanismo de ação

A atividade reside no enantiômero *R*(–). A lacosamida não atua diretamente sobre os receptores de GABA ou de glutamato. A lacosamida aumenta a inativação *lenta* dos canais de Na^+ regulados por voltagem (em contraste com o prolongamento da inativação rápida apresentado por outros FAE). A inativação lenta (com meia-vida de cerca de 100 mseg) não resulta em bloqueio completo dos canais de Na^+. Entretanto, os efeitos anticonvulsivantes (e os efeitos colaterais do SNC) da lacosamida são aditivos àqueles dos FAE estabelecidos, atuando por meio do prolongamento da inativação do canal de Na^+. Embora se tenha acreditado previamente que a lacosamida pudesse se ligar à proteína mediadora da resposta à colapsina, a CRMP-2, bloqueando, assim, o efeito dos fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a neurotrofina-3 (NT-3), sobre o crescimento axônico e dendrítico, evidências recentes sugerem que essa ligação não ocorre.

booksmedicos.org

Usos clínicos

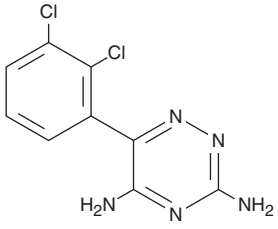
A lacosamida foi aprovada como terapia adjuvante no tratamento das crises de início parcial, com ou sem generalização secundária, em pacientes de 16 a 17 anos ou mais que apresentam epilepsia. Os estudos clínicos realizados incluem três estudos randomizados, multicêntricos e controlados com placebo com mais de 1.300 pacientes. O tratamento mostrou-se efetivo em ambas as doses de 200 e 400 mg/dia. Os efeitos colaterais consistiram em tontura, cefaleia, náuseas e diplopia. No estudo de acompanhamento aberto, em doses de 100 a 800 mg/dia, muitos pacientes continuaram o tratamento com lacosamida durante 24 a 30 meses. Em geral, o fármaco é administrado duas vezes ao dia, iniciando com doses de 50 mg e aumentando com incrementos de 100 mg semanalmente. Uma formulação intravenosa permite a reposição em curto prazo do fármaco oral. A solução oral é uma fonte de fenilalanina.

Farmacocinética

A lacosamida oral sofre absorção rápida e completa nos adultos, sem qualquer efeito dos alimentos. A biodisponibilidade é de quase 100%. As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose até 800 mg por via oral. As concentrações máximas são alcançadas em 1 a 4 horas após uma dose oral, com meia-vida de eliminação de 13 horas. Não há metabólitos ativos, e a ligação às proteínas é mínima. A lacosamida não induz nem inibe as isoenzimas do citocromo P450, de modo que as interações medicamentosas são insignificantes.

LAMOTRIGINA

A lamotrigina foi desenvolvida quando alguns pesquisadores acreditaram que os efeitos antifolato de determinados fármacos anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína) poderiam contribuir para sua efetividade. Foram desenvolvidas várias feniltriazinas, e, embora suas propriedades antifolato fossem fracas, algumas demonstraram ser ativas em testes de triagem para convulsões.



Lamotrigina

Mecanismo de ação

A lamotrigina, à semelhança da fenitoína, suprime o disparo rápido sustentado dos neurônios e produz bloqueio dos canais de Na^+ dependente da voltagem e do uso. Essa ação provavelmente explica a eficácia da lamotrigina na epilepsia focal. Parece provável que esse fármaco também iniba os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, particularmente os canais do tipo N e P/Q, o que explicaria sua eficácia nas convulsões generalizadas primárias na infância, incluindo crises de ausência. A lamotrigina também diminui a liberação sináptica do glutamato.

Usos clínicos

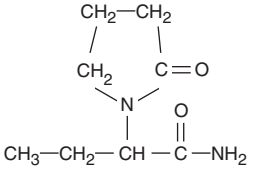
Embora a maioria dos estudos controlados tenha avaliado a lamotrigina como terapia aditiva, existe um acordo geral de que o fármaco é efetivo como monoterapia para crises parciais, e, hoje, a lamotrigina é amplamente prescrita para essa indicação. O fármaco é ativo contra as crises de ausência e crises mioclônicas em crianças, e foi aprovado para controle das convulsões na síndrome de Lennox-Gastaut. A lamotrigina também é efetiva no transtorno bipolar. Os efeitos colaterais consistem em tontura, cefaleia, diplopia, náuseas, sonolência e exantema cutâneo. O exantema é considerado uma reação típica de hipersensibilidade. Embora possa ser reduzido com a introdução lenta do fármaco, o risco de exantema é maior nos pacientes pediátricos; alguns estudos sugerem o desenvolvimento de dermatite potencialmente fatal em 1 a 2% desses pacientes.

Farmacocinética

A lamotrigina sofre absorção quase completa e apresenta um volume de distribuição na faixa de 1 a 1,4 L/kg. A ligação às proteínas é de apenas cerca de 55%. O fármaco possui uma cinética linear e é metabolizado principalmente por glicuronidação a 2-*N*-glicuronídeo, que é excretado na urina. A lamotrigina tem meia-vida de cerca de 24 horas em voluntários normais, diminuindo para 13 a 15 horas em pacientes em uso de medicamentos indutores de enzimas. Esse fármaco mostra-se efetivo contra as crises parciais em adultos, em doses geralmente situadas entre 100 e 300 mg/dia e com nível sanguíneo terapêutico de quase 3 mcg/mL. O valproato provoca um aumento de duas vezes na meia-vida do fármaco; em pacientes em uso de valproato, é preciso reduzir a dose inicial de lamotrigina para 25 mg em dias alternados.

LEVETIRACETAM

O levetiracetam é um análogo do piracetam que não é efetivo contra convulsões induzidas por eletrochoque máximo ou pelo pentilenotetrazol, mas que exibe atividade proeminente no modelo de ignição. Trata-se do primeiro fármaco importante com esse perfil clínico incomum, sendo efetivo contra as crises parciais. O **brivaracetam**, um análogo do levetiracetam, está em fase de ensaios clínicos.



Levetiracetam

Mecanismo de ação

O levetiracetam liga-se seletivamente à proteína vesicular sináptica SV_2A. A função dessa proteína não está bem elucidada, mas é provável que o levetiracetam modifique a liberação sináptica do glutamato e do GABA por uma ação sobre a função vesicular. Além disso, o levetiracetam inibe os canais de cálcio do tipo N, bem como a liberação de cálcio das reservas intracelulares.

booksmedicos.org

Usos clínicos

O levetiracetam é comercializado para o tratamento adjuvante das crises parciais em adultos e crianças, para crises tônico-clônicas generalizadas primárias e crises mioclônicas da epilepsia mioclônica juvenil. A dose para adultos pode iniciar com 500 ou 1.000 mg/dia. Pode-se aumentar a dose a cada 2 a 4 semanas em 1.000 mg, até uma dose máxima de 3.000 mg/dia. O fármaco é administrado duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais consistem em sonolência, astenia, ataxia e tontura. As alterações do humor e do comportamento são menos comuns, porém mais graves, e as reações psicóticas são raras. As interações medicamentosas são mínimas; o levetiracetam não é metabolizado pelo citocromo P450. As formulações orais incluem comprimidos de liberação prolongada; dispõe-se também de uma preparação intravenosa.

Farmacocinética

A absorção oral do levetiracetam é quase completa; é rápida e não é afetada pela presença de alimento, com concentrações plasmáticas máximas em 1,3 hora. A cinética é linear. A ligação às proteínas é de menos de 10%. A meia-vida plasmática é de 6 a 8 horas, mas pode ser mais longa no idoso. Dois terços do levetiracetam são excretados de modo inalterado na urina; o fármaco não tem qualquer metabólito ativo conhecido.

PERAMPANEL

O perampanel é um antagonista de AMPA aprovado para o tratamento das crises parciais.

Mecanismo de ação

O perampanel atua de modo seletivo nos receptores AMPA pós-sinápticos (Figura 24-1). Liga-se a um sítio alostérico no canal AMPA de Na^+/K^+ regulado por glutamato e, portanto, não é competitivo em sua ação. Enquanto o bloqueio do receptor NMDA *diminui a duração* da descarga repetitiva em sistemas neuronais modelo, o bloqueio dos receptores AMPA parece *prevenir* essa descarga.

Usos clínicos

O perampanel foi aprovado para o tratamento adjunvante das crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes com 12 anos ou mais. Três estudos de fase 3, incluindo 1.480 pacientes, confirmaram a eficiência do fármaco quando administrado uma vez ao dia. As doses efetivas variaram de 4 a 12 mg/dia. Embora o fármaco tenha sido, em geral, bem tolerado, um pequeno número de pacientes apresentou reações comportamentais adversas graves ou potencialmente fatais, incluindo agressividade, hostilidade, irritabilidade e raiva, com ou sem história pregressa de transtornos psiquiátricos. Os efeitos adversos mais comuns consistiram em tontura, sonolência e cefaleia. As quedas foram mais comuns com doses mais altas. Embora tenha ocorrido exantema em 1 a 2% dos pacientes, todos tiveram resultados benignos quando o fármaco foi interrompido.

Farmacocinética

O perampanel apresenta meia-vida longa, variando geralmente de 70 a 110 horas, possibilitando a sua administração uma vez ao dia. O estado de equilíbrio dinâmico não é alcançado durante um período de 2 a 3 semanas, o que possui implicações substanciais para mudanças nas doses. A cinética é linear na faixa posológica de 2 a 12 mg/dia. A meia-vida está prolongada na insuficiência hepática moderada. A absorção é rápida, e o fármaco é totalmente biodisponível. Embora o alimento diminua a sua velocidade de absorção, a extensão (AUC, área sob a curva) não é afetada. A ligação do perampanel às proteínas plasmáticas é de 95%. O fármaco é extensamente metabolizado por meio de oxidação inicial e glicuronidação subsequente. Embora o metabolismo oxidativo pareça ser principalmente mediado por CYP3A4 e CYP3A5, elas podem não ser as únicas vias envolvidas.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas mais significativas com o perampanel são observadas com agentes anticonvulsivantes potentes indutores da CYP3A, como carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína. As interações também são significativas com álcool e com contraceptivos orais contendo levonorgestrel. Os indutores potentes da CYP3A podem aumentar a depuração do perampanel em 50 a 70%, exigindo cuidadosa consideração quando esses fármacos são usados concomitantemente. Quando o perampanel foi administrado com carbamazepina, a meia-vida diminuiu de 105 para 25 horas. Há uma preocupação ligeiramente menor quanto ao potencial dos inibidores potentes do P450 de aumentar os níveis de perampanel.

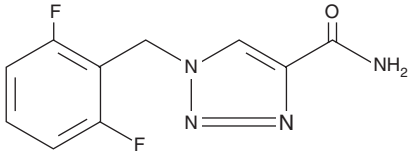
RETIGABINA (EZOGABINA)

A retigabina (ezogabina nos Estados Unidos) foi aprovada para o tratamento adjuvante das crises de início parcial em adultos. Trata-se de um facilitador dos canais de potássio que é singular em seu mecanismo de ação. A absorção não é afetada pela presença de alimento, e a cinética é linear. As interações medicamentosas são mínimas. As doses variam de 600 a 1.200 mg/dia, com dose mediana esperada de 900 mg/dia. A forma posológica atual exige a administração do fármaco três vezes ao dia, e a dose precisa ser titulada na maioria dos pacientes. Os efeitos colaterais estão, em sua maioria, relacionados com a dose e consistem em tontura, sonolência, visão embaçada, confusão e disartria. Em 8 a 9% dos pacientes nos estudos clínicos conduzidos, foi observada a ocorrência de disfunção vesical, em sua maior parte discreta e relacionada com o mecanismo de ação do fármaco. Em 2013, começaram a aparecer relatos de pigmentação azulada, principalmente na pele e nos lábios; o problema é bastante comum, ocorrendo em cerca de um terço dos pacientes que recebem terapia em longo prazo. As anormalidades pigmentares da retina são menos comuns, mas podem ocorrer independentemente das alterações cutâneas. Foi relatada uma diminuição da acuidade visual, porém não há documentação. Entretanto, qualquer um dos sintomas mencionados é uma razão para considerar a interrupção da retigabina. Os órgãos regulamentares recomendaram o uso da retigabina apenas nos casos em que outros agentes anticonvulsivantes não são adequados ou não são tolerados. Recentemente, a FDA anunciou mudanças na rotulagem da ezogabina, com advertência sobre os riscos de anormalidades da retina, posssível perda da visão e pigmentação azulada da pele, as quais podem ser permanentes. Dispõe-se de mais informações em http://secure.medicalletter.org/w1430d#sthash.BN17EI1Y.dpuf.

booksmedicos.org

RUFINAMIDA

A rufinamida é um derivado triazólico, apresentando pouca semelhança com outros fármacos anticonvulsivantes.



Rufinamida

Mecanismo de ação

A rufinamida é protetora nos testes com eletrochoque máximo e pentilenotetrazol em ratos e camundongos. O fármaco diminui o disparo de alta frequência sustentado de neurônios *in vitro*, e acredita-se que prolongue o estado inativo do canal de Na^+. Não foram observadas interações significativas com os sistemas de GABA ou receptores metabotrópicos de glutamato.

Usos clínicos

A rufinamida foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento adjuvante das convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes a partir dos quatro anos. O fármaco mostra-se efetivo contra todos os tipos de convulsões nessa síndrome e, especificamente, contra as crises tônico-atônicas. Dados recentes também sugerem que a rufinamida possa ser efetiva contra as crises parciais. O tratamento em crianças costuma ser iniciado com 10 mg/kg/dia, em duas doses igualmente fracionadas, com aumento gradual até 45 mg/kg/dia ou 3.200 mg/dia, o que for mais baixo. Os adultos podem começar com 400 a 800 mg/dia, em duas doses igualmente fracionadas, até uma dose máxima de 3.200 mg/dia, quando tolerada. O fármaco deve ser administrado com alimentos. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em sonolência, vômitos, pirexia e diarreia.

Farmacocinética

A rufinamida é bem absorvida, porém as concentrações plasmáticas alcançam um pico entre 4 e 6 horas. A meia-vida é de 6 a 10 horas, e observa-se uma ligação mínima às proteínas plasmáticas. Embora as enzimas do citocromo P450 não estejam envolvidas, a rufinamida é extensamente metabolizada a produtos inativos. A maior parte do fármaco é excretada na urina; um metabólito ácido responde por cerca de dois terços da dose. Em um estudo, a rufinamida não pareceu afetar significativamente as concentrações plasmáticas de outros fármacos usados no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, como o topiramato, a lamotrigina ou o ácido valproico; entretanto, dados divergentes sugerem interações mais acentuadas com outros FAE, incluindo efeitos sobre os níveis de rufinamida, particularmente em crianças.

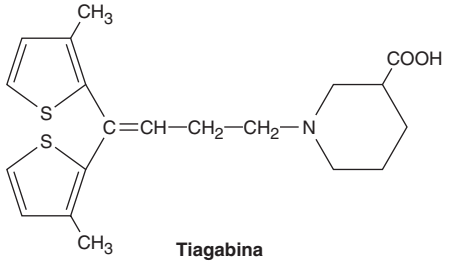
ESTIRIPENTOL

O estiripentol, apesar de não ser uma molécula nova, foi aprovado na Europa em 2007 para um tipo muito específico de epilepsia. O fármaco é usado com clobazam e valproato na terapia adjuvante das crises tônico-clônicas generalizadas refratárias em pacientes com epilepsia mioclônica grave da infância (EMGI, síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato. O estiripentol é legalmente importado nos Estados Unidos em uma base compassiva. O mecanismo de ação não está bem elucidado, porém foi demonstrado que o fármaco aumenta a transmissão GABAérgica no cérebro, em parte por um efeito semelhante ao dos barbitúricos, isto é, abertura prolongada dos canais de Cl^- nos receptores de $GABA_A$. O estiripentol também aumenta os níveis de GABA no cérebro. Pode aumentar o efeito de outros FAE ao reduzir a sua inativação pelo citocromo P450.

O estiripentol é um potente inibidor de CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C19. Os efeitos adversos em si são poucos, porém o fármaco pode aumentar acentuadamente os níveis de valproato, clobazam e o metabólito ativo desse último, o norclobazam. Esses fármacos precisam ser usados com cautela para evitar efeitos colaterais. A dosagem é complexa e, normalmente, começa com uma redução da medicação concomitante; em seguida, o estiripentol é iniciado em uma dose de 10 mg/kg/dia e aumentado de modo gradual até a tolerabilidade ou até doses muito mais altas. A cinética do fármaco é não linear.

TIAGABINA

A tiagabina é um derivado do ácido nipecótico e foi "racionalmente desenhada" como inibidor da captação de GABA (em oposição à descoberta por triagem aleatória).



Tiagabina

Mecanismo de ação

A tiagabina é um inibidor da captação de GABA tanto nos neurônios como na glia. Inibe preferencialmente a isoforma do transportador 1 (GAT-1), e não GAT-2 ou GAT-3, e aumenta os níveis extracelulares de GABA no prosencéfalo e no hipocampo, onde o GAT-1 está preferencialmente expresso. A tiagabina prolonga a ação inibitória do GABA sinapticamente liberado, porém seu efeito mais significativo pode consistir na potencialização da inibição tônica. Em roedores, o fármaco é potente contra convulsões por ignição, porém fraco contra o modelo de eletrochoque máximo, em concordância com sua ação predominante no prosencéfalo e no hipocampo.

Usos clínicos

A tiagabina está indicada para o tratamento adjuvante das crises parciais e mostra-se efetiva em doses que variam de 16 a 56 mg/dia. Algumas vezes, são necessárias doses fracionadas de até quatro vezes ao dia. Os efeitos colaterais menores estão relacionados com a dose e consistem em nervosismo, tontura, tremor, dificuldade de concentração e depressão. A confusão excessiva, a sonolência ou a ataxia podem exigir a suspensão do fármaco. Raramente, ocorre psicose. A tiagabina pode causar convulsões em alguns pacientes, notavelmente os que tomam o fármaco para outras indicações. O exantema constitui um efeito colateral idiossincrásico incomum.

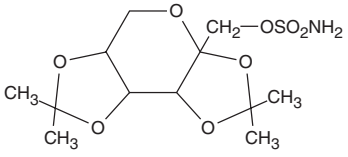
booksmedicos.org

Farmacocinética

A biodisponibilidade da tiagabina é de 90 a 100%. O fármaco tem cinética linear e liga-se altamente às proteínas. A meia-vida é de 5 a 8 horas e diminui na presença de fármacos indutores de enzimas. O alimento diminui a concentração plasmática máxima, mas não a área sob a curva de concentração (ver Capítulo 3). O comprometimento hepático provoca uma ligeira diminuição da depuração, podendo exigir uma dose menor. O fármaco é oxidado no fígado pela CYP3A. A eliminação ocorre principalmente pelas fezes (60-65%) e pela urina (25%).

TOPIRAMATO

O topiramato é um monossacarídeo substituído, estruturalmente diferente de todos os outros fármacos anticonvulsivantes.



Topiramato

Mecanismo de ação

O topiramato bloqueia o disparo repetitivo de neurônios da medula espinal em cultura, assim como a fenitoína e a carbamazepina. Por conseguinte, seu mecanismo de ação provavelmente envolve o bloqueio dos canais de Na^+ regulados por voltagem. O topiramato também atua nos canais de Ca^{2+} ativados por alta voltagem (do tipo L). O fármaco potencializa o efeito inibitório do GABA, atuando em um local diferente dos sítios dos benzodiazepínicos ou dos barbitúricos. O topiramato também deprime a ação excitatória do cainato nos receptores de glutamato. Os múltiplos efeitos do fármaco podem surgir por uma ação principal sobre as cinases, alterando a fosforilação dos canais iônicos regulados por voltagem e por ligantes.

Usos clínicos

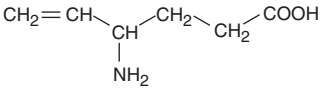
Os estudos clínicos do topiramato como monoterapia demonstraram sua eficácia contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas. O fármaco também foi aprovado para a síndrome de Lennox-Gastaut e pode ser efetivo nos espasmos infantis e até mesmo nas crises de ausência. O topiramato também está aprovado para o tratamento da enxaqueca. O uso do fármaco em transtornos psiquiátricos é controverso, e faltam dados controlados convincentes. Normalmente, as doses variam de 200 a 600 mg/dia, e alguns pacientes toleram doses acima de 1.000 mg/dia. A maioria dos médicos começa com uma dose baixa (50 mg/dia) e aumenta lentamente para evitar os efeitos colaterais. Vários estudos usaram o topiramato em monoterapia, com resultados alentadores. Embora não tenha sido observada qualquer reação idiossincrásica, os efeitos colaterais relacionados com a dose ocorrem mais frequentemente nas primeiras quatro semanas e consistem em sonolência, fadiga, tontura, retardo cognitivo, parestesias, nervosismo e confusão. A miopia aguda e o glaucoma podem exigir a interrupção imediata do fármaco. Foi também relatada a ocorrência de urolitíase. O topiramato é teratogênico em modelos animais, e foi relatada a ocorrência de hipospadias em lactentes do sexo masculino expostos *in utero* ao fármaco; entretanto, não foi possível estabelecer qualquer relação causal.

Farmacocinética

O topiramato é rapidamente absorvido (cerca de duas horas), e sua biodisponibilidade é de 80%. A presença de alimento não tem qualquer efeito sobre a absorção do fármaco, a ligação às proteínas plasmáticas é mínima (15%), e o metabolismo é apenas moderado (20-50%). Não há formação de metabólitos ativos. O fármaco é excretado principalmente em sua forma inalterada na urina. A meia-vida é de 20 a 30 horas. Dispõe-se de uma formulação de liberação prolongada, que é promovida para administração uma vez ao dia. Embora sejam observados níveis elevados na presença de insuficiência renal e comprometimento hepático, não há qualquer efeito relacionado com a idade ou o sexo, qualquer autoindução ou qualquer inibição do metabolismo, e a cinética é linear. Ocorrem interações medicamentosas, que podem ser complexas; entretanto, o principal efeito é sobre os níveis de topiramato, e não sobre os níveis de outros fármacos anticonvulsivantes. Os anticoncepcionais orais podem ser menos efetivos na presença de topiramato, e podem ser necessárias doses mais altas de estrogênio.

VIGABATRINA

As pesquisas atuais que investigam fármacos para aumentar os efeitos do GABA incluem esforços para encontrar agonistas e pró-fármacos do GABA, inibidores da GABA-transaminase e inibidores da captação de GABA. A vigabatrina é um desses fármacos.



Vigabatrina

Mecanismo de ação

A vigabatrina é um inibidor irreversível da GABA-aminotransferase (GABA-T), a enzima responsável pela degradação do GABA. Além disso, pode inibir o transportador de GABA vesicular. A vigabatrina produz um aumento sustentado na concentração extracelular de GABA no cérebro. Isso leva a alguma dessensibilização dos receptores de $GABA_A$ sinápticos, porém ocorre uma ativação prolongada dos receptores de $GABA_A$ não sinápticos que produzem inibição tônica. Uma redução na atividade da glutamina-sintetase cerebral provavelmente é secundária à concentração aumentada de GABA. O fármaco mostra-se efetivo em uma ampla variedade de modelos convulsivos. A vigabatrina é comercializada na forma de racemato; o enantiômero *S*(+) é ativo, ao passo que o *R*(−) parece ser inativo.

Usos clínicos

A vigabatrina mostra-se útil no tratamento das crises parciais e dos espasmos infantis. A meia-vida é de cerca de 6 a 8 horas, porém evidências consideráveis sugerem que a atividade farmacodinâmica do fármaco seja mais prolongada e não esteja bem correlacionada com a meia-vida plasmática. Nos lactentes, a dose é de 50 a 150 mg/dia. Nos adultos, a vigabatrina deve ser iniciada em uma dose oral de 500 mg duas vezes ao dia; pode ser necessário um total de 2 a 3 g (raramente mais) ao dia para obter uma eficácia completa.

As toxicidades típicas consistem em sonolência, tontura e ganho de peso. As reações adversas menos comuns, porém mais problemáticas, consistem em agitação, confusão e psicose; a doença mental preexistente representa uma contraindicação

booksmedicos.org

relativa. Houve um atraso na introdução do fármaco em todo o mundo, devido ao aparecimento de edema intramielínico reversível em ratos e cães. Hoje, esse fenômeno foi detectado em lactentes aos quais foi administrado o fármaco, e sua importância clínica não é conhecida. Além disso, a terapia de longo prazo com vigabatrina tem sido associada ao desenvolvimento de defeitos dos campos visuais periféricos em 30 a 50% dos pacientes. As lesões localizam-se na retina, aumentam com a exposição ao fármaco e não costumam ser reversíveis. Técnicas mais recentes, como tomografia de coerência óptica, podem definir melhor o defeito, que demonstrou ser difícil de quantificar. A vigabatrina em geral é reservada para uso em pacientes com espasmos infantis ou com crises parciais complexas refratárias a outros tratamentos.

ZONISAMIDA

A zonisamida é um derivado da sulfonamida. Seu principal local de ação parece ser o canal de Na^+; ela também atua nos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem do tipo T. O fármaco mostra-se efetivo contra as crises parciais e as crises tônico-clônicas generalizadas e também pode ser útil contra os espasmos infantis e determinadas mioclonias. Apresenta boa biodisponibilidade, cinética linear, baixa ligação às proteínas, excreção renal e meia-vida de 1 a 3 dias. As doses variam de 100 a 600 mg/dia em adultos e de 4 a 12 mg/dia em crianças. Os efeitos colaterais consistem em sonolência, prejuízo cognitivo e exantemas cutâneos potencialmente graves. A zonisamida não interage com outros fármacos anticonvulsivantes.

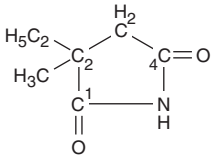
FÁRMACOS USADOS NAS CRISES GENERALIZADAS

ETOSSUXIMIDA

A etossuximida foi introduzida em 1960 como a terceira de três succinimidas comercializadas nos Estados Unidos. Esse medicamento tem pouca atividade contra o eletrochoque máximo, porém é consideravelmente eficaz contra convulsões por pentilenotetrazol; foi introduzido como fármaco para o "pequeno mal puro".

Química

A etossuximida é o último fármaco anticonvulsivante a ser comercializado cuja origem está na estrutura ureído cíclica. As três succinimidas anticonvulsivantes comercializadas nos Estados Unidos são a etossuximida, a fensuximida e a metsuximida. A metsuximida e a fensuximida possuem substituintes fenil, ao passo que a etossuximida é a 2-etil-2-metilsuccinimida.



Etossuximida

Mecanismo de ação

A etossuximida exerce um efeito importante nas correntes de Ca^{2+}, reduzindo a corrente de baixo limiar (tipo T). Esse efeito é observado com concentrações terapeuticamente relevantes nos neurônios talâmicos. Acredita-se que as correntes de Ca^{2+} do tipo T proporcionem uma corrente marca-passo nos neurônios talâmicos responsáveis pela geração da descarga cortical rítmica de uma crise de ausência. Por conseguinte, a inibição dessa corrente poderia explicar a ação terapêutica específica da etossuximida. Um efeito recentemente descrito sobre os canais de K^+ retificadores de influxo também pode ser significativo.

Usos clínicos

Conforme previsto a partir de sua atividade em modelos de laboratório, a etossuximida mostra-se particularmente efetiva contra as crises de ausência, porém apresenta um espectro de atividade clínica muito estreito. A documentação de sua eficiência nas crises de ausência em seres humanos foi obtida com técnicas de registro eletrencefalográfico em longo prazo. Os dados disponíveis continuam mostrando que a etossuximida e o valproato são os fármacos de escolha para as crises de ausência, sendo mais efetivos do que a lamotrigina.

Farmacocinética

A absorção é completa após a administração das formas de dosagem orais. Os níveis máximos são observados 3 a 7 horas após a administração oral das cápsulas. A etossuximida não se liga às proteínas. O fármaco sofre metabolismo completo, principalmente por hidroxilação, a metabólitos inativos. A etossuximida tem uma depuração corporal total muito baixa (0,25 L/kg/dia). Isso corresponde a uma meia-vida de cerca de 40 horas, embora tenham sido relatados valores de 18 a 72 horas.

Níveis terapêuticos e dosagem

Níveis terapêuticos de 60 a 100 mcg/mL podem ser alcançados em adultos com doses de 750 a 1.500 mg/dia, embora doses e níveis sanguíneos mais baixos ou mais altos (até 125 mcg/mL) possam ser necessários e tolerados em alguns pacientes. A etossuximida exibe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio dinâmico. O fármaco deveria ser administrado em uma única dose ao dia, não fosse por seus efeitos gastrintestinais adversos; é comum a administração duas vezes ao dia.

Interações medicamentosas e toxicidade

A administração de etossuximida com ácido valproico resulta em diminuição da depuração do fármaco e concentrações mais altas no estado de equilíbrio dinâmico, devido à inibição do metabolismo. Não foi relatada qualquer outra interação medicamentosa importante para as succinimidas. O efeito colateral mais comum da etossuximida relacionado com a dose consiste em desconforto gástrico, incluindo dor, náuseas e vômitos. Quando um efeito colateral ocorre efetivamente, uma redução temporária da dose pode possibilitar uma adaptação. Outros efeitos colaterais relacionados com a dose consistem em letargia transitória ou fadiga e, com muito menos frequência, cefaleia, tontura, soluços e euforia. As alterações comportamentais em geral tendem a melhorar. Os efeitos colaterais não relacionados com a dose ou idiossincrásicos da etossuximida são extremamente incomuns.

FENSUXIMIDA E METSUXIMIDA

A fensuximida (que não está mais facilmente disponível) e a metsuximida são fenilsuccinimidas que foram desenvolvidas e comercializadas antes da etossuximida. São usadas principalmente como fármacos antiausência. Em geral, a metsuximida

booksmedicos.org

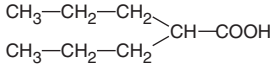
é considerada mais tóxica, e a fensuximida é menos efetiva do que a etossuximida. Diferentemente da etossuximida, esses dois compostos exibem alguma atividade contra as convulsões por eletrochoque máximo, e a metsuximida tem sido usada para crises parciais por alguns pesquisadores.

ÁCIDO VALPROICO A VALPROATO DE SÓDIO

Foi constatado que o valproato de sódio, também usado como ácido livre, o ácido valproico, apresenta propriedades anticonvulsivantes quando usado como solvente na pesquisa de outros fármacos efetivos contra convulsões. Foi comercializado na França em 1969, porém só foi aprovado nos Estados Unidos em 1978. O ácido valproico é totalmente ionizado no pH corporal, e, por essa razão, a forma ativa do fármaco pode ser considerada como um íon valproato, independentemente da administração de ácido valproico ou de um sal do ácido.

Química

O ácido valproico pertence a uma série de ácidos graxos carboxílicos que apresentam atividade anticonvulsivante; essa atividade parece ser maior para cadeias de carbono com comprimento de 5 a 8 átomos. As amidas e os ésteres do ácido valproico também são agentes anticonvulsivantes ativos.



Ácido valproico

Mecanismo de ação

A sequência temporal da atividade anticonvulsivante do valproato parece estar pouco correlacionada com os níveis sanguíneos ou teciduais do fármaco original, uma observação que leva a consideráveis especulações no que concerne ao princípio ativo e ao mecanismo de ação do ácido valproico. O valproato mostra-se ativo contra convulsões por pentilenotetrazol e por eletrochoque máximo. À semelhança da fenitoína e da carbamazepina, o valproato bloqueia o disparo repetitivo de alta frequência sustentado de neurônios em cultura com concentrações terapeuticamente relevantes. Sua ação contra as crises parciais pode representar uma consequência desse efeito sobre as correntes de Na^+. O bloqueio da excitação mediada pelo receptor de NMDA também pode ser importante. Muita atenção tem sido dispensada para os efeitos do valproato sobre o GABA. Vários estudos mostraram níveis elevados de GABA no cérebro após a administração de valproato, embora o mecanismo para esse aumento ainda não tenha sido totalmente esclarecido. Foi descrito um efeito do valproato para facilitar a ácido glutâmico-descarboxilase (GAD), a enzima responsável pela síntese de GABA. Um efeito inibitório sobre o transportador de GABA, o GAT-1, pode contribuir. Em concentrações muito altas, o valproato inibe a GABA-transaminase no cérebro, bloqueando, assim, a degradação do GABA. Todavia, nas doses relativamente baixas de valproato necessárias para abolir as convulsões por pentilenotetrazol, os níveis cerebrais de GABA podem permanecer inalterados. O valproato produz uma redução no conteúdo de aspartato do cérebro de roedores, porém a relevância desse efeito em sua ação anticonvulsivante não é conhecida.

O ácido valproico é um potente inibidor da histona-desacetilase e, por esse mecanismo, modifica a transcrição de muitos genes. Um efeito semelhante, porém em menor grau, é apresentado por alguns outros fármacos anticonvulsivantes (topiramato, carbamazepina e um metabólito do levetiracetam).

Usos clínicos

O valproato é muito efetivo contra crises de ausência e, com frequência, é preferido à etossuximida quando o paciente apresenta crises tônico-clônicas generalizadas concomitantes. O valproato é singular em sua capacidade de controlar determinados tipos de convulsões mioclônicas; em alguns casos, o efeito é muito notável. O fármaco mostra-se efetivo nas crises tônico-clônicas, em especial nas que são primariamente generalizadas. Alguns pacientes com crises atônicas também podem responder, e algumas evidências sugerem que o fármaco seja efetivo nas crises parciais. O uso do valproato na epilepsia é pelo menos tão amplo quanto o de qualquer outro fármaco. Em certas ocasiões, são usadas formulações intravenosas para tratar o estado de mal epiléptico.

Outros usos do valproato incluem o tratamento do transtorno bipolar e a profilaxia da enxaqueca.

Farmacocinética

O valproato é bem absorvido após uma dose oral, com biodisponibilidade de mais de 80%. São observados níveis sanguíneos máximos dentro de 2 horas. O alimento pode retardar a absorção, e pode ocorrer redução da toxicidade se o fármaco for administrado após as refeições.

A ligação do ácido valproico às proteínas plasmáticas alcança 90%, embora a fração ligada seja ligeiramente reduzida com níveis sanguíneos acima de 150 mcg/mL. Como o valproato é altamente ionizado e ligado às proteínas, sua distribuição é essencialmente restrita à água extracelular, com um volume de distribuição de cerca de 0,15 L/kg. Com doses mais altas, observa-se um aumento na fração livre do valproato, resultando em níveis totais do medicamento mais baixos do que o esperado. Por conseguinte, pode ser clinicamente útil determinar os níveis tanto do fármaco total como do fármaco livre. A depuração do valproato é baixa e dependente da dose; sua meia-vida varia de 9 a 18 horas. Cerca de 20% do fármaco são excretados como conjugados diretos do valproato.

O sal sódico do valproato é comercializado na Europa na forma de comprimidos e é muito higroscópico. Na América Central e na América do Sul, dispõe-se do sal de magnésio, que é consideravelmente menos higroscópico. O ácido livre do valproato foi comercializado pela primeira vez nos Estados Unidos em uma cápsula contendo óleo de milho; o sal de sódio também está disponível em xarope, principalmente para uso pediátrico. Um comprimido de revestimento entérico de divalproex sódico também é comercializado nos Estados Unidos. Esse produto melhorado, um composto de coordenação 1:1 de ácido valproico e valproato de sódio, é tão biodisponível quanto a cápsula, porém é absorvido muito mais lentamente e preferido por muitos pacientes. Concentrações máximas após a administração dos comprimidos de revestimento entérico são observadas em 3 a 4 horas. Dispõe-se de várias preparações de liberação prolongada, porém nem todas são bioequivalentes e podem exigir ajuste da dose.

Níveis terapêuticos e dosagem

As doses de 25 a 30 mg/kg/dia podem ser adequadas em alguns pacientes; todavia, outros podem necessitar de 60 mg/kg/dia ou até mesmo uma quantidade maior. Os níveis terapêuticos de valproato variam de 50 a 100 mcg/mL.

booksmedicos.org

Interações medicamentosas

O valproato desloca a fenitoína das proteínas plasmáticas. Além das interações de ligação, o valproato inibe o metabolismo de vários fármacos, incluindo o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, resultando em concentrações mais altas desses agentes no estado de equilíbrio dinâmico. Por exemplo, a inibição do metabolismo do fenobarbital pode causar uma acentuada elevação dos níveis do barbitúrico, resultando em estupor ou coma. O valproato pode reduzir drasticamente a depuração da lamotrigina.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns do valproato relacionados com a dose consistem em náuseas, vômitos e outras queixas gastrintestinais, como dor abdominal e pirose. O fármaco deve ser iniciado gradualmente para evitar esses sintomas. A sedação é incomum com o valproato como única medicação, mas pode ser notável quando o fármaco é acrescentado ao fenobarbital. Com frequência, observa-se um tremor fino na presença de níveis mais elevados. Outros efeitos colaterais reversíveis, observados em um pequeno número de pacientes, incluem ganho de peso, aumento do apetite e queda dos cabelos.

A toxicidade idiossincrásica do valproato limita-se, em grande parte, à hepatotoxicidade, que pode ser grave. Parece haver pouca dúvida quanto ao fato de a hepatotoxicidade do valproato ter sido responsável por mais de 50 casos fatais apenas nos Estados Unidos. O risco é maior para pacientes com menos de dois anos e para aqueles que tomam múltiplas medicações. Os valores iniciais da aspartato-aminotransferase podem não estar elevados nos pacientes suscetíveis, embora os níveis se tornem anormais subsequentemente. Os casos fatais têm ocorrido, em sua maior parte, em quatro meses após a instituição da terapia. Alguns médicos recomendam o tratamento com L-carnitina oral ou intravenosa tão logo haja suspeita de hepatotoxicidade grave. Recomenda-se uma monitoração cuidadosa da função hepática quando se inicia o fármaco; a hepatotoxicidade é reversível em alguns casos se a utilização do medicamento for interrompida. A outra resposta idiossincrásica observada com o valproato é a trombocitopenia, embora não existam casos documentados de sangramento anormal. Deve-se observar que o valproato é um fármaco anticonvulsivante efetivo e popular, e que apenas um número muito pequeno de pacientes apresentou efeitos tóxicos graves em decorrência de seu uso.

Vários estudos epidemiológicos do valproato confirmaram um aumento substancial na incidência de espinha bífida nos recém-nascidos de mulheres que tomaram o medicamento durante a gravidez. Além disso, foi relatada uma incidência aumentada de anormalidades cardiovasculares, orofaciais e digitais. Essas observações precisam ser fortemente consideradas na escolha dos fármacos durante a gravidez.

OXAZOLIDINEDIONAS

A **trimetadiona**, a primeira oxazolidinediona (Figura 24-3), foi introduzida como fármaco anticonvulsivante em 1945 e continuou sendo o fármaco de escolha para crises de ausência até a introdução das succinimidas, na década de 1950. Hoje, o uso das oxazolidinedionas – trimetadiona, parametadiona e dimetadiona – é muito limitado; as últimas duas não são facilmente disponíveis.

Esses compostos mostram-se ativos contra as convulsões induzidas por pentilenotetrazol. A trimetadiona eleva o limiar para descargas convulsivas após estimulação repetitiva do tálamo. A trimetadiona – ou, mais notadamente, seu metabólito ativo, a dimetadiona – apresenta o mesmo efeito da etossuximida sobre as correntes de Ca^{2+} talâmicas (reduzindo a corrente de Ca^{2+} do tipo T). Por conseguinte, a supressão das crises de ausência provavelmente depende da inibição da ação de marca-passo dos neurônios talâmicos.

A trimetadiona sofre rápida absorção e alcança níveis máximos em uma hora após sua administração. Não se liga às proteínas plasmáticas. A trimetadiona é totalmente metabolizada no fígado por desmetilação a dimetadiona, que pode exercer a principal atividade anticonvulsivante. A dimetadiona tem uma meia-vida extremamente longa (240 horas). A faixa de níveis plasmáticos terapêuticos nunca foi estabelecida para a trimetadiona, embora tenham sido sugeridos níveis sanguíneos de trimetadiona acima de 20 mcg/mL e níveis de dimetadiona superiores a 700 mcg/mL. É necessária uma dose de 30 mg/kg/dia de trimetadiona para alcançar esses níveis em adultos.

O efeito colateral mais comum e incômodo das oxazolidinedionas relacionado com a dose consiste em sedação. A trimetadiona tem sido associada a muitos outros efeitos colaterais tóxicos, alguns dos quais são graves. Esses fármacos não devem ser usados durante a gravidez.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Nesta seção, são discutidos alguns fármacos não classificáveis por sua aplicação ao tipo de convulsão.

BENZODIAZEPÍNICOS

Seis benzodiazepínicos desempenham papéis proeminentes na terapia da epilepsia (ver também Capítulo 22). Embora muitos benzodiazepínicos sejam quimicamente semelhantes, a presença de alterações estruturais sutis resulta em diferenças em sua atividade e farmacocinética. Esses fármacos apresentam dois mecanismos de ação anticonvulsivante, que são utilizados em graus diferentes pelos seis compostos. Isso se torna evidente com a observação de que o diazepam é relativamente mais potente contra o eletrochoque, ao passo que o clonazepam é mais potente contra o pentilenotetrazol (esse último efeito correlaciona-se com uma ação nos sítios do receptor alostérico de GABA-benzodiazepínicos). Os possíveis mecanismos de ação são discutidos no Capítulo 22.

O **diazepam**, que é administrado por via intravenosa ou retal, é altamente efetivo para interromper a atividade convulsiva contínua, particularmente o estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado (ver adiante). Em certas ocasiões, o fármaco é administrado por via oral em longo prazo, apesar de não ser considerado muito efetivo nessa aplicação, provavelmente em virtude do rápido desenvolvimento de tolerância. Dispõe-se de um gel retal para pacientes refratários que precisam de um controle agudo das crises de atividade convulsiva. Em alguns estudos, o **lorazepam** parece mais efetivo e de ação mais longa do que o diazepam no tratamento do estado de mal epiléptico, sendo o seu uso preferido por alguns especialistas.

O **clonazepam** é um fármaco de ação longa com eficácia documentada contra as crises de ausência; em uma base de miligramas, é um dos agentes anticonvulsivantes mais potentes conhecidos. Esse fármaco também é efetivo em alguns casos de crises mioclônicas, e tentou-se seu uso nos espasmos infantis. A sedação é proeminente, particularmente no início da terapia; as doses iniciais devem ser pequenas. As doses máximas toleradas

booksmedicos.org

em geral situam-se na faixa de 0,1 a 0,2 mg/kg, porém podem ser necessárias muitas semanas de doses diárias gradualmente crescentes para alcançar essas dosagens em alguns pacientes. O **nitrazepam** não é comercializado nos Estados Unidos, porém é usado em muitos outros países, particularmente para os espasmos infantis e as crises mioclônicas. É menos potente do que o clonazepam, e não foi documentada superioridade em relação a esse fármaco.

O **clorazepato dipotássico** está aprovado nos Estados Unidos como adjuvante para o tratamento das crises parciais complexas em adultos. Os efeitos colaterais comuns consistem em sonolência e letargia; todavia, contanto que o fármaco seja aumentado gradualmente, podem ser administradas doses de até 45 mg/dia.

O **clobazam** é amplamente usado em uma variedade de tipos de convulsões. Trata-se de um 1,5-benzodiazepínico (outros benzodiazepínicos comercializados são 1,4-benzodiazepínicos), e foi relatado ter um potencial menos sedativo. Não está claro se o fármaco apresenta vantagens clínicas significativas. O clobazam tem meia-vida de 18 horas e mostra-se efetivo em doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia. O fármaco interage efetivamente com alguns outros anticonvulsivantes e provoca efeitos adversos típicos dos benzodiazepínicos; em alguns pacientes, sua eficácia é limitada pelo desenvolvimento de tolerância. Possui um metabólito ativo, o norclobazam. O fármaco foi aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut.

Farmacocinética

Ver Capítulo 22.

Limitações

A utilidade dos benzodiazepínicos é limitada por dois aspectos proeminentes. O primeiro consiste em seu efeito sedativo pronunciado, que é lamentável tanto no tratamento do estado de mal epiléptico quanto na terapia crônica. As crianças podem manifestar uma hiperatividade paradoxal, conforme observado com os barbitúricos. O segundo problema é a tolerância, em que as convulsões podem responder inicialmente, porém sofrem recidiva em poucos meses. A notável potência anticonvulsivante desses compostos frequentemente não pode ser concretizada devido a esses fatores limitantes.

ACETAZOLAMIDA

A acetazolamida é um diurético cuja principal ação consiste em inibir a anidrase carbônica (ver Capítulo 15). A acidose leve no cérebro pode constituir o mecanismo pelo qual o fármaco exerce sua atividade anticonvulsivante; de modo alternativo, a ação despolarizante dos íons bicarbonato que saem dos neurônios por meio dos canais iônicos do receptor de GABA pode ser reduzida pela inibição da anidrase carbônica. A acetazolamida tem sido usada para todos os tipos de convulsões, porém é seriamente limitada pelo rápido desenvolvimento de tolerância, com o retorno das convulsões em geral ocorrendo em poucas semanas. O fármaco pode desempenhar uma função especial em mulheres epilépticas que sofrem exacerbações das convulsões por ocasião da menstruação; pode-se obter uma melhora do controle das convulsões, e pode não haver desenvolvimento de tolerância, visto que o fármaco não é administrado continuamente. A dose habitual é de cerca de 10 mg/kg/dia até um máximo de 1.000 mg/dia.

Outro inibidor da anidrase carbônica, o sultiamo, não demonstrou ser efetivo como anticonvulsivante em estudos clínicos nos Estados Unidos. Esse fármaco é comercializado em vários outros países.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTICONVULSIVANTES

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES CONVULSIVAS

Em geral, o tipo de medicamento usado para a epilepsia depende da natureza empírica da convulsão. Por esse motivo, esforços consideráveis foram envidados para classificar as convulsões, de modo que os médicos fossem capazes de estabelecer um "diagnóstico de convulsão" e, com essa base, prescrever uma terapia apropriada. Erros no diagnóstico da convulsão levam ao uso de fármacos incorretos, e sobrevém um ciclo desagradável, em que o controle inadequado da convulsão é acompanhado de doses crescentes e toxicidade do medicamento. Conforme já assinalado, as convulsões são divididas em dois grupos: parciais e generalizadas. Os fármacos usados para as crises parciais são mais ou menos os mesmos para todos os subtipos de crises parciais, ao passo que aqueles usados para as crises generalizadas são determinados pelo subtipo específico de convulsão. A Tabela 24-1 fornece um resumo da classificação internacional mais amplamente usada das crises epilépticas.

Crises parciais (focais)

As crises parciais são aquelas em que se pode verificar um início localizado da crise, seja por observação clínica ou por registro eletrencefalográfico. A crise começa em um local específico do cérebro. Existem três tipos de crises parciais, que são determinados, até certo ponto, pelo grau de envolvimento do cérebro pela descarga anormal.

A crise parcial menos complicada é a **crise parcial simples**, caracterizada por disseminação mínima da descarga anormal, de modo que tanto a consciência como a percepção normal são preservadas. Por exemplo, o paciente pode ter um início súbito de contração clônica de um membro de 60 a 90 segundos de duração; a fraqueza residual pode durar 15 a 30 minutos após a crise. O paciente está totalmente consciente da crise e pode descrevê-la de modo detalhado. O EEG pode revelar uma descarga anormal altamente localizada na porção acometida do cérebro.

A **crise parcial complexa** também tem um início localizado, porém a descarga torna-se mais disseminada (geralmente bilateral) e quase sempre acomete o sistema límbico. A maioria das crises parciais complexas surge em um dos lobos temporais, possivelmente devido à suscetibilidade dessa área do cérebro a agressões, como hipoxia ou infecção. Do ponto de vista clínico, o paciente pode ter um breve aviso, seguido de alteração da consciência, durante a qual alguns indivíduos ficam com o olhar fixo e outros cambaleiam ou até mesmo caem. Entretanto, a maioria demonstra fragmentos de comportamento motor integrado, denominados **automatismos**, dos quais o paciente não tem memória. Os automatismos típicos consistem em estalar os lábios, deglutir, manusear coisas de modo desajeitado, coçar e até mesmo andar sem rumo. Depois de 30 a 120 segundos, o paciente tem uma recuperação gradual da consciência normal, mas pode sentir-se cansado ou indisposto por várias horas após a crise.

O último tipo de crise parcial é a **crise com generalização secundária**, em que uma crise parcial precede imediatamente uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal). Esse tipo é descrito a seguir.

booksmedicos.org

Crises generalizadas

As crises generalizadas são aquelas nas quais não há evidências de início localizado. Esse grupo é muito heterogêneo.

As **crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal)** são as mais drásticas de todas as crises epilépticas e caracterizam-se por rigidez tônica de todos os membros, seguida, em 15 a 30 segundos, de tremor que, na realidade, consiste em uma interrupção do tônus pelo relaxamento. À medida que as fases de relaxamento tornam-se mais longas, a crise entra na fase clônica, com contração maciça do corpo. A contração clônica diminui no decorrer de 60 a 120 segundos, e o paciente fica habitualmente em um estado de estupor. Pode morder a língua ou a bochecha, e é comum haver incontinência urinária. As crises tônico-clônicas generalizadas primárias começam sem qualquer evidência de início localizado, ao passo que as crises tônico-clônicas generalizadas secundárias são precedidas de outro tipo de convulsão, geralmente uma crise parcial. O tratamento clínico de ambas as crises tônico-clônicas generalizadas primária e secundária é o mesmo e consiste na administração de fármacos apropriados para as crises *parciais*.

A **crise de ausência (pequeno mal)** caracteriza-se pelo seu início súbito e cessação abrupta. Em geral, sua duração é de menos de 10 segundos e raramente mais de 45 segundos. Ocorre alteração da consciência; a crise também pode estar associada a contrações clônicas discretas das pálpebras ou dos membros, com alterações do tônus postural, fenômenos autônomos e automatismos. A ocorrência de automatismos pode complicar a diferenciação clínica das crises parciais complexas em alguns pacientes. As crises de ausência começam na infância ou na adolescência e podem ocorrer até centenas de vezes em um dia. Durante a crise, o EEG mostra um padrão de ponta-onda de 2,5 a 3,5 Hz altamente característico. Os pacientes com crise de ausência típica apresentam convulsões com alterações posturais que são mais abruptas, e, com frequência, esses pacientes têm deficiência intelectual; o EEG pode exibir uma descarga de ponta-onda mais lenta, e as convulsões podem ser mais refratárias à terapia.

A **contração mioclônica** é observada, em maior ou menor grau, em uma ampla variedade de convulsões, incluindo crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais, crises de ausência e espasmos infantis. O tratamento das crises que incluem contração mioclônica deve ser direcionado para o tipo de crise primária, e não para a mioclonia. Entretanto, alguns pacientes apresentam contração mioclônica como principal tipo de crise, e alguns exibem contração mioclônica frequente e crises tônico-clônicas generalizadas ocasionais, sem sinais visíveis de déficit neurológico. Existem muitos tipos de mioclonia, e muito esforço já foi envidado na tentativa de classificar essa entidade.

As **crises atônicas** são aquelas nas quais o paciente sofre uma súbita perda do tônus postural. Se estiver de pé, o paciente pode cair subitamente e machucar-se. Se estiver sentado, a cabeça e o tronco podem subitamente cair para a frente. Apesar de sua observação mais frequente em crianças, esse tipo de crise não é incomum em adultos. Muitos pacientes com crises atônicas usam capacetes para evitar lesões na cabeça. Em alguns casos, pode-se observar um *aumento* momentâneo do tônus, daí o uso do termo "crise tônico-atônica".

Os **espasmos infantis** constituem uma síndrome epiléptica, e não um tipo de convulsão. As crises, embora algumas vezes fragmentadas, são mais frequentemente bilaterais e são incluídas, para fins pragmáticos, nas crises generalizadas. Com mais frequência, essas crises caracterizam-se, do ponto de vista clínico, por contrações mioclônicas recorrentes e breves do corpo, com súbita flexão ou extensão do corpo e dos membros; todavia, as formas de espasmos infantis são muito heterogêneas. Cerca de 90% dos pacientes acometidos têm sua primeira crise antes de um ano. Na maioria dos casos, ocorre deficiência intelectual, presumivelmente devido à mesma causa dos espasmos. Em muitos pacientes, a causa não é conhecida, porém foram sugeridos distúrbios amplamente distintos, como infecção, *kernicterus*, esclerose tuberosa e hipoglicemia. Em alguns casos, o EEG é característico. Os fármacos usados para o tratamento dos espasmos infantis são efetivos apenas em alguns pacientes; há poucas evidências de que o retardo cognitivo seja aliviado por terapia, mesmo quando as crises desaparecem.

ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

No planejamento de uma estratégia terapêutica, prefere-se o uso de um único fármaco, em especial nos pacientes que não estão gravemente acometidos e que podem se beneficiar da vantagem de menos efeitos colaterais com o uso de monoterapia. Para aqueles com crises de controle difícil, costumam ser usados múltiplos fármacos de modo concomitante.

No caso da maioria dos anticonvulsivantes mais antigos, as relações entre os níveis sanguíneos e os efeitos terapêuticos já foram caracterizadas em alto grau. O mesmo se aplica à farmacocinética desses fármacos. Essas relações proporcionam vantagens significativas no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o tratamento da epilepsia. O índice terapêutico da maioria dos fármacos anticonvulsivantes é baixo, e a toxicidade não é incomum. Por conseguinte, o tratamento efetivo das crises com frequência requer um conhecimento dos níveis terapêuticos e das propriedades farmacocinéticas, bem como das toxicidades características de cada agente. As determinações dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes podem ser muito úteis quando combinadas com as observações clínicas e os dados farmacocinéticos (Tabela 24-2). A relação entre o controle da crise e os níveis plasmáticos do fármaco é variável e frequentemente menos definida para os fármacos comercializados desde 1990.

TRATAMENTO DA EPILEPSIA

CRISES PARCIAIS E CRISES TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS

Durante muitos anos, a escolha dos fármacos para as crises parciais e tônico-clônicas limitou-se, em geral, à fenitoína, à carbamazepina ou aos barbitúricos. Havia uma forte tendência a limitar o uso dos anticonvulsivantes sedativos, como os barbitúricos e os benzodiazepínicos, a pacientes que não conseguiam tolerar outras medicações; essa tendência levou, na década de 1980, a um aumento no uso da carbamazepina. Embora a carbamazepina e a fenitoína continuem sendo amplamente usadas, os fármacos mais recentes (comercializados depois de 1990) são, em sua maioria, efetivos contra esses mesmos tipos de crises. No caso dos fármacos mais antigos, tanto a eficácia como os efeitos colaterais em longo prazo já estão bem estabelecidos, e isso cria um nível de confiança, apesar da tolerabilidade questionável. Os fármacos mais recentes apresentam, em sua maior parte, um espectro mais amplo de atividade, e muitos deles são bem tolerados; por conseguinte, os fármacos mais novos costumam ser preferidos aos mais antigos. Embora alguns dados sugiram que a maioria desses fármacos mais recentes

booksmedicos.org

TABELA 24-2 Faixas de referência das concentrações séricas de alguns fármacos anticonvulsivantes

Fármaco anticonvulsivante	Faixa de referência (μmol/L)[1]	Fator de conversão (F)[2]
FÁRMACOS MAIS ANTIGOS		
Carbamazepina	15-45	4,23
Clobazam	0,1-1	3,32
Clonazepam	60-220 nmol/L	3,17
Etossuximida	300-600	7,08
Fenitoína	40-80	3,96
Fenobarbital	50-130	4,31
Valproato	300-600	7,08
FÁRMACOS MAIS RECENTES (DEPOIS DE 1990)		
Felbamato	125-250	4,20
Gabapentina	70-120	5,83
Lamotrigina	10-60	3,90
Levetiracetam	30-240	5,88
Oxcarbazepina[3]	50-140	3,96
Pregabalina[4]	1-50	6,33
Tiagabina	50-250 nmol/L	2,43
Topiramato	15-60	2,95
Zonisamida	45-180	4,71

[1]Esses dados são apresentados apenas como diretriz geral. Muitos pacientes irão exibir melhor resposta a diferentes níveis, e alguns podem apresentar efeitos colaterais relacionados com o fármaco dentro da faixa terapêutica média apresentada.
[2]Para converter em mcg/mL ou mg/L, dividir μmol/L pelo fator de conversão F.
[3] Metabólito mono-hidroxi.
[4]Não está bem estabelecida.

confere um risco aumentado de fraturas não traumáticas, a escolha de um fármaco nessa base ainda não é prática.

CRISES GENERALIZADAS

As questões (descritas anteriormente) relacionadas com a escolha entre fármacos antigos e novos também se aplicam ao grupo de crises generalizadas.

Os fármacos usados para as crises tônico-clônicas generalizadas são os mesmos utilizados para as crises parciais; além disso, o valproato é claramente útil.

Pelo menos três fármacos são efetivos contra as crises de ausência. Dois deles não são sedativos e, portanto, são preferidos: a etossuximida e o valproato. O clonazepam também é altamente efetivo, porém apresenta as desvantagens de efeitos colaterais relacionados com a dose e desenvolvimento de tolerância. A lamotrigina e o topiramato também podem ser úteis.

As síndromes mioclônicas específicas costumam ser tratadas com valproato; pode-se utilizar uma formulação intravenosa agudamente, se necessário. O valproato não é sedativo e pode ser notavelmente efetivo. Outros pacientes respondem ao clonazepam, ao nitrazepam ou a outros benzodiazepínicos, embora possam ser necessárias altas doses, acompanhadas de sonolência. A zonisamida e o levetiracetam podem ser úteis. Outra síndrome mioclônica específica, a epilepsia mioclônica juvenil, pode ser agravada pela fenitoína ou pela carbamazepina; o valproato constitui o fármaco de escolha, seguido da lamotrigina e do topiramato.

As crises atônicas com frequência são refratárias a todos os medicamentos disponíveis, embora alguns relatos sugiram que o valproato possa ser benéfico, assim como a lamotrigina. Foi relatado que os benzodiazepínicos melhoram o controle das crises em alguns desses pacientes, porém esses fármacos podem agravar as crises em outros. Foi demonstrado que o felbamato é efetivo em alguns casos, embora a toxicidade idiossincrásica do fármaco limite seu uso. Se a perda do tônus parece constituir parte de outro tipo de crise (p. ex., crise de ausência ou parcial complexa), todo esforço deve ser envidado para tratar vigorosamente esse outro tipo, na esperança de obter um alívio simultâneo do componente atônico da crise. A dieta cetogênica (rica em gordura) também pode ser útil.

FÁRMACOS USADOS NOS ESPASMOS INFANTIS

Infelizmente, o tratamento dos espasmos infantis limita-se a uma melhora do controle das convulsões, e não de outras características do distúrbio, como deficiência intelectual. A maioria dos pacientes recebe um ciclo de corticotrofina intramuscular, embora alguns médicos assinalem que a prednisona pode ser igualmente efetiva, podendo ser administrada por via oral. Os estudos clínicos conduzidos foram incapazes de resolver o problema. Em ambos os casos, a terapia frequentemente precisa ser interrompida, devido à ocorrência de efeitos colaterais. Se houver recidiva das convulsões, podem ser administrados ciclos repetidos de corticotrofina ou corticosteroides, ou pode-se tentar o uso de outros fármacos. Na atualidade, uma corticotrofina de depósito para injeção foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento dos espasmos infantis, sejam eles de etiologia criptogênica ou sintomática. Outros fármacos amplamente usados são os benzodiazepínicos, como o clonazepam ou o nitrazepam; sua eficácia nessa síndrome heterogênea pode ser quase tão boa quanto à dos corticosteroides. A vigabatrina mostra-se efetiva e é considerada o fármaco de escolha por muitos neurologistas pediatras. O mecanismo de ação dos corticosteroides ou da corticotrofina no tratamento dos espasmos infantis não é conhecido, mas pode envolver uma redução dos processos inflamatórios.

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Existem muitas formas de estado de mal epiléptico. O mais comum, o estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado, é uma emergência potencialmente fatal, que exige tratamento cardiovascular, respiratório e metabólico imediato, bem como terapia farmacológica. Essa última exige quase sempre a administração intravenosa de medicamentos anticonvulsivantes. O diazepam é o fármaco mais efetivo na maioria dos pacientes para interromper as crises, sendo administrado por injeção intravenosa direta, até uma dose total máxima de 20 a 30 mg nos adultos. O diazepam intravenoso pode deprimir a respiração (e, com menos frequência, a função cardiovascular), e deve-se dispor imediatamente de recursos para reanimação durante a sua administração. O efeito do diazepam não é duradouro, porém o intervalo de 30 a 40 minutos sem convulsões possibilita a instituição de uma terapia mais definitiva. Alguns médicos preferem o lorazepam, que é equivalente ao diazepam em seu efeito, mas que talvez seja de ação um pouco mais longa. Para pacientes que não estão realmente em crise, a terapia com diazepam pode ser omitida, e o paciente é então tratado imediatamente com um fármaco de ação longa, como a fenitoína.

booksmedicos.org

Até a introdução da fosfenitoína, a base para a terapia continuada no estado de mal epiléptico era a fenitoína intravenosa, que é efetiva e não sedativa. Pode ser administrada na forma de uma dose de ataque de 13 a 18 mg/kg nos adultos; o erro habitual cometido é administrar uma dose muito pequena. A administração deve alcançar uma taxa máxima de 50 mg/min. É mais seguro administrar o fármaco diretamente por injeção intravenosa, embora também possa ser diluído em soro fisiológico; ele precipita rapidamente na presença de glicose. É necessário efetuar uma monitoração cuidadosa do ritmo cardíaco e da pressão arterial, particularmente no indivíduo idoso. Pelo menos parte da cardiotoxicidade provém do propilenoglicol no qual a fenitoína é dissolvida. A fosfenitoína, que é livremente solúvel em soluções intravenosas, sem a necessidade de propilenoglicol ou de outros agentes de solubilização, é um fármaco parenteral mais seguro. Em virtude de seu maior peso molecular, esse profármaco é dois terços a três quartos mais potente que a fenitoína na base de miligramas.

Nos pacientes epilépticos anteriormente tratados, a administração de uma grande dose de ataque de fenitoína pode causar alguma toxicidade relacionada com a dose, como ataxia. Em geral, isso representa um problema relativamente menor durante o episódio agudo de mal epiléptico, sendo facilmente aliviado com ajuste posterior dos níveis plasmáticos.

Para pacientes que não respondem à fenitoína, pode-se administrar fenobarbital em grandes doses: 100 a 200 mg por via intravenosa até um total de 400 a 800 mg. A depressão respiratória é uma complicação comum, em especial se já foram administrados benzodiazepínicos, e não se deve hesitar em instituir intubação e ventilação.

Embora outros fármacos como a lidocaína tenham sido recomendados para o tratamento do estado de mal epiléptico tônico-clônico generalizado, costuma ser necessária uma anestesia geral nos casos altamente resistentes.

Para pacientes no estado de ausência, os benzodiazepínicos continuam sendo os fármacos de primeira escolha. Raramente, pode ser necessário administrar valproato intravenoso.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICOLOGIA DOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

TERATOGENICIDADE

O potencial de teratogenicidade dos fármacos anticonvulsivantes é controverso e importante. É importante porque a teratogenicidade resultante do tratamento farmacológico em longo prazo de milhões de pessoas em todo mundo pode ter efeitos profundos, mesmo se esses efeitos ocorrerem em apenas uma pequena porcentagem de casos. É controverso, porque tanto a epilepsia como os fármacos anticonvulsivantes são heterogêneos, e existem poucos pacientes epilépticos para estudo que não estejam recebendo esses fármacos. Além disso, as pacientes com epilepsia grave, nas quais os fatores genéticos, mais do que os fatores farmacológicos, podem assumir maior importância na ocorrência de malformações fetais, frequentemente estão em uso de múltiplos fármacos anticonvulsivantes em altas doses.

Apesar dessas limitações, parece que – qualquer que seja a causa – as crianças nascidas de mães em uso de fármacos anticonvulsivantes apresentam risco aumentado, talvez duas vezes, de malformações congênitas. A fenitoína foi implicada em uma síndrome específica, denominada **síndrome fetal da hidantoína**, embora nem todos os pesquisadores estejam convencidos de sua existência, e uma síndrome semelhante ter sido atribuída tanto ao fenobarbital como à carbamazepina. O valproato, conforme assinalado anteriormente, também foi implicado em uma malformação específica, a espinha bífida. Estima-se que uma mulher grávida em uso de ácido valproico ou de valproato de sódio tenha um risco de 1 a 2% de gerar uma criança com espinha bífida. O topiramato demonstrou ter alguma teratogenicidade em testes realizados com animais e, conforme assinalado anteriormente, no feto humano do sexo masculino.

Ao lidar com o problema clínico de uma mulher grávida com epilepsia, a maioria dos epileptologistas concorda que, embora seja importante minimizar a exposição aos fármacos anticonvulsivantes, tanto em quantidade como em dosagem, também é importante não permitir que as convulsões maternas ocorram sem controle.

SUSPENSÃO

A suspensão dos fármacos anticonvulsivantes, seja de modo acidental ou programado, pode causar aumento na frequência e na gravidade das crises. Os dois fatores a considerar são os efeitos da própria retirada e a necessidade de supressão farmacológica contínua das convulsões em cada paciente. Em muitos casos, ambos os fatores precisam ser considerados. Entretanto, é importante observar que a interrupção abrupta dos fármacos anticonvulsivantes geralmente não provoca convulsões em pacientes não epilépticos, contanto que os níveis do fármaco não estejam acima da faixa terapêutica habitual quando ele for interrompido.

Alguns medicamentos são mais facilmente retirados do que outros. Em geral, a suspensão dos fármacos antiausência é mais fácil que a daqueles necessários para as crises parciais ou crises tônico-clônicas generalizadas. Os barbitúricos e os benzodiazepínicos são os mais difíceis de suspender; pode haver necessidade de várias semanas ou meses, com reduções muito graduais da dose, para obter a remoção ambulatorial completa.

Devido à heterogeneidade da epilepsia, a interrupção completa da administração de fármacos anticonvulsivantes representa um problema particularmente difícil. Se um paciente ficar sem crises por 3 ou 4 anos, uma tentativa de suspensão gradual com frequência é justificada.

SUPERDOSAGEM

Os fármacos anticonvulsivantes são depressores do SNC, porém é raro serem letais. Em geral, são necessários níveis sanguíneos muito altos antes que a superdosagem possa ser considerada potencialmente fatal. O efeito mais perigoso dos fármacos anticonvulsivantes após superdosagens grandes consiste em depressão respiratória, que pode ser potencializada por outros agentes, como o álcool. O tratamento da superdosagem de anticonvulsivantes é de suporte; não devem ser usados estimulantes. Os esforços para acelerar a remoção dos fármacos anticonvulsivantes, como alcalinização da urina (a fenitoína é um ácido fraco), costumam ser ineficazes.

SUICÍDIO

Em 2008, foi efetuada uma análise pela FDA do comportamento suicida durante estudos clínicos de fármacos anticonvulsivantes. A presença de comportamento suicida ou de ideação

booksmedicos.org

suicida foi de 0,37% em pacientes em uso de fármacos ativos e de 0,24% em pacientes em uso de placebo. De acordo com um analista, isso representa um número adicional de 2 em cada 1.000 pacientes com esses pensamentos ou comportamentos. Embora toda a classe de fármacos possa ter algumas mudanças na bula, a razão de chances para a carbamazepina e o valproato foi de menos de 1, e não se dispõe de dados para a fenitoína. Ainda não foi estabelecido se esse efeito é real ou se está intimamente associado a esse distúrbio debilitante grave – com sua taxa de suicídio inerentemente alta.

FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES EM DESENVOLVIMENTO

Três novos fármacos anticonvulsivantes potenciais estão em fase 2 ou em fase 3 de desenvolvimento; são o brivaracitam, o YKP3089 e a ganaxolona. Outros fármacos estão em fases menos avançadas, porém podem ser encontrados no *website* da Epilepsy Foundation em http://www.epilepsy.com/etp/pipeline_new_therapies.

RESUMO Fármacos anticonvulsivantes

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Farmacocinética	Aplicações clínicas	Toxicidades, interações
UREÍDOS CÍCLICOS				
• Fenitoína, fosfenitoína	Bloqueiam o disparo de alta frequência dos neurônios por sua ação sobre os canais de Na^+ regulados por voltagem (RV) • diminuem a liberação sináptica de glutamato	Absorção dependente da formulação • ligam-se altamente às proteínas plasmáticas • nenhum metabólito ativo • eliminação dependente da dose, $t_{1/2}$ de 12-36 horas • fosfenitoína por via intravenosa (IV), intramuscular (IM)	Crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG), crises parciais	*Toxicidade:* diplopia, ataxia, hiperplasia gengival, hirsutismo, neuropatia • *Interações:* fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, felbamato, oxcarbazepina, topiramato, fluoxetina, fluconazol, digoxina, quinidina, ciclosporina, esteroides, contraceptivos orais, outros
• Primidona	Semelhante ao da fenitoína, porém convertida em fenobarbital	Bem absorvida por via oral • não se liga altamente às proteínas plasmáticas • concentrações máximas em 2-6 horas • $t_{1/2}$ de 10-25 h • dois metabólitos ativos (fenobarbital e feniletilmalonamida)	CTCG, crises parciais	*Toxicidade:* sedação, problemas cognitivos, ataxia, hiperatividade • *Interações*: semelhantes àquelas do fenobarbital
• Fenobarbital	Aumenta as respostas fásicas do receptor $GABA_A$ • reduz as respostas sinápticas excitatórias	Absorção quase completa • não se liga significativamente às proteínas plasmáticas • concentrações máximas em 0,5-4 horas • nenhum metabólito ativo • a $t_{1/2}$ varia de 75 a 125 h	CTCG, crises parciais, crises mioclônicas, crises generalizadas, convulsões neonatais, estado de mal epiléptico	*Toxicidade:* sedação, problemas cognitivos, ataxia, hiperatividade • *Interações*: valproato, carbamazepina, felbamato, fenitoína, ciclosporina, felodipino, lamotrigina, nifedipino, nimodipino, esteroides, teofilina, verapamil, outros
• Etossuximida	Redução das correntes de Ca^{2+} de baixo limiar (tipo T)	Bem absorvida por via oral, com níveis máximos em 3-7 horas • não se liga às proteínas • metabolismo completo a compostos inativos • a $t_{1/2}$ geralmente é de 40 h	Crises de ausência	*Toxicidade:* náusea, cefaleia, tontura, letargia • *Interações:* valproato, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina
TRICÍCLICOS				
• Carbamazepina	Bloqueia o disparo de alta frequência dos neurônios por meio da sua ação sobre os canais de Na^+ RV • diminui a liberação sináptica de glutamato	Bem absorvida por via oral, com níveis máximos em 6-8 h • nenhuma ligação significativa às proteínas • metabolizada, em parte, a 10,11-epóxido ativo • a $t_{1/2}$ do fármaco original varia de 8-12 h em pacientes tratados até 36 h em indivíduos normais	CTCG, crises parciais	*Toxicidade:* náuseas, diplopia, ataxia, hiponatremia, cefaleia • *Interações*: fenitoína, valproato, fluoxetina, verapamil, antibióticos macrolídeos, isoniazida, propoxifeno, danazol, fenobarbital, primidona, muitos outros
• *Oxcarbazepina: semelhante à carbamazepina; meia-vida mais curta, porém metabólito ativo com maior duração e menos interações relatadas*				
• *Acetato de eslicarbazepina: semelhante à oxcarbazepina, porém foi demonstrado ser efetivo quando administrado uma vez ao dia, podendo ser convertido mais rapidamente no metabólito ativo*				
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Diazepam	Potencializa as respostas ao $GABA_A$	Bem absorvido por via oral • a administração retal produz uma concentração máxima em cerca de 1 h, com 90% de biodisponibilidade • IV para o estado de mal epiléptico • liga-se altamente às proteínas • metabolismo extenso a vários metabólitos ativos • $t_{1/2}$ de cerca de 2 dias	Estado de mal epiléptico, crises em salvas	*Toxicidade:* sedação • *Interações*: aditivas com sedativo-hipnóticos
• Clonazepam	Igual ao do diazepam	> 80% de biodisponibilidade • metabolismo extenso, porém sem metabólitos ativos • $t_{1/2}$ de 20-50 h	Crises de ausência, crises mioclônicas, espasmos infantis	*Toxicidade:* semelhante à do diazepam • *Interações*: aditivas com sedativo-hipnóticos
• *Lorazepam: semelhante ao diazepam*				
• *Clobazam: as indicações incluem crises de ausência, crises mioclônicas, espasmos infantis*				

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Farmacocinética	Aplicações clínicas	Toxicidades, interações
DERIVADOS DO GABA				
• Gabapentina	Diminui a transmissão excitatória ao atuar sobre os canais de Ca^{2+} RV pré-sinapticamente (subunidade α2δ)	Biodisponibilidade de 50%, diminuindo com doses crescentes • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • $t_{1/2}$ de 5-8 h	CTCG, crises parciais, crises generalizadas	*Toxicidade:* sonolência, tontura, ataxia • *Interações*: mínimas
• Pregabalina	Igual ao da gabapentina	Bem absorvida por via oral • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • $t_{1/2}$ de 4,5-7 h	Crises parciais	*Toxicidade:* sonolência, tontura, ataxia • *Interações:* mínimas
• Vigabatrina	Inibe irreversivelmente a GABA-transaminase	Biodisponibilidade de 70% • não se liga às proteínas plasmáticas • não metabolizada • $t_{1/2}$ de 6-8 h (não relevante, devido à ação irreversível)	Crises parciais, espasmos infantis	*Toxicidade:* sonolência, tontura, psicose, perda dos campos visuais • *Interações*: mínimas
OUTROS				
• Valproato	Bloqueia o disparo de alta frequência dos neurônios • modifica o metabolismo dos aminoácidos	Bem absorvido a partir de várias formulações • liga-se altamente às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo • $t_{1/2}$ de 9-16 h	CTCG, crises parciais, crises generalizadas, crises de ausência, crises mioclônicas	*Toxicidade:* náuseas, tremor, ganho de peso, queda dos cabelos, efeito teratogênico, hepatotóxico • *Interações*: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, rifampicina, etossuximida, primidona
• Lamotrigina	Prolonga a inativação dos canais de Na^+ RV • atua pré-sinapticamente nos canais de Ca^{2+} RV, diminuindo a liberação de glutamato	Bem absorvida por via oral • nenhuma ligação significativa às proteínas • extenso metabolismo, porém sem metabólitos ativos • $t_{1/2}$ de 25-35 h	CTCG, crises generalizadas, crises parciais, crises de ausência	*Toxicidade:* tontura, cefaleia, diplopia, exantema • *Interações*: valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, succinimidas, sertralina, topiramato
• Levetiracetam	Ação sobre a proteína sináptica SV_2A	Bem absorvido por via oral • não se liga às proteínas plasmáticas • metabolizado a três metabólitos inativos • $t_{1/2}$ de 6-11 h	CTCG, crises parciais, crises generalizadas	*Toxicidade:* nervosismo, tontura, depressão, convulsões • *Interações*: raras
• Retigabina	Aumenta a abertura dos canais de K^+	Rapidamente absorvida • requer doses 3 vezes/dia	Tratamento adjuvante das crises parciais	*Toxicidade:* tontura, sonolência, confusão, visão embaçada • *Interações:* mínimas
• Rufinamida	Prolonga a inativação dos canais de Na^+ RV	Bem absorvida por via oral • concentrações máximas em 4-6 h • $t_{1/2}$ de 6-10 h • ligação mínima às proteínas plasmáticas • nenhum metabólito ativo • excretada, em grande parte, na urina	Tratamento adjuvante da síndrome de Lennox-Gastaut	*Toxicidade:* sonolência, vômitos, pirexia, diarreia • *Interações:* não é metabolizada pelas enzimas P450, porém pode haver interações com fármacos anticonvulsivantes
• Tiagabina	Bloqueia a recaptação de GABA no prosencéfalo por bloqueio seletivo de GAT-1	Bem absorvida • liga-se altamente às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo, porém sem metabólitos ativos • $t_{1/2}$ de 5-8 h	Crises parciais	*Toxicidade:* nervosismo, tontura, depressão, convulsões • *Interações*: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona
• Topiramato	Múltiplas ações na função sináptica, provavelmente por ações na fosforilação	Bem absorvido • não se liga às proteínas plasmáticas • extenso metabolismo, porém 40% são excretados de modo inalterado na urina • nenhum metabólito ativo • a $t_{1/2}$ é de 20 h, porém diminui com a administração concomitante de fármacos	CTCG, crises parciais, crises generalizadas, crises de ausência, enxaqueca	*Toxicidade:* sonolência, retardo cognitivo, confusão, parestesias • *Interações:* fenitoína, carbamazepina, contraceptivos orais, lamotrigina, lítio?
• Zonisamida	Bloqueia o disparo de alta frequência por meio da sua ação sobre os canais de Na^+ RV	Biodisponibilidade oral de aproximadamente 70% • ligação mínima às proteínas plasmáticas • > 50% metabolizados • $t_{1/2}$ de 50-70 h	CTCG, crises parciais, crises mioclônicas	*Toxicidade:* sonolência, prejuízo cognitivo, confusão, exantema cutâneo • *Interações:* mínimas
• Lacosamida	Aumenta a inativação lenta dos canais de Na^+	Bem absorvida • ligação mínima às proteínas • um metabólito importante não ativo • $t_{1/2}$ de 12-14 h	CTCG	*Toxicidade:* tontura, cefaleia, náuseas • pequeno aumento do intervalo PR • *Interações*: mínimas
• Perampanel	Liga-se aos receptores AMPA em sítio não competitivo com alta seletividade	Altamente biodisponível • ligação às proteínas plasmáticas de 95% • múltiplos metabólitos, $t_{1/2}$ de 70-110 h	Crises parciais com ou sem generalização secundária	*Toxicidade:* tontura, sonolência, cefaleia; síndromes psiquiátricas • *Interações:* substanciais, com aumento da depuração causado pela CYP3A

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Ácido valproico
Oral
Oral de liberação retardada
Parenteral
Carbamazepina
Clobazam
Clonazepam
Clorazepato dipotássico
Diazepam
Eslicarbazepina
Estiripentol
Etossuximida
Etotoína
Felbamato
Fenitoína
Fenobarbital
Fosfenitoína
Gabapentina
Lacosamida
Lamotrigina
Levetiracetam
Lorazepam
Mefenitoína
Mefobarbital
Metsuximida
Oxcarbazepina
Pentobarbital sódico
Perampanel
Pregabalina
Primidona
Retigabina, esogabina
Rufinamida
Tiagabina
Topiramato
Trimetadiona
Vigabatrina
Zonisamida

REFERÊNCIAS

Avorn J: Drug warnings that can cause fits–Communicating risks in a data--poor environment. N Engl J Med 2008;359:991.

Bialer M: Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the tenth EILAT conference (EILAT X). Epilepsy Res 2010;92:89.

Cross SA, Curran MP: Lacosamide in partial onset seizures. Drugs 2009;69:449.

Edwards HB et al: Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. Acta Neurol Scand 2012;125:228.

Ettinger AB, Argoff CE: Use of antiepileptic drugs for non-epileptic conditions: Psychiatric disorders and chronic pain. Neurotherapeutics 2007;4:75.

Faught, E: Ezogabine: A new angle on potassium gates. Epilepsy Currents, 2011;11:75.

French JA et al: Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. Epilepsia 2010:51:1936.

French JA et al: Development of new treatment approaches for epilepsy: Unmet needs and opportunities. Epilepsia 2013;54 (Suppl 4):3.

Glauser TA et al: Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med 2010;362:790.

Kaminski RM et al: SV2A is a broad-spectrum anticonvulsant target: Functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. Neuropharmacol 2008;54:715.

Kobayashi T et al: Inhibitory effects of the antiepileptic drug ethosuximide on G-protein-activated inwardly rectifying K+ channels. Neuropharmacol 2009;56:499.

Meldrum BS, Rogawski MA: Molecular targets for antiepileptic drug development. Neurotherapeutics 2007;4:18.

Molgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011;305:1996.

Porter RJ et al: Clinical development of drugs for epilepsy: A review of approaches in the United States and Europe. Epilepsy Research 2010;89:163.

Porter RJ et al: AED mechanisms and principles of drug treatment. In: Stefan H, Theodore W (editors): *Handbook of Clinical Neurology, 3rd series, Epilepsies Part 2: Treatment*. Elsevier, 2012.

Rogawski MA, Hanada T: Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. Acta Neurol Scand 2013;127 (Suppl 197):19.

Steinhof BJ et al: Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. Epilepsia 2013;54:1481.

Wilcox KS et al: Issues related to development of new anti-seizure treatments. Epilepsia 2013;54 (Suppl 4):24.

Wolff C et al: Drug binding assays do not reveal specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2). CNS Neurosci Ther 2012;18:493.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A lamotrigina foi gradualmente acrescentada ao esquema, em uma dose de 200 mg duas vezes ao dia. Desde então, a paciente não tem apresentado qualquer crise durante quase dois anos; entretanto, ela volta ao consultório para uma revisão das medicações. A suspensão gradual do levetiracetam é planejada se a paciente continuar sem crise por outro ano, embora sempre exista o risco de crises recorrentes com a interrupção das medicações.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

25

Anestésicos gerais

Helge Eilers, MD, e Spencer Yost, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem idoso com diabetes melito tipo 2 e dor isquêmica no membro inferior é agendado para cirurgia de derivação femoropoplítea. O paciente tem história de hipertensão e doença arterial coronariana com sintomas de angina estável e consegue andar somente por uma distância de meio quarteirão, antes que a dor nas pernas o obrigue a parar. Tem uma história de tabagismo de 50 maços/anos*, porém parou há dois anos. Suas medicações incluem atenolol, atorvastatina e hidroclorotiazida. A enfermeira na sala de espera pré-operatória obtém os seguintes sinais vitais: temperatura de 36,8°C, pressão arterial de 168/100 mmHg, frequência cardíaca de 78 bpm, saturação de oxigênio por oxímetro de pulso de 96% com respiração em ar ambiente, dor de 5/10 na perna direita. Quais são os anestésicos que devem ser escolhidos e por quê? A escolha do anestésico faz alguma diferença?

*Maços-anos: número médio de maços de cigarro fumados por dia, multiplicado pelo número total de anos de tabagismo.

Durante séculos, o homem recorreu a remédios naturais e métodos físicos para controlar a dor cirúrgica. Os textos históricos descrevem os efeitos sedativos da maconha, do meimendro-negro, da mandrágora e do ópio obtido da papoula. Foram também empregados métodos físicos, como frio, compressão nervosa, oclusão da artéria carótida e concussão cerebral, com efeitos variáveis. Embora a anestesia com éter já fosse usada para cirurgia em 1842, a primeira demonstração pública de anestesia geral cirúrgica em 1846 é geralmente considerada como o início da nova era da anestesia. Pela primeira vez, os médicos dispunham de um meio confiável para evitar a dor em seus pacientes durante procedimentos cirúrgicos.

O estado neurofisiológico produzido pelos anestésicos gerais caracteriza-se por cinco efeitos principais: **perda da consciência, amnésia, analgesia, inibição dos reflexos autônomos** e **relaxamento da musculatura esquelética.** Nenhum dos anestésicos disponíveis no momento, quando usados isoladamente, é capaz de produzir todos os cinco efeitos desejados. Além disso, um agente anestésico, para ser ideal, deve induzir uma perda da consciência rápida e uniforme, ser rapidamente reversível com sua interrupção e apresentar uma ampla margem de segurança.

A prática moderna da anestesiologia baseia-se no uso de associação de fármacos intravenosos e inalatórios (técnicas de **anestesia balanceada**), tirando proveito das propriedades favoráveis de cada agente e minimizando seus efeitos colaterais. A escolha da técnica anestésica é determinada pelo tipo de intervenção diagnóstica, terapêutica ou cirúrgica a realizar. Para uma cirurgia superficial menor ou para procedimentos diagnósticos invasivos, podem-se utilizar sedativos por via oral ou parenteral, em associação com anestésicos locais, constituindo as denominadas técnicas de **cuidados anestésicos monitorados** (ver Quadro "Sedação e cuidados anestésicos monitorados", bem como o Capítulo 26). Essas técnicas proporcionam analgesia profunda, ao mesmo tempo em que o paciente conserva sua capacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e de responder a comandos verbais. Para procedimentos cirúrgicos mais extensos, a anestesia pode começar com a administração pré-operatória de benzodiazepínicos, ser induzida com anestésico intravenoso (p. ex., tiopental ou propofol) e ser mantida com uma associação de fármacos inalatórios (p. ex., fármacos voláteis, óxido nitroso) ou intravenosos (p. ex., propofol, analgésicos opioides), ou ambos.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Os anestésicos gerais vêm sendo usados clinicamente há mais de 160 anos, porém seu mecanismo de ação permanece desconhecido. As pesquisas iniciais concentraram-se na identificação de um único local biológico de ação para esses fármacos. Nos últimos anos, essa "teoria unitária" da ação anestésica foi suplantada por um quadro mais complexo de alvos moleculares localizados em múltiplos níveis do sistema nervoso central (SNC).

Os anestésicos afetam os neurônios em vários locais celulares, porém o principal foco tem sido a sinapse. Uma ação pré-sináptica pode alterar a liberação de neurotransmissores, ao passo que um efeito pós-sináptico pode modificar a frequência ou a amplitude dos impulsos que saem da sinapse. Em nível orgânico, os efeitos dos anestésicos podem resultar de uma inibição reforçada ou da diminuição da excitação dentro do SNC. Estudos realizados com tecido isolado da medula espinal

booksmedicos.org

Sedação e cuidados anestésicos monitorados

Muitos procedimentos cirúrgicos diagnósticos e terapêuticos de menor porte podem ser efetuados sem anestesia geral, utilizando técnicas anestésicas baseadas na sedação. Nesse contexto, a anestesia regional ou local suplementada com midazolam ou propofol e com analgésicos opioides (ou cetamina) pode constituir uma abordagem mais apropriada e mais segura do que a anestesia geral para procedimentos cirúrgicos superficiais. Essa técnica anestésica, conhecida como cuidados anestésicos monitorados, frequentemente abreviada como CAM, não deve ser confundida com a concentração alveolar mínima para comparação das potências de anestésicos inalatórios (ver texto e Quadro "O que a anestesia representa e onde ela atua?"). A técnica costuma envolver o uso do midazolam intravenoso como pré-medicação (para produzir efeito ansiolítico, amnésia e sedação leve), seguido de infusão de propofol titulada, em velocidade variável (para proporcionar níveis moderados a profundos de sedação). Pode-se acrescentar um analgésico opioide potente ou cetamina para minimizar o desconforto associado à injeção da anestesia local e às manipulações cirúrgicas.

Outra abordagem, empregada principalmente por não anestesiologistas, é denominada **sedação consciente**. Essa técnica refere-se a um alívio da ansiedade e da dor induzido por fármacos, em associação a um nível alterado de consciência, com o uso de doses menores de fármacos sedativos. Nesse estado, o paciente conserva a capacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e de responder a comandos verbais. Uma ampla variedade de agentes anestésicos intravenosos demonstrou ser útil nas técnicas de sedação consciente (p. ex., diazepam, midazolam, propofol). O uso de benzodiazepínicos e analgésicos opioides (p. ex., fentanila) em protocolos de sedação consciente tem a vantagem de ser reversível por meio da administração de antagonistas dos receptores específicos (flumazenil e naloxona, respectivamente).

Em certas ocasiões, é necessária uma forma especializada de sedação na unidade de terapia intensiva (UTI), quando pacientes estão submetidos a estresse intenso e necessitam de ventilação mecânica por períodos prolongados. Nessa situação, os fármacos sedativos-hipnóticos e anestésicos intravenosos em baixas doses podem ser associados. Recentemente, a dexmedetomidina tornou-se uma escolha popular para essa indicação.

A **sedação profunda** assemelha-se a um leve estado de anestesia geral, caracterizada por uma diminuição da consciência, a partir da qual o paciente é facilmente despertado. A transição da sedação profunda para a anestesia geral é fluida e pode ser difícil de definir. Como a sedação profunda costuma ser acompanhada de perda dos reflexos protetores, incapacidade de manter as vias respiratórias desobstruídas e ausência de resposta verbal a estímulos cirúrgicos, esse estado pode ser indistinguível daquele da anestesia intravenosa. É necessária a presença de um profissional com experiência no manejo das vias respiratórias, como um anestesiologista ou enfermeiro anestesista.

Os agentes intravenosos utilizados nos protocolos de sedação profunda incluem principalmente os sedativos-hipnóticos propofol e midazolam, algumas vezes em associação com analgésicos opioides potentes ou cetamina, dependendo do nível de dor associado à cirurgia ou ao procedimento.

demonstraram que a transmissão excitatória é mais fortemente afetada pelos anestésicos, em comparação com a potencialização dos efeitos inibitórios.

Os canais de cloreto (receptores de ácido γ-aminobutírico A [$GABA_A$] e glicina) e os canais de potássio (canais de K_{2P}, possivelmente K_V e K_{ATP}) continuam sendo os principais canais iônicos *inibitórios* considerados candidatos legítimos da ação anestésica. Os canais iônicos *excitatórios* como alvos incluem aqueles ativados pela acetilcolina (receptores nicotínicos e muscarínicos), pelo glutamato (receptores de ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiônico [AMPA], de cainato e *N*-metil-D-aspartato [NMDA]) ou pela serotonina (receptores de $5\text{-}HT_2$ e $5\text{-}HT_3$). A Figura 25-1 mostra a relação desses alvos inibitórios e excitatórios dos anestésicos no contexto do terminal nervoso.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

É preciso distinguir claramente entre anestésicos voláteis e gasosos, ambos os quais são administrados por inalação. Os anestésicos voláteis (**halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano**) têm baixas pressões de vapor e, portanto, pontos de ebulição elevados, de modo que são líquidos em temperatura ambiente (20°C) e na pressão ao nível do mar, já os anestésicos gasosos (**óxido nitroso**, **xenônio**) possuem altas pressões de vapor e pontos de ebulição baixos, de modo que ocorrem na forma de gases em temperatura ambiente. Em virtude de suas características especiais, é necessário que os anestésicos voláteis sejam administrados por meio de vaporizadores. A Figura 25-2 mostra as estruturas químicas dos anestésicos inalatórios importantes usados na prática clínica.

FARMACOCINÉTICA

Os anestésicos locais, tanto voláteis como gasosos, são captados por meio da troca gasosa nos alvéolos. Sua passagem dos alvéolos para o sangue e distribuição e partição nos compartimentos efetivos constituem importantes determinantes da cinética desses agentes. Conforme assinalado anteriormente, um anestésico, para ser ideal, deve ter início rápido de ação (indução), e seu efeito deve ser rapidamente interrompido. Para obter isso, é necessário que a concentração efetiva no SNC (cérebro e medula espinal) seja rapidamente modificada. Vários fatores determinam a velocidade com que ocorrem alterações na concentração do anestésico no SNC.

Captação e distribuição

A. Fatores que controlam a captação

1. Concentração inspirada e ventilação – A concentração alveolar é a força propulsora para a captação de um anestésico inalatório no corpo. O anestesiologista pode controlar

booksmedicos.org

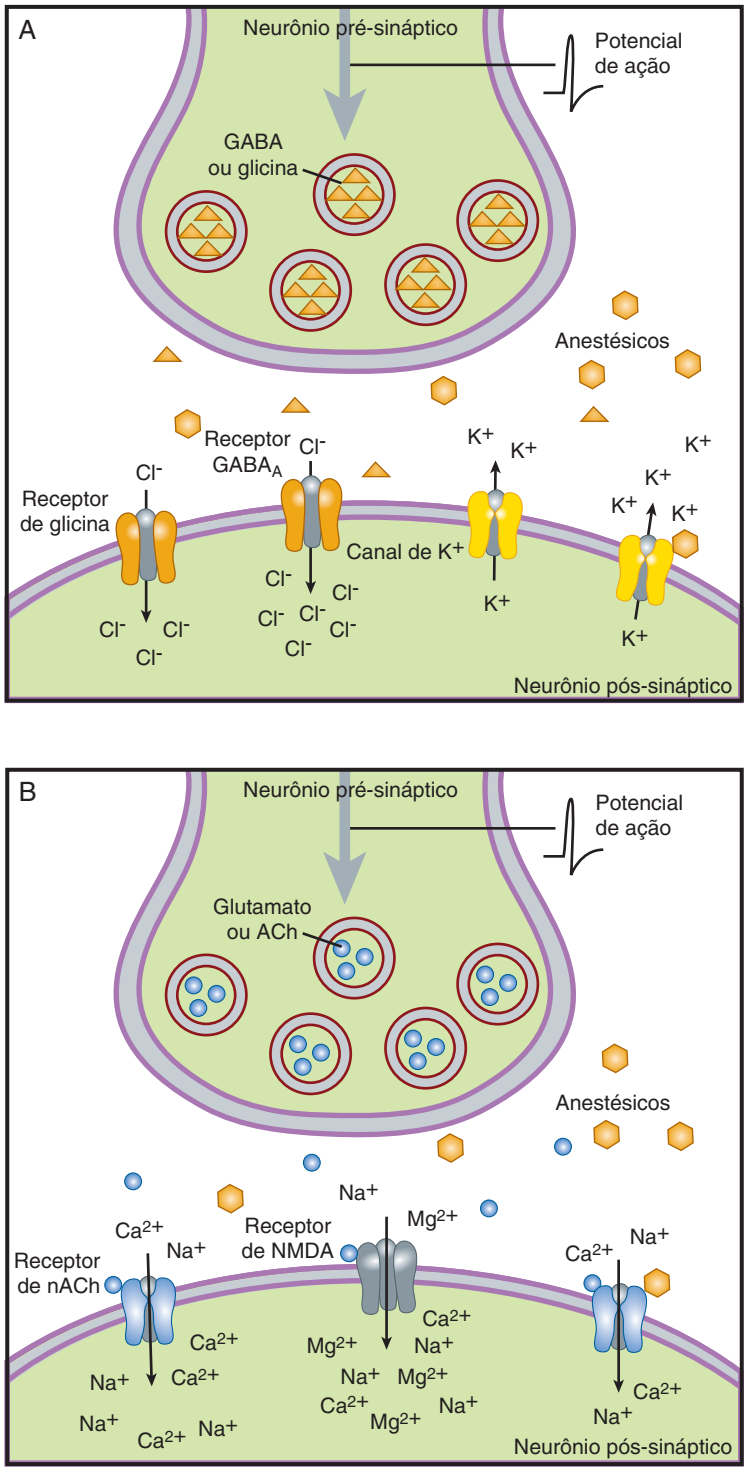


FIGURA 25-1 Supostos alvos da ação anestésica. Os anestésicos podem (**A**) aumentar a atividade sináptica inibitória ou (**B**) diminuir a atividade excitatória. ACh, acetilcolina; $GABA_A$, ácido γ-aminobutírico A.

dois parâmetros para determinar a velocidade das mudanças na concentração alveolar: (1) *concentração inspirada*, ou *pressão parcial*, e (2) *ventilação alveolar*. A pressão parcial de um anestésico inalatório na mistura de gás inspirado afeta diretamente a pressão parcial máxima que pode ser alcançada nos alvéolos, bem como a velocidade de elevação da pressão parcial nos alvéolos. Elevações na pressão parcial inspirada aumentam o gradiente entre a pressão parcial inspirada e alveolar para acelerar a indução. O aumento da pressão parcial nos alvéolos costuma ser expresso como razão entre a concentração alveolar (F_A) e a concentração inspirada (F_I); quanto mais rápida a razão F_A/F_I se aproximar de 1 (em que 1 representa o equilíbrio entre inspirada e alveolar), mais rapidamente ocorrerá a anestesia durante uma indução inalatória.

booksmedicos.org

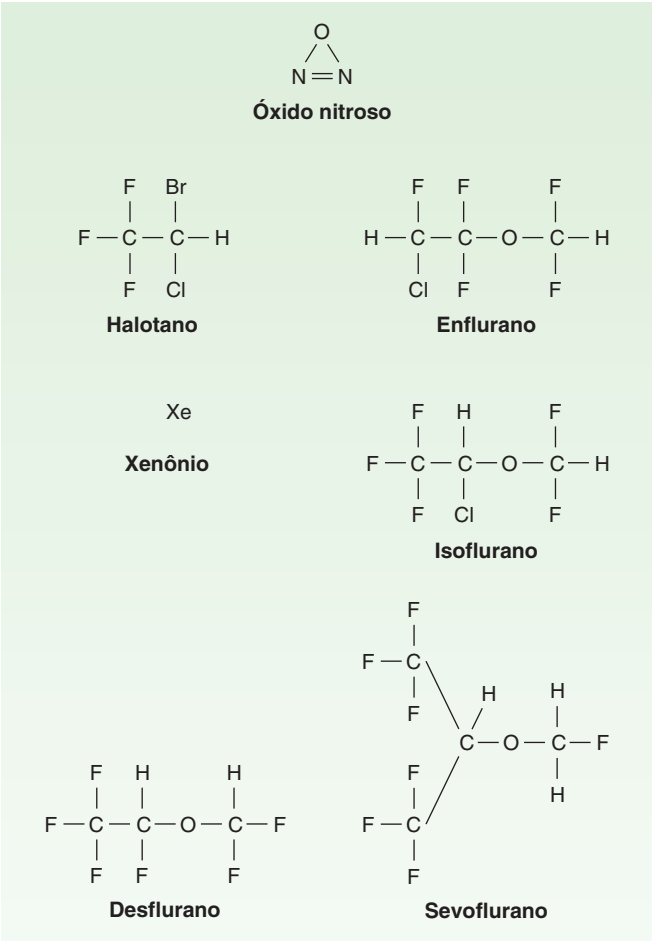


FIGURA 25-2 Estruturas químicas dos anestésicos inalatórios.

O principal parâmetro além da concentração inspirada que controla diretamente a velocidade com que a razão F_A/F_I se aproxima de 1 é a ventilação alveolar. Um aumento da ventilação irá aumentar a velocidade de elevação. A magnitude do efeito varia de acordo com o coeficiente de partição sangue:gás. Um aumento da ventilação pulmonar é acompanhado por uma elevação apenas discreta da tensão arterial de um anestésico com baixa solubilidade sanguínea, mas pode elevar de modo significativo a tensão dos agentes com solubilidade moderada a alta no sangue (Figura 25-3). Por exemplo, um aumento de quatro vezes na ventilação irá quase duplicar a razão F_A/F_I para o halotano durante os primeiros 10 minutos de administração, porém irá aumentar a razão F_A/F_I para o óxido nitroso em apenas 15%. Por conseguinte, a hiperventilação aumenta a velocidade de indução da anestesia com anestésicos inalatórios que, em geral, teriam um início lento de ação. A depressão da respiração por analgésicos opioides retarda o início da anestesia com anestésicos inalatórios, a não ser que a ventilação seja assistida manualmente ou por meios mecânicos.

2. Solubilidade – Conforme descrito anteriormente, a taxa de elevação da F_A/F_I constitui um importante determinante da velocidade de indução, porém é oposta pela captação do anestésico no sangue. A captação é determinada pelas características farmacocinéticas de cada agente anestésico, bem como por fatores do paciente.

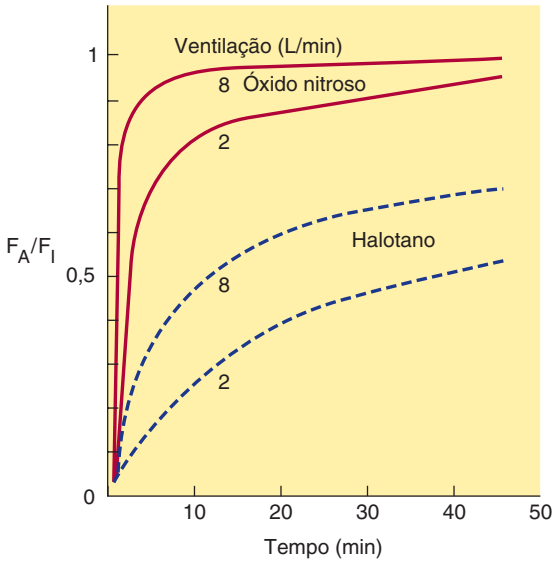


FIGURA 25-3 Efeito da ventilação sobre F_A/F_I e indução da anestesia. A ventilação aumentada (8 L/min *versus* 2 L/min) acelera a velocidade de elevação em direção ao equilíbrio tanto do halotano como do óxido nitroso, porém resulta em maior aumento percentual para o halotano nos primeiros minutos de indução.

Um dos fatores mais importantes que influenciam a transferência de um anestésico dos pulmões para o sangue arterial reside em suas características de solubilidade (Tabela 25-1). O coeficiente de partição sangue:gás constitui um índice útil de solubilidade e define a afinidade relativa de um anestésico pelo sangue, em comparação com a do gás inspirado. Os coeficientes de partição do desflurano e do óxido nitroso, que são relativamente insolúveis no sangue, são muito baixos. Quando um anestésico com baixa solubilidade no sangue difunde-se dos pulmões para o sangue arterial, são necessárias relativamente poucas moléculas para elevar sua pressão parcial; por conseguinte, ocorre rápida elevação da tensão arterial (Figura 25-4, parte superior; óxido nitroso, desflurano, sevoflurano). Por outro lado, para anestésicos com solubilidade moderada a alta (Fig. 25-4, parte inferior; halotano, isoflurano), ocorre dissolução de um maior número de moléculas no sangue antes que seja observada a ocorrência de uma alteração significativa da pressão parcial, de modo que a tensão arterial do gás aumenta com menos rapidez. Um coeficiente de partição sangue:gás de 0,47 para o óxido nitroso significa que, em equilíbrio, a concentração no sangue corresponde a menos da metade da concentração no espaço alveolar (gás). Um coeficiente de partição sangue:gás maior terá mais captação do anestésico e, portanto, diminuirá o tempo necessário para que a razão F_A/F_I se aproxime do equilíbrio (Figura 25-4).

3. Débito cardíaco – As alterações do fluxo sanguíneo pulmonar têm efeitos óbvios sobre a captação dos gases anestésicos a partir do espaço alveolar. Um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (p. ex., aumento do débito cardíaco) aumenta a captação do anestésico, diminuindo, assim, a taxa de elevação da F_A/F_I, que irá diminuir a velocidade de indução da anestesia. Para entender melhor esse mecanismo, deve-se pensar no efeito do débito cardíaco em associação à distribuição tecidual e captação do anestésico em outros compartimentos teciduais.

booksmedicos.org

TABELA 25-1 Propriedades farmacológicas dos anestésicos inalatórios

Anestésico	Coeficiente de partição sangue: gás[1]	Coeficiente de partição cérebro: sangue[1]	CAM (%)[2]	Metabolismo	Comentários
Óxido nitroso	0,47	1,1	> 100	Nenhum	Anestésico incompleto; início e recuperação rápidos
Desflurano	0,42	1,3	6-7	< 0,05%	Baixa volatilidade; agente de indução fraco (pungente); recuperação rápida
Sevoflurano	0,69	1,7	2	2-5% (fluoreto)	Início e recuperação rápidos; instável em cal sodada
Isoflurano	1,40	2,6	1,40	< 2%	Velocidade média de início e recuperação
Enflurano	1,80	1,4	1,7	8%	Velocidade média de início e recuperação
Halotano	2,30	2,9	0,75	> 40%	Velocidade média de início e recuperação

[1]Os coeficientes de partição (a 37°C) provêm de múltiplas fontes da literatura.

[2]A CAM (concentração alveolar mínima) é a concentração do anestésico que produz imobilidade em 50% dos pacientes expostos a estímulo nocivo.

Um aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo pulmonar irá aumentar a captação do anestésico no sangue, porém o anestésico captado irá se distribuir em todos os tecidos, e não apenas no SNC. O fluxo sanguíneo cerebral é bem regulado, portanto, o aumento do débito cardíaco irá aumentar a distribuição do anestésico em outros tecidos, e não no cérebro.

4. Diferença alveolar-venosa da pressão parcial – A diferença de pressão parcial de um anestésico entre o sangue alveolar e o sangue venoso misto depende principalmente da captação do anestésico pelos tecidos, incluindo os tecidos não neurais. Dependendo da velocidade e da extensão da captação tecidual, o sangue venoso que retorna aos pulmões pode conter uma quantidade de anestésico significativamente menor que a do sangue arterial. Quanto maior essa diferença na tensão do gás anestésico, maior o tempo necessário para alcançar o equilíbrio com o tecido cerebral. A captação do anestésico nos tecidos é influenciada por fatores semelhantes aos que determinam a transferência do anestésico dos pulmões para o espaço intravascular, incluindo coeficientes de partição tecido:sangue, velocidade do fluxo sanguíneo para os tecidos e gradientes de concentração.

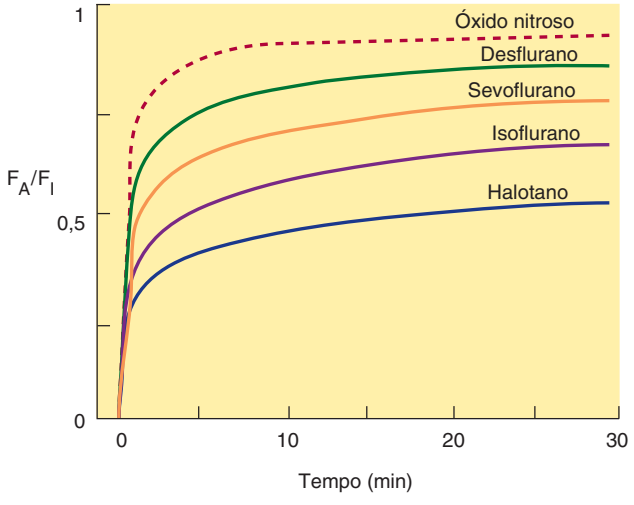


FIGURA 25-4 A concentração alveolar do anestésico (F_A) aproxima-se da concentração inspirada (F_I) mais rapidamente para os agentes menos solúveis.

Durante a fase de indução da anestesia (e a fase inicial do período de manutenção), os tecidos que exercem maior influência sobre o gradiente de concentração arteriovenoso do anestésico são aqueles altamente perfundidos (p. ex., cérebro, coração, fígado, rins e leito esplâncnico). Em seu conjunto, esses tecidos recebem mais de 75% do débito cardíaco em repouso. No caso dos anestésicos voláteis com solubilidade relativamente alta nos tecidos muito perfundidos, a concentração no sangue venoso no início é muito baixa, e o equilíbrio com o espaço alveolar é alcançado de forma lenta.

Durante a manutenção da anestesia com anestésicos inalatórios, o fármaco continua sendo transferido entre vários tecidos, em velocidades que dependem da solubilidade do agente, do gradiente de concentração entre o sangue e o tecido e do fluxo sanguíneo tecidual. Apesar de o músculo e a pele constituírem 50% da massa corporal total, os anestésicos acumulam-se mais lentamente nesses tecidos do que naqueles altamente perfundidos (p. ex., cérebro), visto que eles recebem apenas 20% do débito cardíaco em repouso. Embora os agentes anestésicos sejam, em sua maioria, bastante solúveis no tecido adiposo, a perfusão sanguínea relativamente baixa desses tecidos retarda o acúmulo, sendo pouco provável que ocorra equilíbrio no caso da maioria dos anestésicos durante uma cirurgia típica de 1 a 3 horas.

O efeito combinado da ventilação, da solubilidade nos diferentes tecidos, do débito cardíaco e da distribuição do fluxo sanguíneo determina a velocidade de elevação da F_A/F_I, que caracteriza cada fármaco. A Figura 25-5 compara de modo esquemático como a captação e a distribuição ocorrem com dois agentes amplamente diferentes. O estado anestésico é obtido quando a pressão parcial do anestésico no cérebro alcança uma concentração limiar determinada pela sua **potência** (CAM; ver Tabela 25-1 e Quadro "O que a anestesia representa e onde ela atua?") Para um agente insolúvel como o desflurano, a pressão parcial alveolar pode rapidamente equilibrar-se por meio dos compartimentos do sangue e do cérebro para alcançar concentrações anestésicas. Entretanto, para um agente como o halotano, a sua maior solubilidade no sangue e em outros compartimentos teciduais (coeficientes de partição mais altos) produz um declínio mais acentuado no gradiente de concentração do

booksmedicos.org

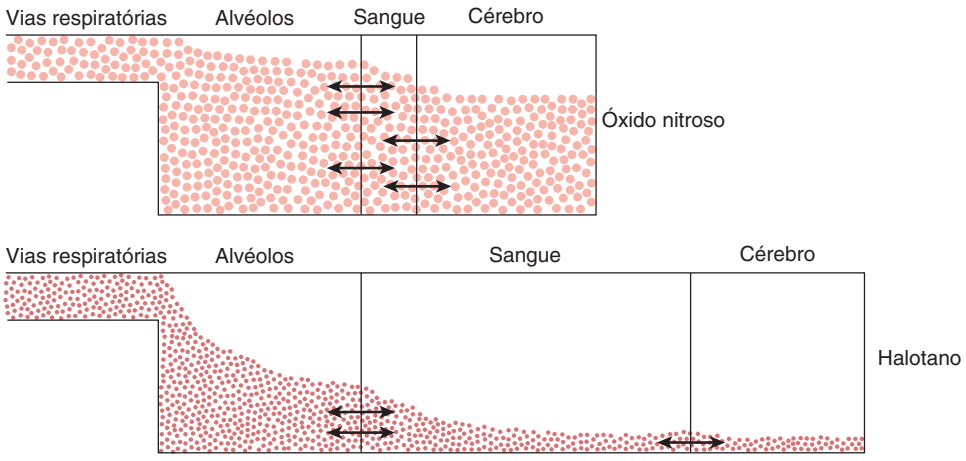


FIGURA 25-5 Motivo pelo qual a anestesia é mais lenta com gases anestésicos mais solúveis. Nesse diagrama esquemático, a solubilidade no sangue é representada pelo tamanho relativo do compartimento sanguíneo (quanto mais solúvel, maior o compartimento). As pressões parciais relativas dos agentes nos compartimentos estão indicadas pelo grau de enchimento de cada compartimento. Para determinada concentração ou pressão parcial dos dois gases anestésicos no ar inspirado, será necessário mais tempo para que a pressão parcial do gás mais solúvel (halotano) no sangue alcance a mesma pressão parcial nos alvéolos. Como a concentração do agente anestésico no cérebro não pode aumentar mais rapidamente do que a concentração no sangue, o início da anestesia será mais lento com o halotano do que com o óxido nitroso.

pulmão para o cérebro, causando início tardio da anestesia. Por conseguinte, a administração de uma maior concentração de halotano e o aumento da ventilação alveolar constituem as duas estratégias que podem ser usadas pelos anestesiologistas para aumentar a velocidade de indução com halotano.

B. Eliminação

A recuperação da anestesia por inalação segue alguns dos mesmos princípios em sentido inverso que são importantes durante a indução. O tempo para a recuperação dessa anestesia depende da velocidade de eliminação do anestésico do cérebro. Um dos fatores mais importantes que determinam a velocidade de recuperação é o coeficiente de partição sangue:gás do agente anestésico. Outros fatores que controlam a velocidade de recuperação incluem o fluxo sanguíneo pulmonar, a magnitude da ventilação e a solubilidade do anestésico nos tecidos. Duas características diferenciam a fase de recuperação da fase de indução. Em primeiro lugar, a transferência de um anestésico dos pulmões para o sangue pode ser intensificada por um aumento de sua concentração no ar inspirado, porém o processo de transferência inversa não pode ser aumentado, visto que a concentração nos pulmões não pode ser reduzida abaixo de zero. Em segundo lugar, no início da fase de recuperação, a tensão do gás anestésico em diferentes tecidos pode ser muito variável, dependendo do agente específico e da duração da anestesia. Por outro lado, no início da indução da anestesia, a tensão inicial do anestésico corresponde a zero em todos os tecidos.

Os anestésicos inalatórios que são relativamente insolúveis no sangue (p. ex., que apresentam baixos coeficientes de partição sangue:gás) e no cérebro são eliminados em uma taxa mais rápida do que os anestésicos mais solúveis. O *washout** do óxido nitroso, do desflurano e do sevoflurano ocorre em uma taxa rápida, levando a uma recuperação com mais rapidez dos efeitos anestésicos, em comparação com o halotano e o isoflurano. O halotano é aproximadamente duas vezes mais solúvel no tecido cerebral e cinco vezes mais solúvel no sangue do que o óxido nitroso e o desflurano; por conseguinte, sua eliminação ocorre de modo mais lento, e a recuperação da anestesia com halotano e isoflurano é previsivelmente menos rápida.

A duração da exposição ao anestésico também pode exercer um efeito significativo no tempo de recuperação, em especial no caso de anestésicos mais solúveis (p. ex., halotano e isoflurano). O acúmulo de anestésicos no músculo, na pele e na gordura aumenta com a exposição prolongada (particularmente em pacientes obesos), e a tensão no sangue pode diminuir de modo lento durante a recuperação, à medida que o anestésico é lentamente eliminado desses tecidos. Embora possa ser rápida até mesmo com os agentes mais solúveis após um curto período de exposição, a recuperação é lenta após a administração prolongada de halotano ou isoflurano.

1. Ventilação – Dois parâmetros que podem ser manipulados pelo anestesiologista são úteis para controlar a velocidade de indução e recuperação da anestesia inalatória: (1) a concentração do anestésico no gás inspirado e (2) a ventilação alveolar. Como a concentração do anestésico no gás inspirado não pode ser reduzida abaixo de zero, a ventilação constitui a única maneira de acelerar a recuperação.

2. Metabolismo – Os modernos anestésicos inalatórios são eliminados principalmente por ventilação e são apenas metabolizados em grau muito pequeno; por conseguinte, o metabolismo desses fármacos não desempenha uma função significativa na interrupção de seus efeitos. Entretanto, o metabolismo pode ter implicações importantes em sua toxicidade (ver "Toxicidade dos agentes anestésicos"). O metabolismo hepático também pode contribuir para a eliminação e a recuperação de alguns anestésicos voláteis mais antigos. Por exemplo, a eliminação do halotano é mais rápida durante a recuperação que a do enflurano, o que não seria possível prever com base em suas respectivas

*N. de R.T. Uma limpeza completa com líquido, principalmente água. Ainda não existe um equivalente perfeito para o termo na língua portuguesa, embora já tenha sido traduzido como "lavagem".

booksmedicos.org

solubilidades nos tecidos. Essa eliminação aumentada ocorre porque mais de 40% do halotano inspirado é metabolizado durante um procedimento anestésico médio, ao passo que menos de 10% do enflurano é metabolizado no mesmo período.

Em termos de extensão do metabolismo hepático, a sequência dos anestésicos inalatórios é a seguinte: halotano > enflurano > sevoflurano > isoflurano > desflurano > óxido nitroso (Tabela 25-1). O óxido nitroso não é metabolizado pelos tecidos humanos. Todavia, as bactérias presentes no trato gastrintestinal podem ser capazes de degradar a molécula de óxido nitroso.

FARMACODINÂMICA

Efeitos dos anestésicos inalatórios nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no cérebro

A potência do anestésico é atualmente descrita pela concentração alveolar mínima (CAM) necessária para impedir uma resposta do paciente à incisão cirúrgica (ver Quadro "O que a anestesia representa e onde ela atua?").

Os anestésicos inalatórios (bem como os anestésicos intravenosos, que são discutidos adiante) diminuem a atividade metabólica do cérebro. A diminuição da taxa metabólica cerebral (TMC) em geral reduz o fluxo sanguíneo no cérebro. Entretanto, os anestésicos voláteis também causam vasodilatação cerebral, o que pode aumentar o fluxo sanguíneo no cérebro. O efeito final no fluxo sanguíneo cerebral (aumento, diminuição ou nenhuma alteração) depende da concentração do anestésico administrado. Em uma CAM de 0,5, a redução da TMC é maior do que a vasodilatação causada pelo anestésico, de modo que ocorre diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Por outro lado, com uma CAM de 1,5, a vasodilatação induzida pelo anestésico é maior do que a redução da TMC, de modo que o fluxo sanguíneo cerebral aumenta. Entre esses valores, com CAM de 1, os efeitos são equilibrados, não havendo mudança no fluxo sanguíneo cerebral. O aumento desse fluxo é clinicamente indesejável em pacientes que apresentam elevação da pressão intracraniana em decorrência de tumor cerebral, hemorragia intracraniana ou traumatismo cranioencefálico. Por conseguinte, a administração de altas concentrações de anestésicos voláteis não é desejável em pacientes com elevação da pressão intracraniana. A hiperventilação pode ser usada para atenuar essa resposta; a diminuição da $Paco_2$ (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial) por hiperventilação provoca vasoconstrição cerebral. Se o paciente for hiperventilado antes do início da administração do agente volátil, a elevação da pressão intracraniana pode ser minimizada.

O óxido nitroso pode aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e causar aumento da pressão intracraniana. Esse efeito é mais provavelmente causado pela ativação do sistema nervoso simpático (conforme descrito anteriormente). Por conseguinte, o óxido nitroso pode ser combinado com outros agentes (anestésicos intravenosos) ou técnicas (hiperventilação) capazes de reduzir o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com aumento da pressão intracraniana.

Os anestésicos inalatórios potentes produzem um modelo básico de alteração da atividade elétrica do cérebro, registrado pelo eletrencefalograma padrão. O isoflurano, o desflurano, o sevoflurano, o halotano e o enflurano produzem ativação inicial

O que a anestesia representa e onde ela atua?

A ação anestésica tem três componentes principais: imobilidade, amnésia e perda da consciência.

Imobilidade

A imobilidade é o parâmetro de avaliação anestésico mais fácil de medir. Edmond Eger e colaboradores introduziram o conceito de **concentração alveolar mínima (CAM)** para quantificar a **potência** de um anestésico inalatório. Definiram uma CAM de 1 como a pressão parcial de um anestésico inalatório nos alvéolos dos pulmões em que 50% de uma população de pacientes não relaxados permanecem imóveis no momento de uma incisão na pele. A imobilidade anestésica é mediada principalmente por inibição neural na medula espinal, mas também pode incluir a inibição da transmissão nociceptiva para o cérebro.

Amnésia

A ablação da memória ocorre em vários locais do SNC, incluindo hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal e regiões do córtex sensorial e córtex motor. Os pesquisadores nessa área diferenciam dois tipos de memória: (1) a memória explícita, isto é, percepção específica ou consciência sob anestesia, e (2) a memória implícita, a aquisição inconsciente de informação com níveis adequados de anestesia. Seus estudos verificaram que a formação de ambos os tipos de memória é impedida com baixos valores de CAM (CAM de 0,2 a 0,4). A prevenção da memória explícita (percepção) estimulou o desenvolvimento de monitores, como índice biespectral, eletrencefalograma (EEG) e monitor de entropia de potenciais evocados auditivos, para identificar planos inadequados de anestesia.

Consciência

A capacidade dos anestésicos de abolir a consciência exige sua ação em locais anatômicos responsáveis pela formação da consciência humana. Neurocientistas de renome identificaram três regiões no cérebro envolvidas na geração da percepção pessoal: o córtex cerebral, o tálamo e o sistema ativador reticular. Essas regiões parecem interagir como um sistema cortical por vias identificadas, produzindo uma condição em que os seres humanos estão em estado de vigília e conscientes e apresentam capacidade de percepção.

O atual estado de compreensão sustenta o seguinte conceito: os estímulos sensoriais que são conduzidos pela formação reticular do tronco encefálico em alças de sinalização supratentoriais, conectando o tálamo com várias regiões do córtex, constituem a base da consciência. Essas vias neurais envolvidas no desenvolvimento da consciência são interrompidas pelos anestésicos.

booksmedicos.org

do EEG em doses baixas e, em seguida, redução da atividade elétrica em doses de até CAM de 1 a 1,5. Em concentrações mais altas, a supressão do EEG aumenta até o ponto de silêncio elétrico com o isoflurano em uma CAM de 2 a 2,5. Além disso, podem ser observados padrões isolados de tipo epiléptico com uma CAM entre 1 e 2, particularmente com o uso do sevoflurano e do enflurano, porém uma atividade convulsiva clínica franca só tem sido observada com o enflurano. O óxido nitroso administrado isoladamente provoca oscilações elétricas que surgem do córtex frontal em doses associadas à analgesia e à depressão da consciência.

Tradicionalmente, os efeitos anestésicos sobre o cérebro produzem quatro estágios ou níveis de profundidade crescente de depressão do SNC (**sinais de Guedel**, que se originaram das observações dos efeitos do éter dietílico inalado). **Estágio I – analgesia:** a princípio, o paciente apresenta analgesia sem amnésia. Posteriormente nesse estágio, ocorrem tanto analgesia como amnésia. **Estágio II – excitação:** durante esse estágio, o paciente parece delirante, podendo emitir sons, porém está totalmente amnésico. A respiração é rápida, com aumento tanto da frequência cardíaca como da pressão arterial. A duração desse estágio superficial de anestesia, bem como sua intensidade, é reduzida aumentando-se rapidamente a concentração do agente. **Estágio III – anestesia cirúrgica:** esse estágio começa com a lentificação da respiração e da frequência cardíaca e estende-se até a cessação completa da respiração espontânea (apneia). Foram descritos quatro planos do estágio III com base nas alterações dos movimentos oculares, dos reflexos oculares e do tamanho da pupila, indicando uma profundidade crescente de anestesia. **Estágio IV – depressão medular:** esse estágio profundo de anestesia representa uma grave depressão do SNC, incluindo o centro vasomotor no bulbo e o centro respiratório no tronco encefálico. A morte sobrevém rapidamente se não houver suporte circulatório e respiratório.

B. Efeitos cardiovasculares

O halotano, o enflurano, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano deprimem a contratilidade cardíaca normal (o halotano e o enflurano com mais intensidade do que o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano). Como consequência, todos os agentes voláteis tendem a diminuir a pressão arterial média em proporção direta à sua concentração alveolar. No caso do halotano e do enflurano, a redução da pressão arterial é causada principalmente por depressão do miocárdio (redução do débito cardíaco), ocorrendo pouca alteração da resistência vascular sistêmica. Em contrapartida, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano produzem maior vasodilatação, com efeito mínimo no débito cardíaco. Essas diferenças podem ter importantes implicações em pacientes com insuficiência cardíaca. Como o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano preservam melhor o débito cardíaco e reduzem a pré-carga (enchimento ventricular) e a pós-carga (resistência vascular sistêmica), esses agentes podem constituir uma escolha mais apropriada para pacientes com comprometimento da função miocárdica.

O óxido nitroso também deprime a função do miocárdio de modo dependente da concentração. Essa depressão pode ser significativamente compensada por uma ativação concomitante do sistema nervoso simpático, resultando em preservação do débito cardíaco. Por conseguinte, a administração de óxido nitroso em associação com os anestésicos voláteis mais potentes pode minimizar os efeitos depressores circulatórios por ações poupadoras anestésicas e ativadoras simpáticas.

Como todos os anestésicos inalatórios produzem uma redução da pressão arterial dependente da dose, a ativação dos reflexos do sistema nervoso autônomo pode desencadear um aumento da frequência cardíaca. Entretanto, o halotano, o enflurano e o sevoflurano exercem pouco efeito na frequência cardíaca, provavelmente porque atenuam o influxo barorreceptor no sistema nervoso autônomo. O desflurano e o isoflurano aumentam de modo significativo a frequência cardíaca, uma vez que causam menos depressão do reflexo barorreceptor. Além disso, o desflurano pode desencadear uma ativação simpática transitória – com níveis elevados de catecolaminas –, causando um acentuado aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante a administração de altas concentrações de desflurano, ou quando suas concentrações são alteradas com rapidez.

Os anestésicos inalatórios tendem a reduzir o consumo de oxigênio do miocárdio, que reflete a depressão da contratilidade cardíaca normal e a diminuição da pressão arterial. Além disso, esses anestésicos provocam vasodilatação coronariana. O efeito final da diminuição da demanda de oxigênio e do aumento do fluxo coronário (suprimento de oxigênio) consiste em melhora da oxigenação do miocárdio. Entretanto, outros fatores, como estimulação cirúrgica, estado do volume intravascular, níveis de oxigênio no sangue e suspensão de β-bloqueadores perioperatórios, podem desviar o equilíbrio de suprimento-demanda de oxigênio para a isquemia miocárdica.

O halotano e, em menor grau, outros anestésicos voláteis sensibilizam o miocárdio à epinefrina e às catecolaminas circulantes. Podem ocorrer arritmias ventriculares quando pacientes sob anestesia com halotano recebem fármacos simpatomiméticos ou apresentam níveis circulantes elevados de catecolaminas endógenas (p. ex., pacientes ansiosos, administração de anestésicos locais contendo epinefrina, anestesia ou analgesia intraoperatórias inadequadas, pacientes com feocromocitoma). Esse efeito é menos pronunciado com o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano.

C. Efeitos respiratórios

Todos os anestésicos voláteis exibem graus variáveis de propriedades broncodilatadoras, um efeito valioso em pacientes com sibilos ativos e estado asmático. Entretanto, a irritação das vias respiratórias, que pode provocar tosse ou interrupção da respiração, é induzida pela pungência de alguns anestésicos voláteis. Em virtude dessa pungência, o isoflurano e o desflurano são agentes menos apropriados para a indução da anestesia em pacientes com broncospasmo ativo. Essas reações raramente ocorrem com o halotano e o sevoflurano, que são considerados não pungentes. Por conseguinte, em virtude de sua ação broncodilatadora, o halotano e o sevoflurano constituem os agentes de escolha em pacientes com problemas subjacentes das vias respiratórias. O óxido nitroso também não é pungente e pode facilitar a indução da anestesia por inalação no paciente com broncospasmo.

O controle da respiração é afetado de modo significativo pelos anestésicos inalatórios. Entretanto, o aumento da frequência respiratória varia entre os agentes e não compensa totalmente a redução do volume corrente, resultando em diminuição da ventilação alveolar. Além disso, todos os anestésicos voláteis são depressores respiratórios, conforme definido por uma resposta ventilatória diminuída a níveis aumentados de dióxido de carbono no sangue. O grau de depressão ventilatória varia entre os agentes voláteis, sendo o isoflurano e o enflurano os mais depressores. Por esse mecanismo de hipoventilação, todos os anestésicos voláteis aumentam o nível de $Paco_2$ em repouso.

booksmedicos.org

Os anestésicos voláteis também elevam o limiar apneico (nível de $Paco_2$ abaixo do qual ocorre apneia, devido à falta de estimulação respiratória induzida pelo CO_2) e diminuem a resposta ventilatória à hipoxia. Na prática, os efeitos depressores respiratórios dos anestésicos são superados por ventilação assistida (controlada) mecanicamente. A depressão ventilatória produzida pelos anestésicos inalatórios pode ser contrabalanceada pela estimulação cirúrgica; entretanto, baixas concentrações subanestésicas de anestésico volátil presentes após a cirurgia, no período inicial de recuperação, podem continuar deprimindo o aumento compensatório da ventilação normalmente causado pela hipoxia.

Os anestésicos inalatórios também deprimem a função mucociliar nas vias respiratórias. Durante a exposição prolongada a esses anestésicos, o acúmulo de muco pode resultar em atelectasia e desenvolvimento de complicações respiratórias pós-operatórias, incluindo hipoxemia e infecções respiratórias.

D. Efeitos renais

Os anestésicos inalatórios tendem a diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo urinário. O fluxo sanguíneo renal também pode ser diminuído por alguns agentes, porém ocorre aumento da fração de filtração, indicando que o controle autorregulador do tônus da arteríola eferente ajuda a compensar e limita a redução da TFG. Em geral, esses efeitos anestésicos são menores em comparação com o estresse da própria cirurgia e costumam ser reversíveis após a suspensão do anestésico.

E. Efeitos hepáticos

Os anestésicos voláteis causam diminuição dependente da concentração do fluxo sanguíneo da veia porta, que acompanha o declínio do débito cardíaco produzido por esses agentes. Entretanto, o fluxo sanguíneo hepático total pode ser relativamente preservado, visto que o fluxo sanguíneo na artéria hepática para o fígado pode aumentar ou permanecer inalterado. Embora possam ocorrer alterações transitórias nas provas de função hepática após exposição a anestésicos voláteis, a elevação persistente das enzimas hepáticas é rara, exceto após exposições repetidas ao halotano (ver "Toxicidade dos agentes anestésicos").

F. Efeitos no músculo liso uterino

O óxido nitroso parece exercer pouco efeito na musculatura uterina. Entretanto, os anestésicos halogenados são potentes relaxantes do músculo uterino e produzem esse efeito de maneira dependente da concentração. Esse efeito farmacológico pode ser útil quando há necessidade de relaxamento uterino profundo para manipulação intrauterina do feto ou para extração manual de placenta retida durante o parto. Todavia, também pode resultar em aumento do sangramento uterino.

Toxicidade dos agentes anestésicos

A. Toxicidade aguda

1. Nefrotoxicidade – O metabolismo do enflurano e do sevoflurano pode levar à formação de compostos que são potencialmente nefrotóxicos. Embora seu metabolismo possa liberar íons fluoreto nefrotóxicos, a ocorrência de lesão renal significativa só foi relatada no caso do enflurano com exposição prolongada. A falta de solubilidade e a rápida eliminação do sevoflurano podem evitar a toxicidade. Esse fármaco pode ser degradado por absorventes de dióxido de carbono nos aparelhos de anestesia, formando um éter vinil nefrotóxico, denominado "composto A", que, em altas concentrações, tem causado necrose tubular proximal em ratos. Entretanto, não houve relatos de lesão renal em seres humanos submetidos à anestesia com sevoflurano. Além disso, a exposição ao sevoflurano não provoca qualquer alteração nos marcadores-padrão de função renal.

2. Hematotoxicidade – A exposição prolongada ao óxido nitroso diminui a atividade da metionina sintase, que, teoricamente, poderia causar anemia megaloblástica. Foram observadas alterações megaloblásticas da medula óssea em pacientes após 12 horas de exposição ao óxido nitroso a 50%. A exposição crônica dos dentistas em salas de cirurgia dentária inadequadamente ventiladas constitui um risco ocupacional potencial.

Todos os anestésicos inalatórios podem produzir algum monóxido de carbono (CO) devido à sua interação com bases fortes em absorventes secos de dióxido de carbono. O CO liga-se à hemoglobina com alta afinidade, reduzindo a liberação de oxigênio aos tecidos. O desflurano é o que produz a maior quantidade de CO, tendo sido relatada a formação intraoperatória de CO. É possível evitar a produção de CO com o simples uso de absorventes novos de dióxido de carbono e a prevenção de sua dessecação completa.

3. Hipertermia maligna – A hipertermia maligna é um distúrbio genético hereditário do músculo esquelético, que ocorre em indivíduos suscetíveis expostos a anestésicos voláteis no momento em que estão sendo submetidos a anestesia geral (ver Capítulo 16 e Tabela 16-4). O relaxante muscular despolarizante, suxametônio, também pode desencadear hipertermia maligna. A síndrome de hipertermia maligna consiste em rigidez muscular, hipertermia, rápido início de taquicardia e hipercapnia, hiperpotassemia e acidose metabólica após exposição a um ou mais agentes deflagradores. A hipertermia maligna constitui uma causa rara, porém importante, de morbidade e mortalidade por anestésicos. A anormalidade bioquímica específica consiste em elevação da concentração de cálcio citosólico livre nas células musculares esqueléticas. O tratamento inclui a administração de **dantroleno** (para diminuir a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático) e o uso de medidas apropriadas para reduzir a temperatura corporal e restaurar o equilíbrio eletrolítico e acidobásico (ver Capítulo 27).

A suscetibilidade à hipertermia maligna caracteriza-se por sua heterogeneidade genética, e foram identificadas diversas miopatias clínicas predisponentes. O distúrbio tem sido associado a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina do músculo esquelético (RyR1, o canal de liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático), bem como alelos mutantes do gene que codifica a subunidade α_1 do canal de cálcio dependente de voltagem do tipo L do músculo esquelético humano. Todavia, os lócus genéticos identificados até o momento respondem por menos de 50% dos indivíduos suscetíveis à hipertermia maligna, e a realização de testes genéticos não é capaz de determinar definitivamente a presença dessa suscetibilidade. Na atualidade, o teste mais confiável para estabelecer a presença de suscetibilidade à hipertermia maligna consiste no teste de contração por cafeína-halotano *in vitro*, utilizando amostras de biópsia do músculo esquelético.

4. Hepatotoxicidade (hepatite por halotano) – A disfunção hepática após cirurgia e anestesia geral tem mais tendência a ser causada por choque hipovolêmico, infecção por transfusão sanguínea ou outros estresses cirúrgicos, e não por toxicidade dos anestésicos voláteis. Entretanto, em um pequeno subgrupo

booksmedicos.org

de indivíduos previamente expostos ao halotano, foi constatado o desenvolvimento de insuficiência hepática fulminante. A incidência de hepatotoxicidade grave após exposição ao halotano está estimada na faixa de 1 em 20.000 a 35.000. Os mecanismos subjacentes a essa hepatotoxicidade ainda não estão esclarecidos; todavia, estudos realizados em animais implicaram a formação de metabólitos reativos, que causam lesão hepatocelular direta (p. ex., radicais livres) ou que desencadeiam respostas imunologicamente mediadas. Casos de hepatite após exposição a outros anestésicos voláteis, incluindo enflurano, isoflurano e desflurano, raramente têm sido relatados.

B. Toxicidade crônica

1. Mutagenicidade, teratogenicidade e efeitos sobre os órgãos reprodutores – Em condições normais, os anestésicos inalatórios, incluindo o óxido nitroso, não são mutagênicos nem carcinogênicos nos pacientes. O óxido nitroso pode ser diretamente teratogênico em animais em condições de exposição muito alta. O halotano, o enflurano, o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano podem ser teratogênicos em roedores, devido a alterações fisiológicas associadas à anestesia, e não por um efeito teratogênico direto.

O achado mais consistente relatado em levantamentos efetuados para determinar o sucesso reprodutor de mulheres que trabalhavam em centros cirúrgicos foi uma incidência de abortos espontâneos questionavelmente maior do que o esperado. Entretanto, existem vários problemas na interpretação desses estudos. Também é importante considerar a associação de problemas obstétricos com a cirurgia e a anestesia em mulheres grávidas. Nos Estados Unidos, pelo menos 50.000 mulheres grávidas são submetidas a anestesia e cirurgia anualmente para indicações não relacionadas com a gravidez. O risco de aborto é claramente maior após esses procedimentos. Todavia, não é óbvio se a doença subjacente, a cirurgia, a anestesia ou uma associação desses fatores constitui a causa do risco aumentado.

2. Carcinogenicidade – Os estudos epidemiológicos realizados sugeriram um aumento da frequência de câncer em equipes de centros cirúrgicos que foram expostas a concentrações mínimas de agentes anestésicos. Todavia, nenhum estudo demonstrou a existência de uma relação causal entre os anestésicos e o câncer. Muitos outros fatores poderiam ser responsáveis pelos resultados questionavelmente positivos observados após uma cuidadosa revisão dos dados epidemiológicos. Na atualidade, a maioria dos centros cirúrgicos utiliza sistemas para a remoção das concentrações mínimas de anestésicos liberadas dos aparelhos de anestesia.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Os anestésicos não opioides intravenosos desempenham uma função essencial na prática da moderna anestesia. Esses anestésicos são amplamente usados para facilitar a rápida indução da anestesia e substituíram a inalação como método preferido de indução na maioria das circunstâncias, exceto na anestesia pediátrica. Os agentes intravenosos também são comumente usados para produzir sedação durante cuidados anestésicos monitorados, bem como para pacientes na UTI. Com a introdução do propofol, a anestesia intravenosa também tornou-se uma boa opção para a manutenção da anestesia. Entretanto, à semelhança dos agentes inalatórios, os anestésicos intravenosos atualmente disponíveis não são anestésicos ideais no sentido de produzir todos e apenas os cinco efeitos desejados (perda da consciência, amnésia, analgesia, inibição dos reflexos autônomos e relaxamento da musculatura esquelética). Por conseguinte, a **anestesia balanceada** com múltiplos fármacos (anestésicos inalatórios, sedativos-hipnóticos, opioides, fármacos bloqueadores neuromusculares) é geralmente usada para minimizar efeitos colaterais indesejáveis.

Os anestésicos intravenosos empregados para indução da anestesia geral são lipofílicos e têm partição preferencial nos tecidos lipofílicos altamente perfundidos (cérebro, medula espinal), o que explica seu rápido início de ação. Independentemente da extensão e da velocidade de seu metabolismo, o término do efeito de uma única injeção é determinado pela redistribuição do fármaco nos tecidos menos perfundidos e inativos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. Por conseguinte, todos os fármacos usados para indução da anestesia apresentam uma duração de ação semelhante quando administrados em injeção única, apesar de diferenças significativas em seu metabolismo. A Figura 25-6 mostra as estruturas químicas dos anestésicos intravenosos de uso clínico comum. A Tabela 25-2 fornece uma lista das propriedades farmacocinéticas desses anestésicos e de outros agentes intravenosos.

PROPOFOL

Na maioria dos países, o propofol é o fármaco administrado com mais frequência para indução da anestesia, substituindo, em grande parte, os barbitúricos para essa indicação. Como seu perfil farmacocinético possibilita uma infusão contínua, o propofol também é administrado durante a manutenção da anestesia e constitui uma escolha comum para sedação nos cuidados anestésicos monitorados. Além disso, o propofol também está cada vez mais sendo usado para sedação na UTI, bem como na sedação consciente e na anestesia geral de curta duração em locais fora do centro cirúrgico (p. ex., salas de radiologia intervencionista, serviços de emergência; ver Quadro "Sedação e cuidados anestésicos monitorados", anteriormente).

O propofol (2,6-di-isopropilfenol) é um alquilfenol com propriedades hipnóticas, que é quimicamente distinto de outros grupos de anestésicos intravenosos (Figura 25-6). Em virtude de sua pouca solubilidade em água, o propofol é formulado como emulsão contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de lecitina, o principal componente da fração fosfatídea da gema de ovo. Por conseguinte, os pacientes suscetíveis podem apresentar reações alérgicas. A solução tem aspecto branco leitoso e é ligeiramente viscosa, com pH de cerca de 7 e concentração de propofol de 1% (10 mg/mL). Em alguns países, dispõe-se de uma formulação a 2%. Embora sejam acrescentados retardadores do crescimento bacteriano às formulações, as soluções devem ser usadas o quanto antes (sem ultrapassar 8 horas após a abertura do frasco), sendo essencial o uso de uma técnica estéril apropriada. A adição de metabissulfito em uma das formulações causou preocupação quanto a seu uso em pacientes com doença reativa das vias respiratórias (p. ex., asma) ou alergia a sulfitos.

O suposto mecanismo de ação do propofol consiste na potencialização da corrente de cloreto mediada pelo complexo receptor de $GABA_A$.

Farmacocinética

O propofol é rapidamente metabolizado no fígado; acredita-se que compostos hidrossolúveis resultantes sejam inativos e

booksmedicos.org

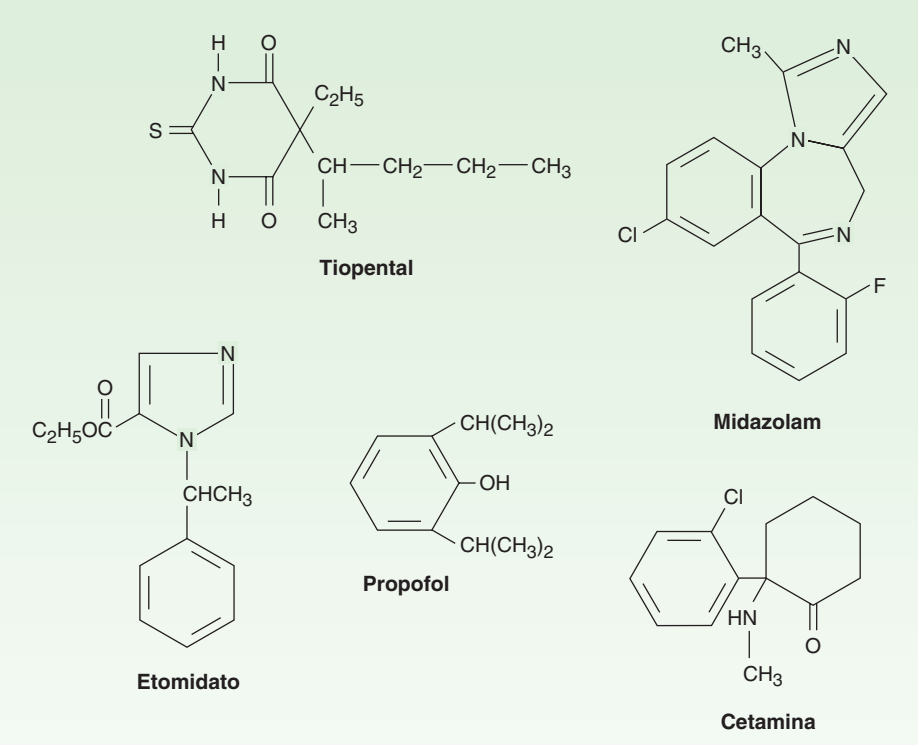


FIGURA 25-6 Estruturas químicas de alguns anestésicos intravenosos.

excretados pelos rins. A depuração plasmática é elevada e ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, indicando a importância do metabolismo extra-hepático, que se acredita ocorra em grau significativo nos pulmões, podendo ser responsável pela eliminação de até 30% de uma dose do fármaco (Tabela 25-2). A recuperação da anestesia com propofol é mais completa, com menor "efeito de ressaca" do que aquele observado com o tiopental, provavelmente devido à sua elevada depuração plasmática. Todavia, à semelhança de outros fármacos intravenosos, a transferência do propofol, a partir do compartimento plasmático (central), e o término associado do efeito farmacológico após uma única dose por injeção intravenosa resultam principalmente de sua redistribuição a partir de compartimentos de alta perfusão (cérebro) para compartimentos de menor perfusão (musculoesquelético) (Figura 25-7). À semelhança de outros anestésicos intravenosos, o despertar após uma dose de indução de propofol costuma ocorrer em 8 a 10 minutos. A cinética do propofol (e de outros anestésicos intravenosos) após uma única dose intravenosa ou infusão contínua é mais descrita por um modelo em três compartimentos. Esses modelos foram usados como base para o desenvolvimento de sistemas de infusões controladas por alvo.

TABELA 25-2 Propriedades farmacocinéticas dos anestésicos intravenosos

Fármaco	Dose de indução (mg/kg IV)	Duração de ação (min)	V_{dss} (L/kg)	$t_{1/2}$ de distribuição (min)	Ligação às proteínas (%)	Depuração (mL/kg/min)	$t_{1/2}$ de eliminação (h)
Dexmedetomidina	NA	NA	2-3	6	94	10-30	2-3
Diazepam	0,3-0,6	15-30	0,7-1,7	...	98	0,2-0,5	20-50
Etomidato	0,2-0,3	3-8	2,5-4,5	2-4	77	18-25	2,9-5,3
Cetamina	1-2	5-10	3,1	11-16	12	12-17	2-4
Lorazepam	0,03-0,1	60-120	0,8-1,3	3-10	98	0,8-1,8	11-22
Metoexital	1-1,5	4-7	2,2	5-6	73	11	4
Midazolam	0,1-0,3	15-20	1,1-1,7	7-15	94	6,4-11	1,7-2,6
Propofol	1-2,5	3-8	2-10	2-4	97	20-30	4-23
Tiopental	3-5	5-10	2,5	2-4	83	3,4	11

Nota: A duração de ação reflete a duração após uma única dose IV típica administrada para indução da anestesia. Os dados referem-se a pacientes adultos de constituição média.

NA, não aplicável; V_{dss}, volume de distribuição no estado de equilíbrio (*steady state*) dinâmico.

booksmedicos.org

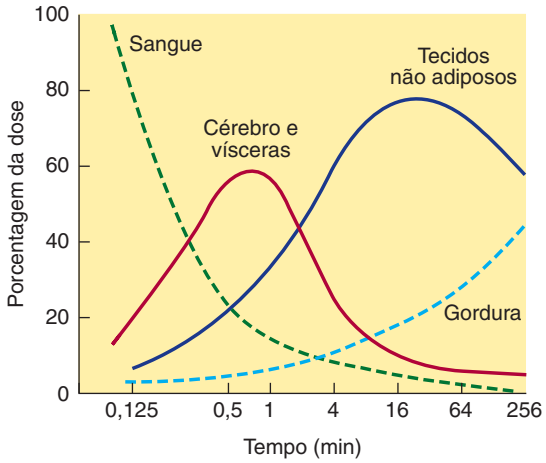


FIGURA 25-7 Redistribuição do tiopental após administração intravenosa direta. As curvas de redistribuição para a administração intravenosa direta de outros anestésicos intravenosos são semelhantes, explicando a semelhança dos tempos de recuperação, apesar das notáveis diferenças no metabolismo. Observe que o eixo do tempo não é linear.

A **meia-vida sensível ao contexto** de um fármaco descreve a meia-vida de eliminação após infusão contínua como função da duração da infusão. Trata-se de um importante fator na adequação de um fármaco para uso como anestésico de manutenção. A meia-vida sensível ao contexto do propofol é de curta duração, mesmo após infusão prolongada, e, portanto, a recuperação ocorre de modo relativamente rápido (Figura 25-8).

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

O propofol atua como hipnótico, porém carece de propriedades analgésicas. Embora produza uma supressão geral da atividade do SNC, efeitos excitatórios, como contração ou movimento espontâneo, algumas vezes são observados durante a indução da anestesia. Esses efeitos podem assemelhar-se à atividade convulsiva, entretanto, a maioria dos estudos sustenta um efeito anticonvulsivante do propofol, e o fármaco pode ser administrado com segurança a pacientes com distúrbios convulsivos. O propofol diminui o fluxo sanguíneo cerebral e a taxa metabólica cerebral para o oxigênio ($TMCO_2$), com diminuição da pressão intracraniana (PIC) e da pressão intraocular; a magnitude dessas alterações é comparável com a do tiopental. Embora o propofol possa produzir uma diminuição desejada da PIC, a combinação de redução do fluxo sanguíneo cerebral e redução da pressão arterial média devido à vasodilatação periférica pode diminuir criticamente a pressão de perfusão cerebral.

Quando administrado em grandes doses, o propofol provoca supressão dos surtos no EEG, um parâmetro final de avaliação que tem sido usado quando se administram anestésicos intravenosos para neuroproteção durante procedimentos neurocirúrgicos. Evidências de estudos realizados em animais sugerem que os efeitos neuroprotetores do propofol durante a isquemia focal assemelham-se aos do tiopental e do isoflurano.

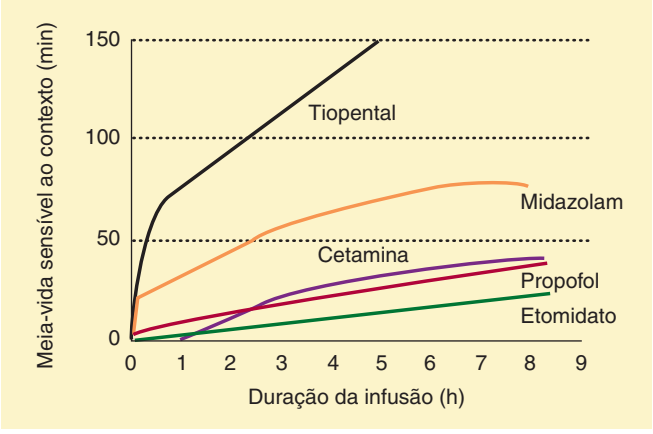


FIGURA 25-8 Meia-vida sensível ao contexto dos anestésicos intravenosos comuns. Mesmo após uma infusão prolongada, a meia-vida do propofol é relativamente curta, razão pela qual constitui a escolha preferida para anestesia intravenosa. A cetamina e o etomidato apresentam características semelhantes, porém seu uso é limitado por outros efeitos.

B. Efeitos cardiovasculares

Em comparação com outros fármacos de indução, o propofol produz uma redução mais pronunciada da pressão arterial sistêmica; isso resulta da vasodilatação profunda na circulação tanto arterial como venosa, levando a uma redução da pré-carga e da pós-carga. Esse efeito na pressão arterial sistêmica é mais pronunciado com o aumento da idade, em pacientes com redução do volume de líquido intravascular e com injeção rápida. Como os efeitos hipotensores são ainda mais intensificados pela inibição da resposta barorreflexa normal, a vasodilatação resulta apenas em pequeno aumento da frequência cardíaca. De fato, foi descrita a ocorrência de bradicardia profunda e assistolia após a administração de propofol a adultos saudáveis, apesar do uso de fármacos anticolinérgicos profiláticos.

C. Efeitos respiratórios

O propofol é um potente depressor respiratório e, em geral, provoca apneia após uma dose de indução. Uma infusão de manutenção reduz a ventilação-minuto em decorrência de uma redução do volume corrente e da frequência respiratória, sendo o efeito no volume corrente mais pronunciado. Além disso, a resposta ventilatória à hipoxia e hipercapnia encontra-se diminuída. O propofol provoca uma maior redução dos reflexos das vias respiratórias altas do que o tiopental, o que o torna apropriado para instrumentação das vias respiratórias, como colocação de máscara laríngea.

D. Outros efeitos

Embora o propofol, diferentemente dos anestésicos voláteis, não produza aumento do bloqueio neuromuscular, estudos realizados constataram boas condições de intubação após indução com esse fármaco, sem o uso de agentes bloqueadores neuromusculares. A taquicardia inesperada que ocorre durante a anestesia com propofol exige avaliação laboratorial quanto à possibilidade de acidose metabólica (síndrome de infusão do propofol). A atividade antiemética do fármaco constitui um efeito colateral interessante e desejável. A dor da injeção é uma queixa comum, que pode ser reduzida mediante pré-medicação com opioide ou coadministração com lidocaína. A diluição do propofol e o uso de veias de maior calibre para a sua injeção também podem reduzir a incidência e a intensidade da dor no local de injeção.

booksmedicos.org

Usos clínicos e dosagem

O uso mais comum do propofol consiste em facilitar a indução da anestesia geral com injeção em bolo de 1 a 2,5 mg/kg IV. O aumento da idade, a redução da reserva cardiovascular ou a pré-medicação com benzodiazepínicos ou opioides reduzem a dose de indução necessária; crianças necessitam de doses mais altas (2,5 a 3,5 mg/kg IV). Em geral, a titulação da dose de indução ajuda a evitar alterações hemodinâmicas graves. Com frequência, o propofol é usado para manutenção da anestesia, como parte de um esquema de anestesia balanceada em associação com anestésicos voláteis, óxido nitroso, sedativos-hipnóticos e opioides, ou como parte de uma técnica anestésica intravenosa total, em geral em associação com opioides. As concentrações plasmáticas terapêuticas para manutenção da anestesia normalmente variam entre 3 e 8 mcg/mL (exigindo, em geral, uma velocidade de infusão contínua entre 100 e 200 mcg/kg/min) quando associado a óxido nitroso ou opioides.

Quando o propofol é usado para sedação de pacientes com ventilação mecânica na UTI ou para sedação durante procedimentos, a concentração plasmática necessária é de 1 a 2 mcg/mL, que pode ser alcançada com uma infusão contínua de 25 a 75 mcg/kg/min. Em virtude de seu efeito depressor respiratório pronunciado e estreita faixa terapêutica, o propofol deve ser administrado apenas por profissionais treinados no manejo das vias respiratórias.

Podem ser usadas doses subanestésicas de propofol para tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios (10 a 20 mg IV em bolo ou 10 mcg/kg/min como infusão).

FOSPROPOFOL

Conforme assinalado anteriormente, a dor no local de injeção durante a administração do propofol costuma ser percebida como intensa, e a emulsão lipídica tem várias desvantagens. Pesquisas intensas concentraram-se no achado de formulações alternativas ou fármacos relacionados que pudessem solucionar alguns desses problemas. O fosfoprofol é um profármaco hidrossolúvel do propofol, que é rapidamente metabolizado pela fosfatase alcalina, produzindo propofol, fosfato e formaldeído. O formaldeído é metabolizado pela aldeído desidrogenase no fígado e nos eritrócitos. A formulação de fospropofol disponível é uma solução clara, incolor, aquosa e estéril fornecida em frasco de dose única, em uma concentração de 35 mg/mL.

Farmacocinética e efeitos nos sistemas orgânicos

Como o composto ativo é o propofol, e o fospropofol é um profármaco que deve ser metabolizado a propofol, a farmacocinética é mais complexa que a do próprio propofol. Para descrever a cinética, foram usados modelos de vários compartimentos, com dois compartimentos para o fospropofol e três para o propofol.

O perfil de efeitos assemelha-se ao do propofol, porém o início e a recuperação são prolongados, em comparação com o propofol, visto que o profármaco precisa ser inicialmente convertido em uma forma ativa. Embora os pacientes aos quais se administra fospropofol não pareçam ter a dor típica do propofol no local de injeção, um efeito colateral comum consiste na ocorrência de parestesias, com frequência na região perianal, observadas em até 74% dos pacientes. O mecanismo desse efeito não é conhecido.

Usos clínicos e dosagem

O fospropofol está aprovado para sedação durante cuidados anestésicos monitorados. Deve-se administrar oxigênio suplementar a todos os pacientes que recebem o fármaco. À semelhança do propofol, o comprometimento das vias respiratórias é uma grande preocupação. Por conseguinte, recomenda-se que o fospropofol seja administrado apenas por profissionais treinados no manejo das vias aéreas. A dose-padrão recomendada consiste em uma injeção inicial de 6,5 mg/kg IV, seguida de doses suplementares de 1,6 mg/kg IV, quando necessário. Para pacientes com peso acima de 90 kg ou abaixo de 60 kg, deve-se utilizar o peso de 90 ou 60 kg para calcular a dose, respectivamente. A dose deve ser reduzida em 25% em pacientes com mais de 65 anos e naqueles com estado 3 ou 4 da American Society of Anesthesiologists.

BARBITÚRICOS

Esta seção trata do uso do **tiopental** e do **metoexital** na indução da anestesia geral; entretanto, esses barbitúricos hipnóticos foram substituídos como agentes de indução em grande parte pelo propofol. Outros barbitúricos, bem como a farmacologia geral dos barbitúricos, são discutidos no Capítulo 22.

O efeito anestésico dos barbitúricos presumivelmente envolve uma combinação de aumento da neurotransmissão inibitória e inibição da neurotransmissão excitatória (Figura 25-1). Embora os efeitos na transmissão inibitória provavelmente resultem da ativação do complexo receptor de $GABA_A$, os efeitos na transmissão excitatória não estão tão bem esclarecidos.

Farmacocinética

O tiopental e o metoexital sofrem metabolismo hepático, em grande parte por oxidação, mas também por *N*-desalquilação, dessulfuração e destruição da estrutura em anel do ácido barbitúrico. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com porfiria intermitente aguda, visto que eles aumentam a produção de porfirinas em virtude da estimulação da ácido aminolevulínico sintetase. O metoexital tem uma meia-vida de eliminação mais curta que a do tiopental, devido à sua maior depuração plasmática (Tabela 25-2), resultando em uma recuperação mais rápida e mais completa após injeção em bolo. Embora o tiopental seja metabolizado mais lentamente e tenha uma meia-vida de eliminação longa, a recuperação após injeção intravenosa direta única é comparável com a do metoexital e propofol, visto que depende mais de sua redistribuição para tecidos inativos do que de seu metabolismo (Figura 25-7). Entretanto, se for administrado em injeções em bolo repetidas ou infusão contínua, a recuperação torna-se acentuadamente prolongada, visto que a eliminação dependerá do metabolismo nessas circunstâncias (ver também meia-vida sensível ao contexto, Figura 25-8).

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

Os barbitúricos produzem depressão do SNC dependente da dose, que varia desde sedação a anestesia geral quando administrados em injeções intravenosas diretas. Não produzem analgesia; na verdade, algumas evidências sugerem que esses fármacos podem reduzir o limiar da dor, causando hiperalgesia. Os barbitúricos são vasoconstritores cerebrais potentes e produzem reduções previsíveis do fluxo sanguíneo cerebral, do volume sanguíneo cerebral e da PIC. Em consequência, diminuem o

booksmedicos.org

consumo de $TMCO_2$ de maneira dependente da dose, até uma dose em que suprimem toda a atividade do EEG. Em virtude de sua capacidade de diminuir a PIC e a $TMCO_2$, os barbitúricos são úteis no manejo de pacientes com lesões intracranianas expansivas. Esses fármacos podem proporcionar uma neuroproteção contra a isquemia cerebral focal (acidente vascular encefálico, retração cirúrgica, clipes temporários durante cirurgia de aneurisma), mas provavelmente não contra a isquemia cerebral global (p. ex., da parada cardíaca). Com a exceção do metoexital, os barbitúricos diminuem a atividade elétrica no EEG e podem ser usados como anticonvulsivantes. Por outro lado, o metoexital ativa focos epilépticos e, por conseguinte, pode ser útil para facilitar a eletroconvulsoterapia ou na identificação de focos epilépticos durante a cirurgia.

B. Efeitos cardiovasculares

A redução da pressão arterial sistêmica associada à administração de barbitúricos para indução da anestesia deve-se principalmente à vasodilatação periférica e, em geral, é menor do que a redução da pressão arterial associada ao propofol. São também observados efeitos inotrópicos negativos diretos no coração. Entretanto, a inibição do reflexo barorreceptor é menos pronunciada do que a produzida pelo propofol; por conseguinte, aumentos compensatórios da frequência cardíaca limitam a redução da pressão arterial, tornando-a transitória. Os efeitos depressores na pressão arterial sistêmica estão aumentados em pacientes com hipovolemia, tamponamento cardíaco, miocardiopatia, doença arterial coronariana ou valvopatia cardíaca, visto que esses pacientes têm menos capacidade de compensar os efeitos da vasodilatação periférica. Os efeitos hemodinâmicos também são mais pronunciados com doses mais altas e injeção rápida.

C. Efeitos respiratórios

Os barbitúricos são depressores respiratórios, e uma dose habitual de tiopental ou de metoexital para indução produz geralmente apneia transitória, que será mais pronunciada se também forem administrados outros depressores respiratórios. Os barbitúricos levam a uma diminuição da ventilação-minuto por redução do volume corrente e da frequência respiratória; além disso, diminuem as respostas ventilatórias à hipercapnia e hipoxia. A recuperação da respiração espontânea após uma dose de barbitúrico para indução caracteriza-se por frequência respiratória lenta e volume corrente diminuído. A supressão dos reflexos laríngeos e da tosse provavelmente não é tão profunda quanto aquela observada após a administração de uma dose equianestésica de propofol, de modo que os barbitúricos constituem uma escolha menos apropriada para instrumentação das vias respiratórias na ausência de fármacos bloqueadores neuromusculares. Além disso, a estimulação das vias respiratórias altas ou da traqueia (p. ex., por secreções, máscara laríngea, laringoscopia direta, intubação traqueal) durante a depressão inadequada dos reflexos das vias respiratórias pode resultar em laringospasmo ou broncospasmo. Esse fenômeno não é exclusivo dos barbitúricos, porém é observado sempre que a dose do fármaco for inadequada para suprimir os reflexos das vias respiratórias.

D. Outros efeitos

A injeção intra-arterial acidental de barbitúricos resulta em dor excruciante e vasoconstrição intensa, com frequência levando a uma lesão tecidual grave, envolvendo gangrena. As abordagens para o tratamento consistem em bloqueio do sistema nervoso simpático (p. ex., bloqueio do gânglio estrelado) no membro envolvido. Se houver extravasamento, algumas autoridades recomendam a injeção local com lidocaína a 0,5% (5 a 10 mL), na tentativa de diluir a concentração do barbitúrico. As reações alérgicas potencialmente fatais aos barbitúricos são raras, com ocorrência estimada em 1 a cada 30.000 pacientes. Todavia, em certas ocasiões, observa-se a liberação de histamina induzida pelos barbitúricos.

Usos clínicos e dosagem

O principal uso clínico do tiopental (3 a 5 mg/kg IV) ou do metoexital (1 a 1,5 mg/kg IV) consiste na indução da anestesia (perda da consciência), que costuma ocorrer em menos de 30 segundos. Os pacientes podem sentir um gosto de alho ou cebola após a administração. As soluções de tiopental sódico para injeção intravenosa têm um pH na faixa de 10 a 11 para manter a estabilidade. A sua rápida injeção concomitante com relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes, cujo pH é muito mais baixo, pode causar precipitação da tiopentona insolúvel. Os barbitúricos como o metoexital (20 a 30 mg/kg) podem ser administrados por via retal para facilitar a indução da anestesia em pacientes pediátricos deficientes e que não cooperam. Quando se administra um barbitúrico com o objetivo de neuroproteção, um EEG isoelétrico indicando uma redução máxima da $TMCO_2$ tem sido tradicionalmente usado como parâmetro de avaliação final. Essa prática tem sido questionada por dados mais recentes, que demonstraram a obtenção de uma proteção igual após o uso de doses menores. A administração de doses menores está associada com menos frequência a hipotensão, facilitando, assim, a manutenção de uma pressão de perfusão cerebral adequada, particularmente na presença de elevação da PIC.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos comumente usados no período perioperatório incluem o **midazolam,** o **lorazepam** e, com frequência, o **diazepam.** Os benzodiazepínicos são singulares entre o grupo de anestésicos intravenosos, uma vez que sua ação pode ser rapidamente interrompida pela administração do antagonista seletivo, o flumazenil. Os efeitos mais desejados consistem em ação ansiolítica e amnésia anterógrada, que são extremamente úteis para pré-medicação.

A estrutura química e a farmacodinâmica dos benzodiazepínicos são discutidas detalhadamente no Capítulo 22.

Farmacocinética no contexto da anestesia

Os benzodiazepínicos altamente lipossolúveis penetram rapidamente no SNC, o que explica seu rápido início de ação, seguido de redistribuição para tecidos inativos e interrupção subsequente do efeito do fármaco. Outras informações acerca da farmacocinética dos benzodiazepínicos podem ser encontradas no Capítulo 22.

Apesar de sua rápida passagem para o cérebro, o midazolam apresenta um tempo de equilíbrio do efeito no local mais lento do que o propofol e o tiopental. Nesse aspecto, as doses intravenosas de midazolam devem ser espaçadas o suficiente para possibilitar o reconhecimento do efeito clínico máximo antes de se considerar o uso de outra dose. O midazolam é o que apresenta meia-vida sensível ao contexto mais curta, sendo o único dos três benzodiazepínicos apropriado para infusão contínua (Figura 25-8).

booksmedicos.org

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

À semelhança do propofol e dos barbitúricos, os benzodiazepínicos diminuem a $TMCO_2$ e o fluxo sanguíneo cerebral, porém em menor grau. Parece haver um efeito máximo para a redução da $TMCO_2$ induzida pelos benzodiazepínicos, conforme observado pela incapacidade do midazolam de produzir um EEG isoelétrico. Pacientes com diminuição da complacência intracraniana demonstram pouca ou nenhuma alteração da PIC após a administração de midazolam. Embora não se tenha demonstrado qualquer propriedade neuroprotetora com os benzodiazepínicos, esses fármacos são anticonvulsivantes potentes, usados no tratamento do estado de mal epiléptico, abstinência do álcool e convulsões induzidas por anestésicos locais. Os efeitos dos benzodiazepínicos no SNC podem ser rapidamente interrompidos pela administração de flumazenil, um antagonista seletivo dos benzodiazepínicos, o que melhora seu perfil de segurança.

B. Efeitos cardiovasculares

Quando usado para indução da anestesia, o midazolam produz uma maior redução da pressão arterial sistêmica do que doses comparáveis de diazepam. Essas alterações decorrem, mais provavelmente, de vasodilatação periférica, visto que o débito cardíaco não é modificado. À semelhança de outros agentes de indução intravenosos, o efeito do midazolam na pressão arterial sistêmica torna-se exagerado em pacientes hipovolêmicos.

C. Efeitos respiratórios

Os benzodiazepínicos produzem depressão mínima da ventilação, embora a administração intravenosa rápida de midazolam para indução da anestesia possa ser seguida de apneia transitória, particularmente na presença de pré-medicação com opioides. Os benzodiazepínicos diminuem a resposta ventilatória ao dióxido de carbono, porém esse efeito em geral não é significativo se o fármaco for administrado isoladamente. Pode-se observar uma depressão respiratória mais grave quando os benzodiazepínicos são administrados em associação aos opioides. Outro problema que afeta a ventilação é a obstrução das vias respiratórias induzida pelos efeitos hipnóticos dos benzodiazepínicos.

D. Outros efeitos

A dor durante injeção intravenosa e intramuscular e a ocorrência subsequente de tromboflebite são mais pronunciadas com o diazepam e refletem a pouca hidrossolubilidade desse benzodiazepínico, que exige um solvente orgânico em sua formulação. Apesar de sua melhor solubilidade (que elimina a necessidade de solvente orgânico), o midazolam também pode produzir dor no local da injeção. As reações alérgicas aos benzodiazepínicos são raras ou inexistentes.

Usos clínicos e dosagem

Os benzodiazepínicos são mais comumente usados para medicação pré-operatória, sedação intravenosa e supressão de atividade convulsiva. Com menos frequência, o midazolam e o diazepam também podem ser utilizados para induzir a anestesia geral. O início lento e a duração de ação prolongada do lorazepam limitam sua utilidade para medicação pré-operatória ou indução da anestesia, particularmente quando é desejado um despertar rápido e sustentado no final da cirurgia. Embora o flumazenil (8 a 15 mcg/kg IV) possa ser útil no tratamento de pacientes que apresentam despertar tardio, sua duração de ação é curta (cerca de 20 minutos), podendo ocorrer ressedação.

Em virtude de seus efeitos amnésicos, ansiolíticos e sedativos, os benzodiazepínicos constituem a classe de fármacos de escolha mais popular para a medicação pré-operatória. O midazolam (1 a 2 mg IV) mostra-se efetivo para pré-medicação, sedação durante anestesia regional e procedimentos terapêuticos de curta duração. Esse fármaco tem um início de ação mais rápido, com maior amnésia e menos sedação pós-operatória do que o diazepam. O midazolam também é a pré-medicação oral mais comumente usada para crianças; a administração de 0,5 mg/kg por via oral 30 minutos antes da indução da anestesia proporciona sedação confiável e efeito ansiolítico em crianças, sem produzir despertar tardio.

Os efeitos sinérgicos entre os benzodiazepínicos e outros fármacos, em especial os opioides e o propofol, podem ser usados para obter melhor sedação e analgesia, mas também podem intensificar acentuadamente a depressão respiratória combinada, podendo levar à obstrução das vias respiratórias ou apneia. Como os efeitos dos benzodiazepínicos tornam-se mais pronunciados com o aumento da idade, a redução de sua dose e uma titulação cuidadosa podem ser necessárias em pacientes idosos.

A anestesia geral pode ser induzida pela administração de midazolam (0,1 a 0,3 mg/kg IV), porém o início da perda da consciência é mais lento do que após a administração de tiopental, propofol ou etomidato. O despertar tardio representa uma desvantagem potencial, limitando a utilidade dos benzodiazepínicos para indução de anestesia geral, apesar de sua vantagem no que concerne aos efeitos circulatórios menos pronunciados.

ETOMIDATO

O etomidato (Figura 25-6) é um anestésico intravenoso, com efeitos hipnóticos, mas não analgésicos, com frequência escolhido por seus efeitos hemodinâmicos mínimos. Apesar de sua farmacocinética favorável, os efeitos colaterais endócrinos do etomidato limitam seu uso para infusão contínua. Esse fármaco é um imidazol carboxilado, que é pouco hidrossolúvel, sendo assim apresentado em solução de 2 mg/mL em 35% de propilenoglicol. A solução apresenta um pH de 6,9 e, portanto, não causa problemas com a precipitação, como no caso do tiopental. O etomidato parece ter efeitos semelhantes ao GABA e parece atuar principalmente pela potencialização das correntes de cloreto mediadas pelo $GABA_A$, à semelhança da maioria dos outros anestésicos intravenosos.

Farmacocinética

Uma dose de etomidato para indução produz um rápido início de anestesia, e a recuperação depende de sua redistribuição para tecidos inativos, de modo comparável ao tiopental e ao propofol. O metabolismo ocorre principalmente por hidrólise éster a metabólitos inativos, que são então excretados na urina (78%) e na bile (22%). Menos de 3% de uma dose de etomidato é excretada de modo inalterado na urina. A depuração desse fármaco é cerca de cinco vezes a do tiopental, o que se reflete por uma meia-vida de eliminação mais curta (Tabela 25-2). A duração de ação exibe uma relação linear com a dose, e cada administração de 0,1 mg/kg proporciona cerca de 100 segundos de perda da consciência. Devido aos efeitos mínimos do etomidato na hemodinâmica e à sua meia-vida sensível ao contexto curta, podem-se administrar com segurança doses mais altas, injeções intravenosas repetidas ou infusões contínuas. À semelhança da maioria dos outros anestésicos intravenosos, o etomidato é altamente ligado às proteínas (77%), principalmente à albumina.

booksmedicos.org

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

O etomidato é um potente vasoconstritor cerebral, produzindo redução do fluxo sanguíneo cerebral e da PIC. Esses efeitos assemelham-se àqueles produzidos por doses comparáveis de tiopental. Apesar da redução da $TMCO_2$, o etomidato não demonstrou ter qualquer propriedade neuroprotetora em estudos realizados em animais, porém ainda não foram conduzidos estudos em seres humanos. A frequência dos picos excitatórios no EEG após a administração de etomidato é maior do que aquela observada com o tiopental. À semelhança do metoexital, o etomidato pode ativar focos convulsivos, manifestados como atividade rápida no EEG. Além disso, ocorrem movimentos espontâneos caracterizados como mioclonia em mais de 50% dos pacientes aos quais se administra etomidato, e essa atividade mioclônica pode estar associada a uma atividade de tipo convulsivo no EEG.

B. Efeitos cardiovasculares

Uma característica desejada da indução da anestesia com etomidato é a estabilidade cardiovascular observada após injeção em bolo. Nesse aspecto, a redução da pressão arterial sistêmica é modesta ou ausente e reflete, principalmente, uma diminuição da resistência vascular sistêmica. O etomidato produz alterações mínimas na frequência e no débito cardíacos. Seus efeitos depressores na contratilidade do miocárdio são mínimos nas concentrações usadas para indução de anestesia.

C. Efeitos respiratórios

Os efeitos depressores do etomidato na ventilação são menos pronunciados que os dos barbitúricos, embora possa ocorrer, em certas ocasiões, apneia após a injeção intravenosa rápida do fármaco. A depressão da ventilação pode ser exagerada quando o etomidato é associado a anestésicos inalados ou opioides.

D. Efeitos endócrinos

O etomidato causa supressão adrenocortical ao produzir inibição dependente de dose da 11β-hidroxilase, uma enzima necessária para conversão do colesterol em cortisol (ver Figura 39-1). Essa supressão persiste por 4 a 8 horas após uma dose de indução do fármaco. Apesar da preocupação com esse achado, nenhum estudo demonstrou qualquer efeito adverso quando o etomidato é administrado em uma dose por bolo. Todavia, em virtude de seus efeitos endócrinos, o etomidato não é usado na forma de infusão contínua.

Usos clínicos e dosagem

O etomidato constitui uma alternativa ao propofol e aos barbitúricos na indução intravenosa rápida da anestesia, particularmente em pacientes com comprometimento da contratilidade miocárdica. Após dose-padrão de indução (0,2 a 0,3 mg/kg IV), o início da perda da consciência é comparável àquele obtido com o tiopental e o propofol. À semelhança do propofol, durante a injeção intravenosa do etomidato, observa-se uma alta incidência de dor, que pode ser seguida de irritação venosa. Os movimentos mioclônicos involuntários também são comuns, mas podem ser mascarados pela administração concomitante de fármacos bloqueadores neuromusculares. O despertar após uma única dose intravenosa de etomidato é rápido, com poucas evidências de qualquer efeito depressor residual. Esse fármaco não produz analgesia, e as náuseas e os vômitos pós-operatórios podem ser mais comuns do que após a administração de tiopental ou propofol.

CETAMINA

A cetamina (Figura 25-6) é um derivado da fenciclidina parcialmente hidrossolúvel e altamente lipossolúvel, que difere da maioria dos outros anestésicos intravenosos pela produção de analgesia significativa. O estado característico observado após uma dose de cetamina para indução é conhecido como "anestesia dissociativa", em que os olhos do paciente permanecem abertos com nistagmo lento (estado cataléptico). Dos dois estereoisômeros da cetamina, a forma *S*(+) é mais potente do que o isômero *R*(−), porém somente a mistura racêmica da cetamina está disponível nos Estados Unidos.

O mecanismo de ação da cetamina é complexo, porém o principal efeito observado é produzido provavelmente pela inibição do complexo do receptor de NMDA.

Farmacocinética

A alta lipossolubilidade da cetamina garante o rápido início de seus efeitos. À semelhança de outros fármacos intravenosos para indução, o efeito de uma única injeção intravenosa direta termina com a redistribuição do fármaco para os tecidos inativos. O metabolismo ocorre principalmente no fígado e envolve a *N*-desmetilação pelo sistema do citocromo P450. A norcetamina, o principal metabólito ativo, é menos potente (um terço a um quinto da potência da cetamina) e sofre hidroxilação e conjugação subsequentes a metabólitos inativos hidrossolúveis, que são excretados na urina. A cetamina é o único anestésico intravenoso com baixa ligação às proteínas (Tabela 25-2).

Efeitos nos sistemas orgânicos

Se a cetamina for administrada como único anestésico, a amnésia não é tão completa quanto aquela obtida com os benzodiazepínicos. Os reflexos frequentemente são preservados, porém não é possível afirmar que os pacientes serão capazes de proteger as vias respiratórias altas. Os olhos permanecem abertos, e as pupilas estão moderadamente dilatadas com reflexo de nistagmo mantido. Com frequência, há um aumento do lacrimejamento e da salivação, e pode-se indicar uma pré-medicação com fármaco anticolinérgico para limitar esse efeito.

A. Efeitos no sistema nervoso central

Diferentemente de outros anestésicos intravenosos, a cetamina é considerada um vasodilatador cerebral que *aumenta* o fluxo sanguíneo cerebral, bem como a $TMCO_2$. Por esses motivos, a cetamina tem sido recomendada tradicionalmente para uso em pacientes com patologia intracraniana, em especial elevação da PIC. Entretanto, esses efeitos indesejáveis percebidos no fluxo sanguíneo cerebral podem ser atenuados pela manutenção de normocapnia. Apesar do potencial de produzir atividade mioclônica, a cetamina é considerada um anticonvulsivante e pode ser recomendada para o tratamento do estado de mal epiléptico, quando fármacos mais convencionais não são efetivos.

A ocorrência de reações de emergência desagradáveis após a administração constitui o principal fator que limita o uso da cetamina. Essas reações podem incluir sonhos coloridos

booksmedicos.org

vívidos, alucinações, experiências fora do corpo e sensibilidade visual, tátil e auditiva aumentada e distorcida. Essas reações podem estar associadas a medo e confusão, porém também é possível ocorrer um estado eufórico, explicando o potencial de abuso desse fármaco. Em geral, as crianças apresentam incidência mais baixa e menos grave de reações de emergência. A combinação com um benzodiazepínico pode estar indicada para limitar as reações de emergência desagradáveis e também para aumentar a amnésia.

B. Efeitos cardiovasculares

A cetamina pode produzir *aumentos* transitórios, porém significativos, da pressão arterial sistêmica, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, presumivelmente por estimulação simpática mediada centralmente. Esses efeitos, que estão associados a aumento da carga de trabalho cardíaca e do consumo de oxigênio do miocárdio, nem sempre são desejáveis e podem ser atenuados pela coadministração de benzodiazepínicos, opioides ou anestésicos inalatórios. Embora o efeito seja mais controverso, a cetamina é considerada um depressor miocárdico direto. Essa propriedade costuma ser mascarada pela estimulação do sistema nervoso simpático, porém pode manifestar-se em pacientes em estado crítico com capacidade limitada de aumentar a atividade do sistema nervoso simpático.

C. Efeitos respiratórios

Não se acredita que a cetamina produza depressão respiratória significativa. Quando usada como único fármaco, a resposta respiratória à hipercapnia é preservada, e os gases sanguíneos permanecem estáveis. Após a administração rápida de uma grande dose intravenosa para indução da anestesia, podem ocorrer hipoventilação transitória e, em raros casos, um curto período de apneia. Não é possível pressupor que o paciente tenha a capacidade de proteger as vias respiratórias altas com a administração de cetamina, apesar da presença de reflexos ativos das vias respiratórias. Nas crianças, em particular, é preciso considerar o risco de laringospasmo, devido a um aumento da salivação; esse risco pode ser reduzido mediante pré-medicação com fármaco anticolinérgico. A cetamina relaxa o músculo liso brônquico e pode ser útil em pacientes com vias respiratórias reativas, bem como no manejo de pacientes que apresentam broncoconstrição.

Usos clínicos e dosagem

Em virtude de suas propriedades singulares, incluindo analgesia profunda, estimulação do sistema nervoso simpático, broncodilatação e depressão respiratória mínima, a cetamina constitui uma importante alternativa a outros anestésicos intravenosos e um adjuvante desejável em muitos casos, apesar dos efeitos psicotomiméticos desagradáveis. Além disso, a cetamina pode ser administrada por diversas vias (intravenosa, intramuscular, oral, retal, epidural), tornando-a uma opção útil para pré-medicação em pacientes pediátricos com deficiência intelectual e que não cooperam.

A indução da anestesia pode ser obtida com cetamina, 1 a 2 mg/kg por via intravenosa ou 4 a 6 mg/kg por via intramuscular. Apesar de não ser comumente usada para manutenção da anestesia, a cetamina apresenta uma meia-vida sensível ao contexto curta, tornando-a um fármaco candidato para essa finalidade. Por exemplo, pode-se obter anestesia geral com a infusão de cetamina, 15 a 45 mcg/kg/min, mais óxido nitroso a 50 a 70%, ou com cetamina isoladamente, 30 a 90 mcg/kg/min.

A cetamina em pequenas doses na forma de bolo (0,2 a 0,8 mg/kg IV) pode ser útil durante a anestesia regional, quando há necessidade de analgesia adicional (p. ex., parto por cesariana sob anestesia neuroaxial com bloqueio regional insuficiente). Esse fármaco produz analgesia efetiva, sem comprometimento das vias respiratórias. Uma infusão de cetamina em dose subanalgésica (3 a 5 mcg/kg/min) durante a anestesia geral e no período pós-operatório inicial pode ser útil para produzir analgesia ou para reduzir a tolerância aos opioides e a hiperalgesia induzida por opioides. O uso da cetamina sempre foi limitado em virtude de seus efeitos colaterais psicotomiméticos desagradáveis; todavia, tendo em vista suas características singulares, esse fármaco constitui uma alternativa muito valiosa em determinadas circunstâncias, principalmente devido à analgesia potente, com depressão respiratória mínima. Mais recentemente, tornou-se popular como adjuvante em doses subanalgésicas para limitar ou reverter a tolerância aos opioides.

DEXMEDETOMIDINA

A dexmedetomidina é um agonista α_2-adrenérgico altamente seletivo. O reconhecimento da utilidade dos α_2-agonistas baseia-se em observações de diminuição da necessidade de anestésicos em pacientes submetidos à terapia crônica com clonidina. Os efeitos da dexmedetomidina podem ser antagonizados por α_2-antagonistas. A dexmedetomidina é o enantiômero *S* ativo da medetomidina, um derivado imidazólico agonista α_2-adrenérgico altamente seletivo, usado em medicina veterinária. A dexmedetomidina é hidrossolúvel e está disponível em uma formulação parenteral.

Farmacocinética

A dexmedetomidina sofre rápido metabolismo hepático, envolvendo *N*-metilação e hidroxilação, seguidas de conjugação. Os metabólitos são excretados na urina e na bile. A depuração é alta, e a meia-vida de eliminação é curta (Tabela 25-2). Entretanto, observa-se um aumento significativo da meia-vida sensível ao contexto, de 4 minutos após uma infusão de 10 minutos para 250 minutos após uma infusão de 8 horas.

Efeitos nos sistemas orgânicos

A. Efeitos no sistema nervoso central

A dexmedetomidina produz seus efeitos α_2-agonistas seletivos pela ativação dos receptores α_2 do SNC. A hipnose presumivelmente resulta da estimulação dos receptores α_2 no *locus ceruleus*, ao passo que o efeito analgésico origina-se no nível da medula espinal. O efeito sedativo produzido pela dexmedetomidina tem uma qualidade diferente daquele produzido por outros anestésicos intravenosos, uma vez que se assemelha mais estreitamente a um estado de sono fisiológico pela ativação das vias endógenas do sono. É provável que a dexmedetomidina esteja associada a uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, sem alterações significativas da PIC e da $TMCO_2$. Esse fármaco tem o potencial de levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência.

B. Efeitos cardiovasculares

A infusão de dexmedetomidina resulta em diminuição moderada da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica

booksmedicos.org

e, consequentemente, em redução da pressão arterial sistêmica. Uma injeção em bolo pode produzir elevação transitória da pressão arterial sistêmica e diminuição pronunciada da frequência cardíaca, um efeito que, provavelmente, é mediado pela ativação dos receptores α_2-adrenérgicos periféricos. A bradicardia associada à infusão de dexmedetomidina pode exigir tratamento. Foi observada a ocorrência de bloqueio cardíaco, bradicardia grave e assistolia, que podem resultar da estimulação vagal sem oposição. A resposta aos fármacos anticolinérgicos não é modificada.

C. Efeitos respiratórios

Os efeitos da dexmedetomidina no sistema respiratório consistem em diminuição discreta a moderada do volume corrente e alteração muito pequena da frequência respiratória. A resposta ventilatória ao dióxido de carbono não é alterada. Embora os efeitos respiratórios sejam leves, é possível ocorrer obstrução das vias respiratórias altas em consequência da sedação. Além disso, a dexmedetomidina exerce um efeito sedativo sinérgico quando associada a outros sedativos-hipnóticos.

Usos clínicos e dosagem

A dexmedetomidina é usada principalmente para sedação em curto prazo de pacientes intubados e ventilados na UTI. No centro cirúrgico, esse fármaco pode ser utilizado como adjuvante da anestesia geral ou para produzir sedação, como, por exemplo, durante intubação traqueal com instrumento de fibra óptica no estado de vigília ou anestesia regional. Quando administrada durante a anestesia geral, a dexmedetomidina (dose de ataque de 0,5 a 1 mcg/kg durante 10 a 15 minutos, seguida de infusão de 0,2 a 0,7 mcg/kg/h) diminui as necessidades de doses de anestésicos inalatórios e injetados. O despertar e a transição para o período pós-operatório podem beneficiar-se dos efeitos sedativos e analgésicos da dexmedetomidina, sem qualquer depressão respiratória.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
Cetamina
Desflurano
Dexmedetomidina
Diazepam
Droperidol
Enflurano
Etomidato
Fospropofol
Halotano
Isoflurano
Lorazepam
Metoexital
Midazolam
Óxido nitroso (gás, fornecido em cilindros azuis)
Propofol
Sevoflurano
Tiopental

*Ver o Capítulo 31 para os nomes dos agentes opioides usados na anestesia.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Os opioides são fármacos analgésicos e distintos dos anestésicos gerais e hipnóticos. Mesmo quando são administradas altas doses de analgésicos opioides, não é possível evitar com segurança a lembrança, a não ser que agentes hipnóticos, como os benzodiazepínicos, também sejam utilizados. Os analgésicos opioides são rotineiramente administrados para obter analgesia pós-operatória, bem como no intraoperatório como parte de um esquema de anestesia balanceada, conforme descrito anteriormente (ver "Anestésicos intravenosos"). Sua farmacologia e usos clínicos são descritos de modo mais detalhado no Capítulo 31.

Além de seu uso como parte de um esquema de anestesia balanceada, os opioides têm sido usados em grandes doses em associação a grandes doses de benzodiazepínicos para alcançar um estado de anestesia geral, particularmente em pacientes com reserva circulatória limitada que são submetidos a cirurgia cardíaca. Quando administrados em grandes doses, os opioides potentes, como a fentanila, podem induzir rigidez da parede torácica (e da laringe), com consequente comprometimento agudo da ventilação mecânica. Além disso, a administração de grandes doses de opioides potentes pode acelerar o desenvolvimento de tolerância e complicar o controle da dor no pós-operatório.

PRÁTICA CLÍNICA ATUAL

A prática da anestesia clínica exige uma integração da farmacologia e dos efeitos colaterais conhecidos desses potentes fármacos com o estado fisiopatológico de cada paciente. Cada caso põe à prova a capacidade do anestesiologista em obter a profundidade apropriada de anestesia necessária para possibilitar a realização de uma cirurgia invasiva, apesar dos problemas clínicos significativos existentes.

REFERÊNCIAS

Allaert SE et al: First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review. Acta Anaesthesiol Belg 2007;58:119.

Ebert TJ et al: Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. Anesthesiology 1998;85:1227.

Eger EI II: Uptake and distribution. In: Miller RD (editor): *Anesthesia*, 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.

Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B: Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965;26:756.

Fraga M et al: The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. Anesthesiology 2003;98:1085.

Fragen RJ: *Drug Infusions in Anesthesiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Hemmings HC et al: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. Trends Pharmacol Sci 2005;26:503.

Hirshey Dirksen SJ et al: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. Anesth Analg 2011;113:1108.

Lugli AK, Yost CS, Kindler CH: Anesthetic mechanisms: Update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. Eur J Anaesth 2009;26:807.

Olkkola KT, Ahonen J: Midazolam and other benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol 2008;182:335.

Reves JG et al: Intravenous anesthetics. In: Miller RD (editor): *Anesthesia*, 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.

booksmedicos.org

Rudolph U et al: Sedatives, anxiolytics, and amnestics. In: Evers AS, Maze M (editors): *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Churchill Livingstone, 2004.

Sjogren D, Lindahl SGE, Sollevi A: Ventilatory responses to acute and sustained hypoxia during isoflurane anesthesia. Anesth Analg 1998;86:403.

Stoelting R, Hillier S: Barbiturates. In: Stoelting RK, Hillier SC (editors): *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Yasuda N et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 1991;70:489.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta um risco cardíaco subjacente significativo e deve ser submetido a uma cirurgia estressante de grande porte. A anestesia balanceada deve começar com agentes intravenosos que provocam alterações mínimas na pressão arterial e na frequência cardíaca, como uma dose reduzida de propofol ou etomidato, em associação com analgésicos potentes, como a fentanila (ver Capítulo 31), para bloquear a estimulação indesejável dos reflexos autônomos. A manutenção da anestesia deve incorporar anestésicos inalatórios para assegurar a perda da consciência e a amnésia, agentes intravenosos adicionais para proporcionar analgesia intra e pós-operatória e, se necessário, bloqueadores neuromusculares (ver Capítulo 27) para induzir o relaxamento muscular. A escolha do(s) agente(s) inalatório(s) deve ser feita com base na intenção de manter uma contratilidade miocárdica, pressão arterial sistêmica e débito cardíaco suficientes para a perfusão adequada dos órgãos críticos durante toda a operação. Caso a dor isquêmica do paciente tenha sido crônica e intensa, pode-se administrar uma infusão de cetamina em baixa dose para controle adicional da dor. A emergência rápida dos efeitos combinados dos anestésicos escolhidos, que facilitaria o retorno do paciente a um estado basal de função cardíaca, respiração e atividade mental, pode ser obtida pelo conhecimento e entendimento das propriedades farmacocinéticas dos agentes anestésicos descritas neste capítulo.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

26 Anestésicos locais

Kenneth Drasner, MD*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 67 anos está agendada para uma artroplastia eletiva do joelho. Quais seriam os anestésicos locais mais apropriados se a anestesia cirúrgica utilizasse uma técnica espinal ou epidural, e quais seriam as complicações potenciais de seu uso? Quais os anestésicos mais apropriados ao fornecimento de analgesia pós-operatória por meio de cateter de demora epidural ou em nervo periférico?

Em termos simples, a anestesia local refere-se à perda de sensação em uma região limitada do corpo. É obtida pela interrupção do fluxo neural aferente por meio da inibição da geração ou propagação de impulsos. Esse bloqueio pode produzir outras alterações fisiológicas, como paralisia muscular e supressão dos reflexos somáticos ou viscerais, e esses efeitos podem ser desejáveis ou indesejáveis, dependendo das circunstâncias específicas. Todavia, na maioria dos casos, o principal objetivo é a perda de sensação ou, pelo menos, a obtenção de analgesia localizada.

Embora os anestésicos locais com frequência sejam usados como analgésicos, a sua característica diferencial consiste na capacidade de produzir uma perda completa de todas as modalidades sensoriais. O contraste com a anestesia geral deve ser óbvio, porém ressalta-se que, na anestesia local, o fármaco é administrado diretamente no órgão-alvo, e a circulação sistêmica serve apenas para diminuir ou interromper o seu efeito. A anestesia local também pode ser produzida por vários meios químicos ou físicos. Todavia, na prática clínica de rotina, é obtida com o uso de um espectro bastante estreito de compostos, e a recuperação normalmente é espontânea, previsível e sem quaisquer efeitos residuais. O desenvolvimento desses compostos tem uma rica história (ver Quadro "Evolução histórica da anestesia local"), pontuada por observações casuais, inícios tardios e evolução movida mais por preocupações de segurança do que por avanços na eficácia desses fármacos.

*O autor agradece a Bertram G. Katzung, MD, PhD, e a Paul F. White, PhD, MD, por suas contribuições em edições anteriores para este capítulo.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Química

Os anestésicos locais são constituídos, em sua maioria, por um grupo lipofílico (p. ex., um anel aromático) ligado por uma cadeia intermediária, por meio de um éster ou de uma amida, a um grupo ionizável (p. ex., uma amina terciária) (Tabela 26-1). Além das propriedades físicas gerais das moléculas, as configurações estereoquímicas específicas estão associadas a diferenças na potência dos estereoisômeros (p. ex., levobupivacaína, ropivacaína). Como as ligações éster têm mais tendência a sofrer hidrólise do que as ligações amida, os ésteres apresentam habitualmente uma duração de ação mais curta.

Os anestésicos locais são bases fracas que, em geral, estão clinicamente disponíveis na forma de sais para aumentar a solubilidade e a estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga ou como cátion (ver Capítulo 1, "Ionização de ácidos fracos e bases fracas"). As proporções relativas dessas duas formas são determinadas por sua pK_a e pelo pH dos líquidos corporais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, que pode ser expressa da seguinte maneira:

$$pK_a = pH - \log [base]/[ácido\ conjugado]$$

Se as concentrações de base e de ácido conjugado forem iguais, a segunda parte do lado direito da equação é eliminada, visto que log 1 = 0, aparecendo da seguinte maneira:

$$pK_a = pH\ (quando\ concentração\ de\ base = concentração\ de\ ácido\ conjugado)$$

booksmedicos.org

Evolução histórica da anestesia local

Embora as propriedades de causar dormência da cocaína sejam conhecidas há séculos, podemos considerar a data de 15 de setembro de 1884 como o "nascimento da anestesia local". Com base no trabalho realizado por Carl Koller, o efeito de dormência da cocaína sobre a córnea foi demonstrado no Congresso Oftalmológico em Heidelberg, inaugurando a era da anestesia local cirúrgica. Infelizmente, com o uso disseminado da cocaína como anestésico, houve também o reconhecimento da toxicidade significativa para o sistema nervoso central e o coração, o que, em associação com seu potencial de adição, diminuiu o entusiasmo por essa aplicação. Como o pesquisador inicial Mattison comentou, "o risco de resultados adversos retirou essa inigualável substância da mente de muitos cirurgiões, privando-os de um aliado de inestimável valor". Como se sabia que a cocaína era um éster do ácido benzoico, a pesquisa de anestésicos locais alternativos teve o seu foco direcionado para essa classe de compostos, levando à identificação da benzocaína no final do século XIX. Entretanto, a benzocaína demonstrou ter utilidade limitada, em virtude de sua acentuada hidrofobicidade, razão pela qual foi relegada à anestesia tópica, para a qual ainda tem aplicação limitada na prática clínica atual. O primeiro anestésico local injetável útil, a procaína, foi introduzida pouco depois por Einhorn, e a sua estrutura serviu de padrão para o desenvolvimento dos anestésicos locais modernos mais usados. Os três elementos estruturais básicos desses compostos podem ser identificados ao se analisar a Tabela 26-1: um anel aromático, que confere lipofilicidade; uma amina terciária ionizável, que confere hidrofilicidade, e uma cadeia intermediária de conexão por meio de uma ligação éster ou amida.

Uma das limitações da procaína foi a sua curta duração, desvantagem superada com a introdução da tetracaína em 1928. Infelizmente, a tetracaína demonstrou ter toxicidade significativa quando empregada para bloqueio periférico de grande volume, reduzindo basicamente o seu uso comum para anestesia espinal. Tanto a procaína como a tetracaína compartilham outra desvantagem: a ligação éster confere instabilidade e, sobretudo no caso da procaína, o ácido aromático livre liberado durante a hidrólise éster do composto original era considerado a fonte de reações alérgicas relativamente frequentes.

Löfgren e Lundqvist livraram-se do problema da instabilidade com a introdução da lidocaína, em 1948. A lidocaína foi o primeiro de uma série de anestésicos locais do tipo amino-amida que passaria a dominar a segunda metade do século XX. A lidocaína tinha uma duração de ação mais favorável do que a procaína e menos toxicidade sistêmica do que a tetracaína. Até hoje, continua sendo um dos anestésicos mais versáteis e amplamente utilizados. Entretanto, algumas aplicações exigiam um bloqueio mais prolongado do que aquele proporcionado pela lidocaína, constituindo uma lacuna farmacológica que veio a ser preenchida pela introdução da bupivacaína, um anestésico mais lipofílico e potente. Infelizmente, foi constatado que a bupivacaína tinha maior propensão a exercer efeitos significativos sobre a condução e função cardíacas, que, algumas vezes, provaram ser letais. O reconhecimento desse potencial de cardiotoxicidade levou a mudanças na prática anestésica, e a toxicidade significativa passou a ser rara o suficiente para que a bupivacaína continuasse sendo um anestésico bastante usado para quase toda técnica regional na prática clínica moderna. Entretanto, a cardiotoxicidade inerente levaria ao desenvolvimento de um trabalho que resultou na introdução de dois fármacos recentes ao arsenal anestésico, a levobupivacaína e a ropivacaína. A primeira é o enantiômero *S*(–) da bupivacaína, que possui menos afinidade pelos canais de sódio cardíaco do que a sua contraparte *R*(+). A ropivacaína, outro enantiômero *S*(–), compartilha essa afinidade reduzida com os canais de sódio cardíacos, porém é um pouco menos potente do que a bupivacaína ou a levobupivacaína.

Por conseguinte, a pK_a pode ser vista como uma maneira efetiva de considerar a tendência dos compostos a existir em uma forma com carga ou sem carga, isto é, quanto menor for a pK_a, maior a porcentagem de bases fracas sem carga em determinado pH. Como a pK_a da maioria dos anestésicos locais encontra-se na faixa de 7,5 a 9, a forma catiônica com carga constitui a maior porcentagem presente em pH fisiológico. Uma exceção notável é a benzocaína, cuja pK_a é de cerca de 3,5, de modo que o fármaco só existe como base não ionizada em condições fisiológicas normais.

Essa questão de ionização tem grande importância, visto que a forma catiônica é a mais ativa no receptor. Entretanto, a história é um pouco mais complexa, pois o sítio receptor dos anestésicos locais situa-se no vestíbulo interno do canal de sódio, e a forma do anestésico com carga penetra pouco nas membranas biológicas. Por conseguinte, a forma sem carga é importante para a penetração na célula. Após a penetração no citoplasma, a obtenção de equilíbrio leva à formação e ligação do cátion com carga no canal de sódio, com consequente produção de um efeito clínico (Figura 26-1). O fármaco também pode alcançar o receptor lateralmente por meio da denominada via hidrofóbica. Como consequência clínica, os anestésicos locais são menos efetivos quando injetados em tecidos infectados, visto que o baixo pH extracelular favorece a forma com carga, com menor disponibilidade da base neutra para difusão por meio da membrana. Por outro lado, a adição de bicarbonato a um anestésico local – uma estratégia algumas vezes empregada na prática clínica – elevará a concentração efetiva da forma não ionizada e, portanto, encurtará o tempo de início de um bloqueio regional.

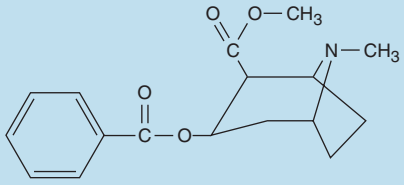
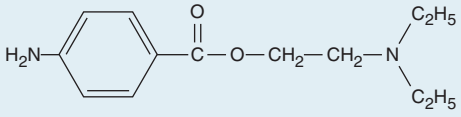
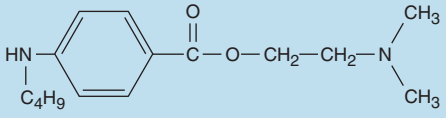
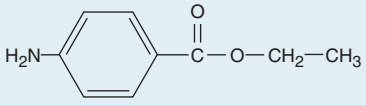
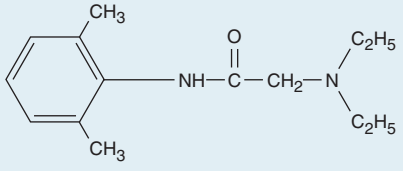
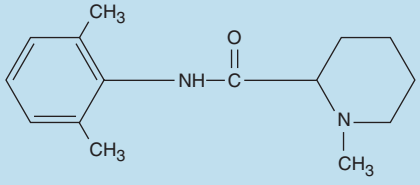
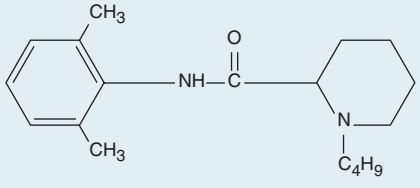
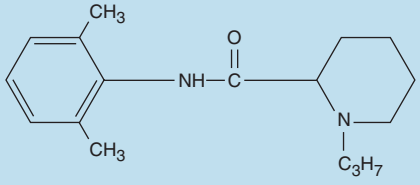
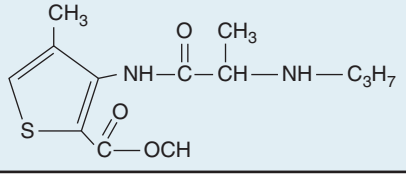
Farmacocinética

Quando anestésicos locais são usados para anestesia neuroaxial local, periférica e central – suas aplicações clínicas mais comuns –, a absorção sistêmica, a distribuição e a eliminação servem apenas para diminuir ou interromper seus efeitos. Por conseguinte, a farmacocinética clássica desempenha um papel menor do que a terapia sistêmica; contudo, continua sendo importante para a duração do anestésico, e essencial e crítica para o desenvolvimento potencial de reações adversas, especificamente toxicidade ao coração e ao sistema nervoso central (SNC).

Algumas propriedades farmacocinéticas dos anestésicos locais amídicos usados estão resumidas na Tabela 26-2. A farmacocinética dos anestésicos locais à base de éster não foi muito estudada, em virtude de sua rápida degradação no plasma (meia-vida de eliminação inferior a 1 minuto).

booksmedicos.org

TABELA 26-1 Estrutura e propriedades de alguns anestésicos locais do grupo éster e do grupo amida[1]

	Estrutura	Potência (procaína = 1)	Duração da ação
Ésteres			
Cocaína		2	Média
Procaína		1	Curta
Tetracaína		16	Longa
Benzocaína		Uso apenas na superfície	
Amidas			
Lidocaína		4	Média
Mepivacaína		2	Média
Bupivacaína, Levobupivacaína		16	Longa
Ropivacaína		16	Longa
Articaína		ne[2]	Média

[1] Dispõe-se de outros tipos químicos, inclusive ésteres (pramoxina), cetonas (diclonina) e derivados da fenitidina (fenacaína).

[2] Dados não encontrados.

booksmedicos.org

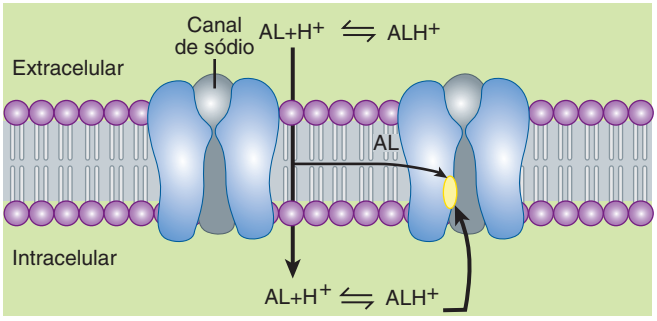


FIGURA 26-1 Diagrama esquemático mostrando as vias de anestésicos locais (AL) para sítios receptores. O anestésico extracelular está em equilíbrio entre formas com e sem carga. O cátion com carga penetra pouco nas membranas lipídicas; por conseguinte, o acesso intracelular é obtido pela passagem da forma sem carga. O reequilíbrio intracelular resulta na formação da espécie sem carga mais ativa, que se liga ao receptor no vestíbulo interno do canal de sódio. O anestésico também pode ter acesso mais rápido por difusão lateral dentro da membrana (via hidrofóbica).

A. Absorção

A absorção sistêmica de um anestésico local injetado a partir de seu local de administração é determinada por diversos fatores, inclusive dose, local de injeção, ligação do fármaco aos tecidos, fluxo sanguíneo tecidual local, uso de um vasoconstritor (p. ex., epinefrina) e propriedades fisicoquímicas do próprio fármaco. Os anestésicos mais lipossolúveis geralmente são mais potentes, apresentam duração de ação mais longa e levam mais tempo para produzir seus efeitos clínicos. A sua extensa ligação às proteínas também serve para aumentar sua duração.

A aplicação de um anestésico local a uma área altamente vascularizada, como a mucosa da traqueia ou o tecido que circunda os nervos intercostais, resulta em absorção mais rápida e, portanto, em níveis sanguíneos mais elevados do que se o anestésico local fosse injetado em um tecido de pouca perfusão, como a gordura subcutânea. Quando usados para bloqueio importante de condução, os níveis séricos máximos irão variar em função do local específico de injeção, estando os bloqueios intercostais entre os mais elevados, e o isquiático e o femoral entre os mais baixos (Figura 26-2). Quando se utilizam vasoconstritores com anestésicos locais, a consequente redução do fluxo sanguíneo serve para reduzir a taxa de redução sistêmica e, portanto, diminuir os níveis séricos máximos. Esse efeito é, em geral, mais evidente com os anestésicos locais de ação mais curta, menos potentes e menos lipossolúveis.

B. Distribuição

1. Localizada – Como os anestésicos locais são, em geral, injetados diretamente no local do órgão-alvo, a sua distribuição dentro desse compartimento desempenha uma importante função na obtenção do efeito clínico. Por exemplo, os anestésicos administrados no espaço subaracnóideo serão diluídos com o líquido cerebrospinal (LCS), e o padrão de distribuição irá depender de numerosos fatores, entre os quais os mais críticos são a densidade específica em relação à do LCS e a posição do paciente. As soluções são denominadas hiperbáricas, isobáricas e hipobáricas, e irão descer, permanecer relativamente estáticas ou ascender, respectivamente, dentro do espaço subaracnóideo, devido à gravidade quando o paciente está sentado. Em uma revisão e análise da literatura pertinente, foram encontrados 25 fatores apontados como determinantes da disseminação do anestésico local no LCS, que podem ser classificados como características da solução anestésica, constituintes do LCS, características do paciente e técnicas de injeção. Considerações um tanto semelhantes aplicam-se aos bloqueios epidural e periférico.

2. Sistêmica – Os níveis sanguíneos máximos alcançados durante a anestesia por condução maior serão minimamente afetados pela concentração do anestésico ou pela velocidade da injeção. A distribuição desses agentes pode ser bem representada por um modelo de dois compartimentos. A fase alfa inicial reflete uma rápida distribuição no sangue e órgãos ricamente difundidos (p. ex., cérebro, fígado, coração, rins), caracterizada por um declínio exponencial acentuado na sua concentração. Essa fase é seguida de uma fase beta de declínio mais lento, refletindo a distribuição do fármaco em tecidos de menor perfusão (p. ex., músculo, intestino), assumindo uma taxa de declínio quase linear. A toxicidade potencial dos anestésicos locais é afetada pelo efeito protetor proporcionado pela captação nos pulmões, que serve para atenuar a concentração arterial, embora a duração e a magnitude desse efeito não tenham sido adequadamente caracterizadas.

C. Metabolismo e excreção

Os anestésicos locais do tipo amida são convertidos em metabólitos mais hidrossolúveis no fígado (tipo amida) ou no plasma (tipo éster), que são excretados na urina. Como os anestésicos locais em sua forma inalterada sofrem rápida difusão pelas membranas lipídicas, ocorre pouca ou nenhuma excreção urinária da forma neutra. A acidificação da urina promove a ionização da base amina terciária à forma com carga mais hidrossolúvel, resultando em eliminação mais rápida. Os anestésicos locais do tipo éster são hidrolisados com rapidez no sangue pela butirilcolinesterase circulante em metabólitos inativos.

TABELA 26-2 Propriedades farmacocinéticas de vários anestésicos locais do grupo amida

Fármaco	$t_{1/2}$ de distribuição (min)	$t_{1/2}$ de eliminação (h)	V_{dss} (L)	D (L/min)
Bupivacaína	28	3,5	72	0,47
Lidocaína	10	1,6	91	0,95
Mepivacaína	7	1,9	84	0,78
Prilocaína	5	1,5	261	2,84
Ropivacaína	23	4,2	47	0,44

D, depuração; V_{dss}, volume de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico para um peso corporal de 70 kg.

booksmedicos.org

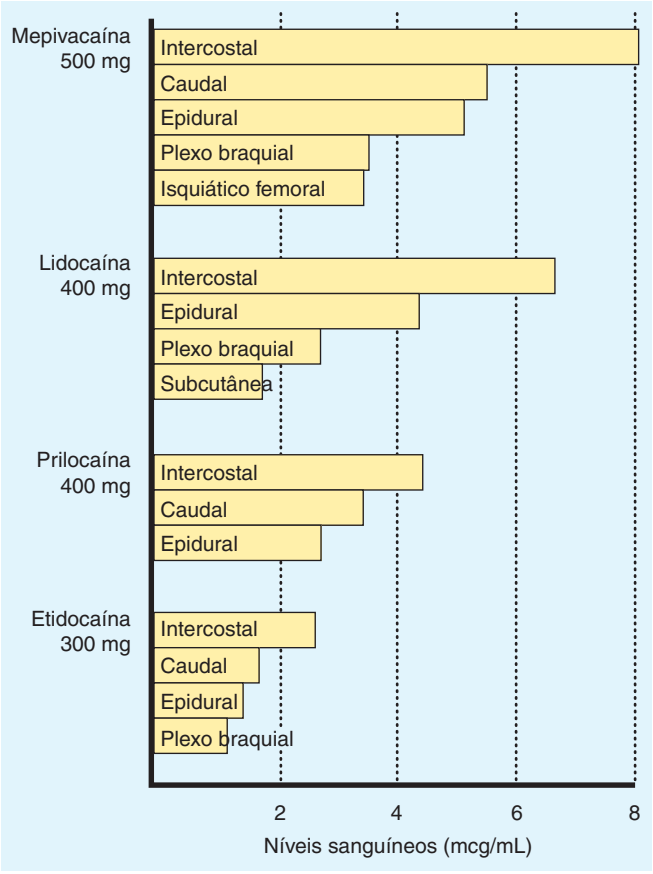


FIGURA 26-2 Níveis sanguíneos máximos comparativos de vários agentes anestésicos locais após administração em vários locais anatômicos. (Adaptada, com autorização, de Covino BD, Vassals HG: *Local Anesthetics: Mechanism of Action in Clinical Use*. Grune & Stratton, 1976. Copyright Elsevier.)

Por exemplo, as meias-vidas da procaína e da cloroprocaína no plasma são de menos de um minuto. Entretanto, pode ocorrer acúmulo de concentrações excessivas em pacientes com hidrólise plasmática reduzida ou ausente em consequência da presença de colinesterase plasmática atípica.

Os anestésicos locais do tipo amida sofrem uma complexa biotransformação no fígado, que inclui hidroxilação e *N*-desalquilação por isozimas microssômicas hepáticas do citocromo P450. Existe uma considerável variação na taxa de metabolismo hepático de cada composto de tipo amida, com a seguinte ordem: prilocaína (mais rápida) > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína ≈ bupivacaína e levobupivacaína (mais lenta). Em consequência, a toxicidade dos anestésicos locais do tipo amida tem mais tendência a ocorrer em pacientes portadores de doença hepática. Por exemplo, a meia-vida de eliminação medida da lidocaína pode aumentar de 1,6 hora em indivíduos normais ($t_{1/2}$, Tabela 26-2) para mais de seis horas em pacientes com doença hepática grave. Muitos outros fármacos usados em anestesia são metabolizados pelas mesmas isozimas P450, e a administração concomitante desses fármacos competitivos pode retardar o metabolismo hepático dos anestésicos locais. Deve-se antecipar também uma redução da eliminação hepática dos anestésicos locais em pacientes com diminuição do fluxo sanguíneo hepático. Por exemplo, a liberação hepática da lidocaína em pacientes que usaram anestésicos voláteis (que reduzem o fluxo sanguíneo hepático) é mais lenta do que em pacientes que passaram por técnicas anestésicas intravenosas. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pode ocorrer também metabolismo tardio, devido à redução do fluxo sanguíneo hepático.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

1. Potencial de membrana – O principal mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste em bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem (Figura 26-1). A membrana excitável dos axônios nervosos, à semelhança da membrana do músculo cardíaco (ver Capítulo 14) e dos corpos celulares neuronais (ver Capítulo 21), mantém um potencial transmembrana em repouso de -90 a -60 mV. Durante a excitação, ocorre abertura dos canais de sódio, e uma rápida corrente de sódio internamente dirigida despolariza com rapidez a membrana para o potencial de equilíbrio do sódio (+40 mV). Em consequência desse processo de despolarização, ocorre fechamento dos canais de sódio (inativação), enquanto os canais de potássio se abrem. O fluxo de potássio para fora repolariza a membrana para o potencial de equilíbrio do potássio (cerca de -95 mV); a repolarização faz os canais de sódio retornarem ao estado de repouso, com um tempo de recuperação característico que determina o período refratário. Os gradientes iônicos transmembrana são mantidos pela bomba de sódio. Esses fluxos iônicos assemelham-se aos do músculo cardíaco, embora sejam mais simples, e os anestésicos locais apresentam efeitos semelhantes em ambos os tecidos.

2. Isoformas dos canais de sódio – Cada canal de sódio consiste em uma única subunidade alfa contendo um poro central de condução de íons associado a subunidades beta acessórias. A subunidade alfa formadora do poro é, na verdade, suficiente para expressão funcional, porém a cinética e a dependência de voltagem da comporta do canal são modificadas pela subunidade beta. Vários canais de sódio diferentes foram caracterizados por registro eletrofisiológico, depois isolados e clonados, ao passo que a análise mutacional possibilitou a identificação dos componentes essenciais do sítio de ligação dos anestésicos locais. Dessa maneira, nove membros de uma família de canais de sódio de mamíferos foram caracterizados e classificados como $Na_v1.1$ a $Na_v1.9$, em que o símbolo químico representa o íon principal, o subscrito denota o regulador fisiológico (a voltagem, nesse caso), o número inicial indica o gene, e o número após o ponto, a isoforma particular.

3. Bloqueio dos canais – Certas toxinas biológicas, como a batracotoxina, a aconitina, a veratridina e alguns venenos de escorpiões ligam-se a receptores dentro do canal e impedem a sua inativação. Essa ação resulta em influxo prolongado de sódio através do canal e em despolarização do potencial em repouso. As toxinas marinhas tetrodotoxina (TTX) e saxitoxina apresentam efeitos clínicos similares, em grande parte, aos dos anestésicos locais (p. ex., bloqueio de condução sem alterações do potencial de repouso). Todavia, diferentemente dos anestésicos locais, seu sítio de ligação localiza-se próximo à superfície extracelular. A sensibilidade desses canais à TTX varia, e a subclassificação com base nessa sensibilidade farmacológica tem

booksmedicos.org

importantes implicações fisiológicas e terapêuticas. Seis dos já citados canais são sensíveis a concentrações nanomolares dessa biotoxina (TTX-S), ao passo que três deles são resistentes (TTX-R). Entre estes últimos, o $Na_v1.8$ e o $Na_v1.9$ parecem exclusivamente expressos em nociceptores dos gânglios da raiz dorsal, o que aumenta a possibilidade de desenvolver alvos para essas subpopulações neuronais específicas. Essa terapia analgésica aperfeiçoada tem o potencial teórico de proporcionar analgesia efetiva, enquanto limita os efeitos adversos significativos produzidos por bloqueadores inespecíficos dos canais de sódio.

Quando são aplicadas concentrações progressivamente crescentes de determinado anestésico local a uma fibra nervosa, o limiar de excitação aumenta, a condução de impulsos torna-se mais lenta, a taxa de elevação do potencial de ação declina, a amplitude do potencial de ação diminui e, por fim, a capacidade de geração de um potencial de ação é totalmente abolida. Esses efeitos progressivos resultam da ligação do anestésico local a um número cada vez maior de canais de sódio. Se a corrente de sódio for bloqueada ao longo de uma extensão crítica do nervo, a propagação através da área bloqueada não é mais possível. Nos nervos mielinizados, a extensão crítica parece ser de 2 a 3 nós de Ranvier. Na dose mínima necessária para bloquear a propagação, o potencial de repouso não é significativamente alterado.

O bloqueio dos canais de sódio pela maioria dos anestésicos locais depende tanto da voltagem como do tempo. Os canais no estado de repouso, que predominam em potenciais de membranas mais negativos, exibem afinidade muito menor com os anestésicos locais do que nos canais ativados (no estado aberto) e inativados, que predominam em potenciais de membrana mais positivos (ver Figura 14-10). Por conseguinte, o efeito de determinada concentração do fármaco é mais acentuado nos axônios de disparo rápido do que nas fibras em repouso (Figura 26-3). Entre potenciais de ação sucessivos, parte dos canais de sódio recupera-se do bloqueio dos anestésicos locais (ver Figura 14-10). A recuperação de um bloqueio induzido por fármaco é 10 a 1.000 vezes mais lenta do que a recuperação dos canais de sua inativação normal (conforme mostrado na Figura 14-4 para a membrana cardíaca). Em consequência, o período refratário aumenta, e o nervo conduz menos potenciais de ação.

A elevação do cálcio extracelular antagoniza, em parte, a ação dos anestésicos locais, em virtude do aumento induzido pelo cálcio no potencial de superfície da membrana (que favorece o estado em repouso de baixa afinidade). Ademais, o aumento do potássio extracelular despolariza o potencial de membrana e favorece o estado inativado, intensificando o efeito dos anestésicos locais.

4. Outros efeitos – Os anestésicos locais atualmente usados ligam-se aos canais de sódio com baixa afinidade e pouca especificidade, e existem vários outros locais para os quais a sua afinidade é quase igual àquela para a ligação ao canal de sódio. Por conseguinte, na presença de concentrações clinicamente relevantes, os anestésicos locais apresentam atividade potencial em inúmeros outros canais (p. ex., de potássio e de cálcio), enzimas (p. ex., adenililciclase, carnitina-acilcarnitina-translocase) e receptores (p. ex., *N*-metil-D-aspartato [NMDA], acoplados à proteína G, $5\text{-}HT_3$, neurocinina-1 [receptor de substância P]). A função desempenhada por esses efeitos auxiliares na produção de anestesia local parece importante, porém não está bem elucidada. Além disso, as interações com esses outros locais provavelmente constituem a base para inúmeras diferenças observadas entre os anestésicos locais no que diz respeito aos efeitos anestésicos (p. ex., bloqueio diferencial) e toxicidades que não acompanham a potência anestésica, de modo que não são adequadamente explicadas apenas pelo bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem.

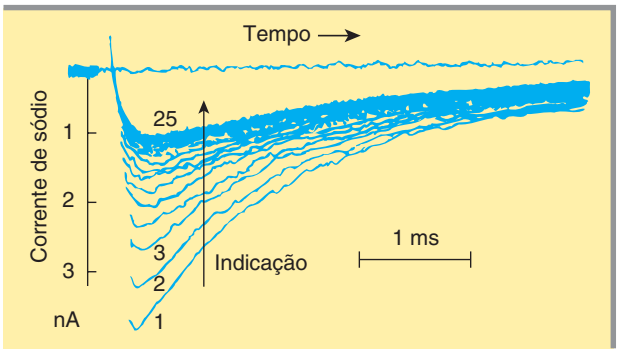


FIGURA 26-3 Efeito da atividade repetitiva sobre o bloqueio da corrente de sódio produzido por um anestésico local em um axônio mielinizado. Foi aplicada uma série de 25 pulsos, e as correntes de sódio resultantes (deflexões para baixo) estão superpostas. A corrente produzida pelos pulsos diminuiu rapidamente do primeiro até o 25º pulso. Um longo período de repouso após a sequência resultou em liberação do bloqueio, porém este pode ser reiniciado por uma sequência subsequente. nA, nanoamperes. (Adaptada, com autorização, de Courtney KR: Mechanism of frequency-dependent inibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA. J Pharmacol Exp Ther 1975;195:225.)

As ações dos anestésicos locais circulantes nesses diversos locais exercem muitos efeitos, alguns dos quais vão além do controle da dor e são também potencialmente benéficos. Por exemplo, há evidências de que a atenuação da resposta ao estresse e a melhora dos resultados perioperatórios, que podem ocorrer com anestesia epidural, provêm, em parte, de uma ação do anestésico além do bloqueio dos canais de sódio. Os anestésicos circulantes também exibem efeitos antitrombóticos que têm impacto sobre a coagulação, sobre a agregação plaquetária e sobre a microcirculação, bem como sobre a modulação da inflamação.

B. Características de estrutura-atividade dos anestésicos locais

Os anestésicos locais menores e mais lipofílicos apresentam uma taxa de interação mais rápida com o receptor do canal de sódio. Conforme assinalado anteriormente, a potência também exibe uma correlação positiva com a lipossolubilidade. A lidocaína, a procaína e a mepivacaína são mais hidrossolúveis do que a tetracaína, a bupivacaína e a ropivacaína. Estes últimos agentes são mais potentes e apresentam maior tempo de ação anestésica local. Esses anestésicos locais de ação longa também se ligam mais às proteínas e podem ser deslocados desses sítios de ligação por outros fármacos que se conectam a elas. No caso de agentes opticamente ativos (p. ex., bupivacaína), o isômero *R*(+) é um pouco mais potente do que o isômero S(–) (levobupivacaína).

booksmedicos.org

C. Fatores neuronais que afetam o bloqueio

1. Bloqueio diferencial – Como os anestésicos locais são capazes de bloquear todos os nervos, suas ações não se limitam à perda desejada de sensação dos locais de estímulos nocivos (dolorosos). Com o uso de técnicas neuroaxiais centrais (espinal ou epidural), a paralisia motora pode comprometer a atividade respiratória, e o bloqueio nervoso autônomo, promover o desenvolvimento de hipotensão. Além disso, deseja-se a paralisia motora durante uma cirurgia, mas ela talvez represente uma desvantagem em outras situações. Por exemplo, a fraqueza motora que ocorre em consequência de anestesia epidural durante o trabalho de parto obstétrico pode limitar a capacidade da paciente de fazer força para baixo (i.e. "empurrar") durante o parto. De forma semelhante, quando usados para analgesia pós-operatória, a fraqueza pode comprometer a capacidade de deambular sem ajuda e representa um risco de quedas, ao passo que o bloqueio autônomo residual pode interferir na função da bexiga, com consequente retenção urinária e necessidade de cateterização. Essas questões são particularmente problemáticas no caso da cirurgia ambulatorial, que representa uma porcentagem cada vez maior de intervenções cirúrgicas.

2. Suscetibilidade intrínseca das fibras nervosas – As fibras nervosas diferem significativamente na sua suscetibilidade ao bloqueio dos anestésicos locais. Tradicionalmente, acreditava-se, e ainda se afirma com frequência, que os anestésicos locais bloqueiam preferencialmente as fibras de menor diâmetro em primeiro lugar, devido à distância mais curta ao longo da qual um impulso elétrico pode propagar-se passivamente nessas fibras. Entretanto, uma proporção variável de fibras grandes é bloqueada antes do desaparecimento do componente do potencial de ação composto nas fibras pequenas. De modo mais notável, os nervos mielinizados tendem a ser bloqueados antes dos nervos não mielinizados do mesmo diâmetro. Por exemplo, as fibras B pré-ganglionares são bloqueadas antes das fibras C não mielinizadas de menor tamanho envolvidas na transmissão da dor (Tabela 26-3).

Outro fator importante subjacente ao bloqueio preferencial decorre do mecanismo de ação dos anestésicos locais dependente do estado e do uso. O bloqueio por esses fármacos é mais pronunciado em frequências mais altas de despolarização. As fibras sensoriais (da dor) apresentam uma alta frequência de descarga e uma duração do potencial de ação relativamente longa. As fibras motoras apresentam descargas em uma frequência mais lenta e têm potenciais de ação de duração mais curta. Como as fibras do tipo delta A e C participam na transmissão da dor de alta frequência, essa característica pode favorecer o seu bloqueio mais cedo, na presença de concentrações mais baixas de anestésicos locais. O impacto potencial desses efeitos exige uma interpretação cautelosa dos experimentos não fisiológicos na avaliação da suscetibilidade intrínseca dos nervos ao bloqueio de condução pelos anestésicos locais.

3. Disposição anatômica – Além do efeito da vulnerabilidade intrínseca ao bloqueio dos anestésicos locais, a organização anatômica do feixe de nervo periférico pode ter impacto no início e na suscetibilidade de seus componentes. Como se pode prever com base na necessidade de as fibras sensoriais proximais serem as últimas a se juntarem no tronco nervoso, a porção interna irá conter fibras sensoriais que inervam as partes mais distais. Por conseguinte, um anestésico aplicado fora do feixe nervoso irá alcançar e anestesiar em primeiro lugar as fibras proximais localizadas na porção externa do feixe, e o bloqueio sensorial irá ocorrer de modo sequencial, da porção proximal para a distal.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais podem produzir analgesia altamente efetiva em regiões bem definidas do corpo. As vias habituais de administração incluem aplicação tópica (p. ex., mucosa nasal, margens de feridas [local de incisão]), injeção nas proximidades de terminações nervosas periféricas (infiltração perineural) e grandes troncos nervosos (bloqueios), e injeção nos espaços epidural ou subaracnóideo circundando a medula espinal (Figura 26-4).

Características clínicas do bloqueio

Na prática clínica, observa-se geralmente uma evolução ordenada dos componentes do bloqueio, começando com a transmissão simpática e progredindo para a temperatura, a dor, o toque leve e, por fim, o bloqueio motor. Isso é percebido com mais facilidade durante o início da anestesia espinal, em que

TABELA 26-3 Tamanho e suscetibilidade relativos de diferentes tipos de fibras nervosas aos anestésicos locais

Tipo de fibra	Função	Diâmetro(μm)	Mielinização	Velocidade de condução (m/s)	Sensibilidade ao bloqueio
Tipo A					
Alfa	Propriocepção, motora	12-20	Intensa	70-120	+
Beta	Tato, pressão	5-12	Intensa	30-70	++
Gama	Fusos musculares	3-6	Intensa	15-30	++
Delta	Dor, temperatura	2-5	Intensa	5-25	+++
Tipo B	Autônoma pré-ganglionar	< 3	Leve	3-15	++++
Tipo C					
Raiz dorsal	Dor	0,4-1,2	Nenhuma	0,5-2,3	++++
Simpática	Pós-ganglionar	0,3-1,3	Nenhuma	0,7-2,3	++++

booksmedicos.org

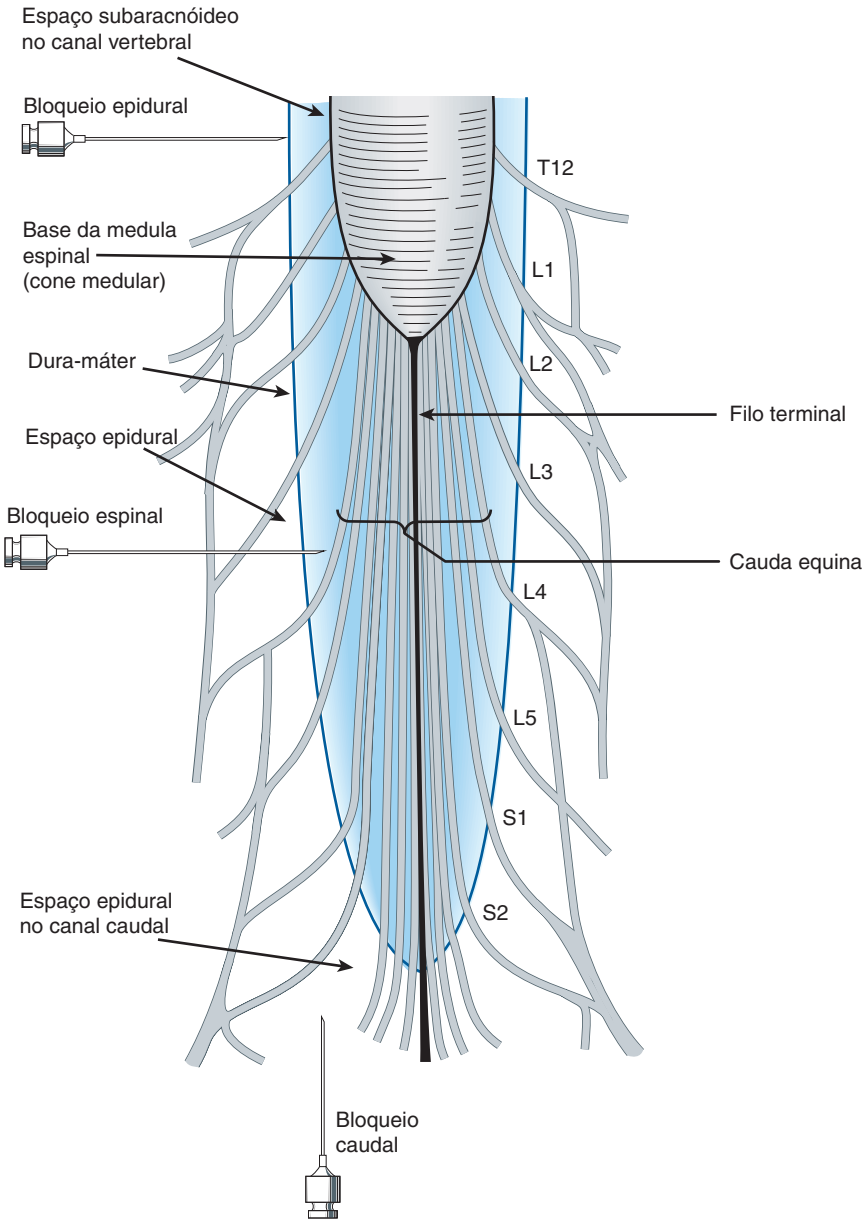


FIGURA 26-4 Diagrama esquemático dos locais típicos de injeção de anestésicos locais no canal vertebral e ao seu redor. No caso de injeção extradural de anestésicos locais, o processo é designado como bloqueio epidural. O bloqueio caudal consiste em um tipo específico de bloqueio epidural, em que uma agulha é introduzida no canal caudal pelo hiato sacral. As injeções ao redor de nervos periféricos são conhecidas como bloqueios perineurais (p. ex., bloqueio paravertebral). Por fim, a injeção no líquido cerebrospinal no espaço subaracnóideo (intratecal) é conhecida como bloqueio espinal.

se detecta uma discrepância espacial nas modalidades, com os componentes mais vulneráveis exibindo maior dispersão dermatomal (cefálica). Por conseguinte, a perda da sensação de frio (com frequência avaliada por uma esponja embebida em álcool) estará aproximadamente dois segmentos acima do nível analgésico de uma alfinetada, que, por sua vez, estará cerca de dois segmentos rostrais da perda da sensação de toque leve. Entretanto, devido às considerações anatômicas feitas anteriormente em relação aos troncos nervosos periféricos, o início dos bloqueios periféricos varia mais, e a fraqueza motora proximal pode preceder o início da perda sensorial mais distal. Além disso, a solução do anestésico em geral não se deposita de modo uniforme ao redor de um feixe nervoso, e a dispersão longitudinal e a penetração radial no tronco nervoso estão longe de serem uniformes.

No que diz respeito ao bloqueio diferencial, convém assinalar que a anestesia cirúrgica "bem-sucedida" pode exigir a perda do tato, e não apenas a eliminação da dor, visto que alguns pacientes irão perceber até mesmo a sensação de toque como angustiante durante a cirurgia, temendo com frequência que o procedimento se torne doloroso. Além disso, embora existam diferenças nas modalidades, não é possível, com as técnicas convencionais, produzir anestesia cirúrgica sem alguma perda da função motora.

booksmedicos.org

A. Efeito da adição de vasoconstritores

Vários benefícios podem ser obtidos com a adição de um vasoconstritor a um anestésico local. Em primeiro lugar, ocorre aumento localizado da captação neuronal, devido às concentrações teciduais locais mais altas e sustentadas, que podem corresponder, clinicamente, a um bloqueio de maior duração. Isso possibilita uma anestesia adequada para procedimentos mais prolongados, maior duração do controle pós-operatório da dor e menor necessidade total de anestésico. Em segundo lugar, os níveis sanguíneos máximos estarão reduzidos, visto que a absorção relaciona-se de modo mais estreito com o metabolismo e com a eliminação, e ocorre uma redução no risco de efeitos tóxicos sistêmicos. Além disso, quando incorporada a um anestésico espinal, a epinefrina pode não apenas contribuir para o prolongamento do efeito do anestésico local em virtude de suas propriedades vasoconstritoras, mas também exercer um efeito analgésico direto, mediado por receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos dentro da medula espinal. O reconhecimento desse potencial levou ao uso clínico da clonidina, um α_2-agonista, como adjuvante de anestésicos locais para anestesia espinal.

Em contrapartida, a inclusão da epinefrina pode ter efeitos colaterais. A adição de epinefrina a soluções anestésicas potencializa a neurotoxicidade dos anestésicos locais aplicados para bloqueio nervoso periférico ou anestesia espinal. Além disso, evita-se, em geral, o uso de um agente vasoconstritor em uma área que carece de fluxo colateral adequado (p. ex., bloqueio digital), embora alguns tenham questionado a validade dessa proibição.

B. Uso intencional de anestésicos locais por via sistêmica

Embora o principal uso de anestésicos locais tenha por objetivo produzir anestesia em uma área restrita, esses agentes são algumas vezes administrados deliberadamente por via sistêmica para obtenção de efeitos supressores no processamento da dor. Além das reduções documentadas na necessidade de anestésico e na dor pós-operatória, a administração sistêmica de anestésicos locais tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento da dor crônica, e esse efeito pode permanecer por mais tempo além da duração da exposição ao anestésico. Acredita-se que o controle da dor obtido pela administração sistêmica de anestésicos locais se deve, pelo menos em parte, à supressão da descarga ectópica anormal, um efeito observado em concentrações de anestésico local de uma ordem de magnitude abaixo daquela necessária ao bloqueio da propagação dos potenciais de ação nos nervos normais. Em consequência, esses efeitos podem ser obtidos sem os efeitos colaterais que ocorreriam devido à falha da condução nervosa normal. O escalonamento da dose de anestésico parece exercer as seguintes ações sistêmicas: (1) baixas concentrações suprimem preferencialmente a geração de impulsos ectópicos em nervos periféricos com lesão crônica; (2) concentrações moderadas suprimem a sensibilização central, o que explicaria o benefício terapêutico que pode se estender além da exposição ao anestésico; (3) concentrações mais altas produzem efeitos analgésicos gerais, podendo culminar em toxicidade grave.

Toxicidade

A toxicidade dos anestésicos locais provém de dois processos distintos: (1) efeitos sistêmicos após injeção intravascular inadvertida ou absorção do anestésico local de seu local de administração; (2) neurotoxicidade em consequência dos efeitos locais produzidos pelo contato direto com elementos neurais.

A. Toxicidade sistêmica

A dose de anestésico local usada para anestesia epidural ou bloqueio periférico de grande volume é suficiente para provocar toxicidade clínica significativa e até mesmo morte. A fim de se minimizar esse risco, foram promulgadas doses máximas recomendadas de cada fármaco para aplicação geral. O conceito subjacente a essa conduta é o de que a absorção a partir do local de injeção deve corresponder apropriadamente ao metabolismo, impedindo, dessa maneira, a ocorrência de níveis séricos tóxicos. Entretanto, essas recomendações não consideram as características do paciente ou fatores de risco concomitantes, nem levam em conta o bloqueio nervoso periférico específico efetuado, que possui um impacto significativo na velocidade de captação sistêmica (Figura 26-2). O aspecto mais importante, entretanto, ainda é o fato de que essas recomendações não proporcionam uma proteção contra a toxicidade induzida por injeção intravascular inadvertida (às vezes em uma artéria, porém geralmente em uma veia).

1. Toxicidade para o SNC – Todos os anestésicos locais têm a capacidade de produzir sedação, tontura, distúrbios visuais e auditivos e inquietação quando a ocorrência de concentrações plasmáticas elevadas resulta de sua rápida absorção ou de sua administração intravascular inadvertida. A dormência perioral e lingual e um gosto metálico constituem sintomas precoces de toxicidade dos anestésicos locais. Em concentrações mais altas, ocorrem nistagmo e contrações musculares espasmódicas, seguidos de convulsões tônico-clônicas. Aparentemente, os anestésicos locais provocam depressão das vias inibitórias corticais, possibilitando, assim, uma atividade das vias neuronais excitatórias sem qualquer oposição. A esse estágio de transição de excitação não equilibrada (p. ex., atividade convulsiva) segue-se o de depressão generalizada do SNC. Todavia, esse padrão clássico de evolução da toxicidade foi caracterizado, em grande parte, em estudos de voluntários humanos (que, por razões éticas, foram limitados a baixas doses) e por administração graduada em modelos animais. A observação de desvios dessa progressão clássica é comum na toxicidade clínica e influenciada por inúmeros fatores, inclusive vulnerabilidade do paciente, anestésico específico administrado, fármacos concomitantes e velocidade de elevação dos níveis séricos do fármaco. Uma revisão recente da literatura de casos clínicos relatados de cardiotoxicidade dos anestésicos locais verificou a ocorrência de sinais prodrômicos de toxicidade do SNC em apenas 18% dos casos.

Quando há necessidade de grandes doses de anestésico local (p. ex., para grande bloqueio nervoso periférico ou infiltração local para cirurgia plástica de grande porte), a pré-medicação com um benzodiazepínico por via parenteral (p. ex., diazepam ou midazolam) proporciona alguma profilaxia contra a toxicidade do SNC induzida pelo anestésico local. Entretanto, essa pré-medicação tem pouco ou nenhum efeito sobre a toxicidade cardiovascular, retardando potencialmente a identificação de uma superdosagem fatal. É interessante assinalar que a administração de infusão de propofol ou anestesia geral foi responsável por 5 dos 10 casos que apresentaram toxicidade cardiovascular isolada na revisão da literatura mencionada de casos clínicos relatados.

Caso ocorram convulsões, é de suma importância evitar o desenvolvimento de hipoxemia e acidose, que potencializam a toxicidade anestésica. A intubação traqueal rápida facilita a ventilação adequada e a oxigenação, e é essencial evitar a aspiração pulmonar do conteúdo gástrico em pacientes de alto risco. O efeito da hiperventilação é complexo, e sua função na

booksmedicos.org

reanimação após superdosagem de anestésico é um tanto controversa, porém é provável que ofereça um benefício distinto quando usada para contrabalançar a acidose metabólica. As convulsões causadas por anestésicos locais devem ser rapidamente controladas, a fim de se evitar qualquer dano ao paciente e exacerbação da acidose. A American Society of Regional Anesthesia recomenda o uso de benzodiazepínicos como fármacos de primeira linha (p. ex., midazolam, 0,03 a 0,06 mg/kg), em virtude de sua estabilidade hemodinâmica; entretanto, a administração de pequenas doses de propofol (p. ex., 0,25 a 0,5 mg/kg) foi considerada uma alternativa aceitável, visto que esse fármaco com frequência está disponível de forma mais imediata no contexto da administração de anestésicos locais. A atividade motora da convulsão pode ser efetivamente interrompida pela administração de um bloqueador neuromuscular, embora essa medida não diminua as manifestações do SNC e os esforços envidados devam incluir uma terapia direcionada à atividade convulsiva subjacente.

2. Cardiotoxicidade – As complicações mais temidas associadas à administração de anestésicos locais resultam dos efeitos profundos que esses agentes podem exercer sobre a condução e a função cardíacas. Em 1979, um editorial da Albright forneceu uma revisão das circunstâncias de seis mortes associadas ao uso de bupivacaína e etidocaína. Esse artigo inspirador sugeriu que os anestésicos lipofílicos e potentes, relativamente novos, exibiam maior cardiotoxicidade potencial e que talvez ocorresse parada cardíaca concomitante ou imediatamente após as convulsões e – o mais importante – na ausência de hipoxia ou de acidose. Embora essa sugestão tenha sido fortemente criticada, experimentos clínicos subsequentes infelizmente reforçaram a preocupação da Albright – no decorrer de 4 anos, a FDA recebeu relatos de 12 casos de parada cardíaca associados ao uso de bupivacaína a 0,75% para anestesia epidural em obstetrícia. A maior cardiotoxicidade desses anestésicos foi comprovada a partir de estudos realizados em animais, demonstrando que doses de bupivacaína e etidocaína de apenas dois terços das que provocam convulsões eram capazes de induzir arritmias, ao passo que a margem entre toxicidade do SNC e cardiotoxicidade foi de menos da metade daquela para a lidocaína. Em resposta a isso, a FDA proibiu o uso da bupivacaína a 0,75% em obstetrícia. Além disso, a incorporação de uma dose de teste passou a constituir um padrão de prática anestésica, juntamente com a prática de administração fracionada de anestésico local.

Embora a redução na concentração anestésica da bupivacaína e mudanças na prática anestésica tenham contribuído sobremaneira para reduzir o risco de cardiotoxicidade, as diferenças identificadas na toxicidade dos estereoisômeros da bupivacaína criaram a oportunidade de desenvolvimento de anestésicos potencialmente mais seguros (ver Capítulo 1). Pesquisas demonstraram que os enantiômeros da mistura racêmica de bupivacaína não eram equivalentes em termos de cardiotoxicidade, apresentando o enantiômero *S*(–) melhor vantagem terapêutica, o que levou à comercialização subsequente da levobupivacaína. A ela se seguiu, pouco tempo depois, a ropivacaína, um anestésico ligeiramente menos potente do que a bupivacaína. Entretanto, convém assinalar que a redução da toxicidade proporcionada por esses compostos é apenas modesta, e que o risco de cardiotoxicidade significativa continua sendo uma preocupação muito real quando se administram esses anestésicos para bloqueios de grande volume.

3. Reversão da toxicidade da bupivacaína – Recentemente, uma série de eventos clínicos, observações casuais, experimentos sistemáticos e decisões clínicas racionais identificaram uma terapia simples, prática e aparentemente efetiva para a cardiotoxicidade resistente da bupivacaína utilizando a infusão intravenosa de lipídeo. Essa terapia parece ter aplicações que se estendem além da cardiotoxicidade da bupivacaína, incluindo a toxicidade cardíaca ou do SNC induzida por uma superdosagem de qualquer fármaco lipossolúvel (ver Quadro "Ressuscitação com lipídeos").

B. Toxicidade Localizada

1. Lesão neural – Desde a introdução inicial da anestesia espinal na prática clínica, relatos esporádicos de lesão neurológica associada a essa técnica levaram à preocupação de que os agentes anestésicos locais fossem potencialmente neurotóxicos. Após a ocorrência de lesões associadas ao uso de uma formulação para anestesia espinal com procaína, a atenção inicial foi dirigida aos componentes do veículo. Entretanto, estudos experimentais constataram que a procaína a 10% isoladamente induzia lesões semelhantes em gatos, o que não ocorria com o veículo. A preocupação quanto à neurotoxicidade anestésica reapareceu no início da década de 1980 com uma série de relatos de lesão neurológica significativa após o uso de cloroprocaína para anestesia epidural. Nesses casos, houve evidências de que o anestésico destinado ao espaço epidural foi inadvertidamente administrado por via intratecal. Como a dose necessária para anestesia espinal é cerca de uma ordem de magnitude menor do que para anestesia epidural, a lesão resultou, aparentemente, da exposição excessiva dos elementos neurais subaracnóideos mais vulneráveis.

Com as mudanças efetuadas na formulação dos veículos e na prática clínica, as preocupações quanto à toxicidade mais uma vez diminuíram, para reaparecer uma década mais tarde com relatos de síndrome da cauda equina associada à anestesia espinal contínua (AEC). Diferentemente da técnica mais comum de injeção única, a AEC consiste na colocação de um cateter no espaço subaracnóideo para possibilitar a administração de doses repetidas, visando facilitar uma anestesia adequada e manutenção do bloqueio por um período extenso de tempo. Nesses casos, o anestésico local foi evidentemente administrado a uma área restrita do espaço subaracnóideo; para se estender o bloqueio a fim de se obter uma anestesia cirúrgica adequada, foram então administradas múltiplas doses do anestésico. Por ocasião em que o bloqueio ficou adequado, houve acúmulo de concentrações neurotóxicas em uma área restrita da região caudal do espaço subaracnóideo. Mais notavelmente, o anestésico na maioria desses casos foi a lidocaína, um fármaco considerado como o menos tóxico pela maioria dos médicos. Esse evento foi seguido de relatos de lesão neurotóxica causada pela lidocaína destinada à administração epidural, inadvertidamente administrada por via intratecal, à semelhança dos casos anteriores envolvendo a cloroprocaína, há uma década. A ocorrência de lesão neurotóxica com AEC e com a administração subaracnóidea de doses de lidocaína para anestesia epidural serviu para estabelecer uma vulnerabilidade toda vez que se administra um anestésico em excesso por via intratecal, independentemente do anestésico específico usado. O que mais preocupa é o fato de que relatos subsequentes forneceram evidências de lesão com a administração espinal de lidocaína no limite superior da dose clínica recomendada, levando a recomendações de uma redução da dose máxima. Esses relatos clínicos (bem como estudos experimentais concomitantes) serviram para dissipar o conceito de que os modernos anestésicos locais administrados em

booksmedicos.org

Ressuscitação com lipídeos

Com base em um caso de aparente cardiotoxicidade induzida por uma dose muito pequena de bupivacaína administrada a um paciente com deficiência de carnitina, Weinberg postulou que esse distúrbio metabólico levou a um aumento da toxicidade, devido ao acúmulo de ácidos graxos nos miócitos cardíacos. Ele considerou a hipótese de que a administração de lipídeos poderia, de forma semelhante, potencializar a cardiotoxicidade da bupivacaína, porém os experimentos realizados para testar essa hipótese demonstraram exatamente o efeito oposto. Desse modo, Weinberg começou a efetuar pesquisas laboratoriais sistemáticas, as quais demonstraram claramente a eficácia potencial de uma emulsão lipídica intravenosa (ELI) para reanimação na cardiotoxicidade induzida por bupivacaína. A confirmação clínica foi obtida oito anos mais tarde, com o relato de ressuscitação bem-sucedida de um paciente que sofrera parada cardíaca induzida por anestésico (bupivacaína mais mepivacaína) refratária aos procedimentos-padrão de suporte cardíaco de vida avançado (SCVA). Em pouco tempo, seguiram-se numerosos relatos semelhantes de ressuscitação bem-sucedida, ampliando essa experiência clínica para outros anestésicos, inclusive levobupivacaína e ropivacaína, toxicidade para o SNC induzida por anestésicos, bem como toxicidade induzida por outras classes de compostos, como colapso cardiovascular induzido por bupropiona e taquicardia ventricular multiforme provocada por haloperidol. De forma semelhante, as pesquisas laboratoriais forneceram evidências da eficácia do tratamento para diversos desafios tóxicos (p. ex., verapamil, clomipramina e propranolol).

O mecanismo pelo qual o lipídeo é efetivo não está totalmente elucidado, porém é quase certo que algum de seu efeito esteja relacionado com a sua capacidade de extrair uma substância lipofílica do plasma aquoso e, assim, reduzir a sua concentração efetiva nos alvos teciduais, um mecanismo designado como "*lipid sink*"*. Todavia, a extensão dessa extração não parece ser adequada para explicar a magnitude do efeito clínico, sugerindo que outros mecanismos pelo menos possam contribuir para a eficácia da recuperação de lipídeo. Por exemplo, foi constatado que a bupivacaína inibe o transporte de ácidos graxos na membrana mitocondrial interna, enquanto o lipídeo pode atuar ao superar essa inibição, servindo para restaurar a energia do miocárdio ou obter benefício por meio da elevação da concentração de cálcio dentro dos miócitos. Embora permaneçam várias questões sem resposta, as evidências são suficientes para justificar a administração de lipídeo nos casos de toxicidade anestésica sistêmica. Seu uso foi promulgado por uma força-tarefa da American Society of Regional Anesthesia, e a administração de lipídeo foi incorporada na revisão mais recente das diretrizes de SCVA para parada cardíaca em situações especiais. É importante assinalar que o propofol não pode ser administrado com essa finalidade, visto que o volume relativamente enorme dessa solução necessário à terapia lipídica forneceria quantidades letais do fármaco.

*N. de R.T. Ainda sem um equivalente em português – seria algo como "escoadouro de lipídeos" ou "pia lipídica" ou "dissipador de lipídeos".

doses e concentrações clinicamente relevantes são incapazes de induzir lesão neurotóxica.

O mecanismo da neurotoxicidade dos anestésicos locais foi muito investigado em cultura de células, axônios isolados e modelos *in vivo*. Esses estudos demonstraram inúmeros efeitos deletérios, inclusive falha da condução, lesão da membrana, extravasamento de enzimas, ruptura do citoesqueleto, acúmulo de cálcio intracelular, interrupção do transporte axonal, colapso do cone de crescimento e apoptose. Ainda não foi esclarecido o papel que esses ou outros fatores podem desempenhar na lesão clínica. Entretanto, é evidente que a lesão não resulta do bloqueio do canal de sódio regulado por voltagem em si, de modo que o efeito clínico e a toxicidade não estão estreitamente ligados.

2. Sintomas neurológicos transitórios (SNT) – Além das complicações neurais muito raras, porém devastadoras, que podem ocorrer com a administração neuroaxial (espinal e epidural) de anestésicos locais, uma síndrome de dor ou disestesia transitória ou ambas foi recentemente associada ao uso da lidocaína para anestesia espinal. Embora esses sintomas não estejam associados a uma perda sensorial, fraqueza motora ou disfunção intestinal ou vesical, a dor pode ser muito intensa, ultrapassando com frequência a intensidade daquela provocada pelo procedimento cirúrgico. Os SNT ocorrem até mesmo com doses modestas de anestésico e foram documentados em até um terço dos pacientes aos quais se administrou lidocaína, com risco aumentado associado a certas posições do paciente durante a cirurgia (p. ex., litotomia) e anestesia ambulatorial. O risco com outros anestésicos varia de modo considerável. Por exemplo, a incidência é apenas um pouco reduzida com o uso de procaína ou mepivacaína, porém parece insignificante com a bupivacaína, prilocaína e cloroprocaína. A etiologia e o significado dos SNT ainda não foram estabelecidos, porém as diferenças entre fatores que afetam os SNT e a toxicidade em animais de laboratório constituem um forte argumento contra um mecanismo comum para mediar esses sintomas e os déficits neurológicos persistentes ou permanentes. Todavia, a elevada incidência de SNT contribuiu sobremaneira para a insatisfação com o uso de lidocaína como anestésico espinal, levando ao abandono quase total dessa técnica (embora continue sendo um anestésico popular e apropriado para todas as outras aplicações, inclusive anestesia epidural). A cloroprocaína, outrora considerada um anestésico mais tóxico, está sendo explorada para anestesia espinal de curta duração como alternativa à lidocaína, um composto usado para bem mais de 50 milhões de procedimentos de anestesia espinal.

■ ANESTÉSICOS LOCAIS COMUMENTE USADOS E SUAS APLICAÇÕES

ARTICAÍNA

Aprovada para uso nos Estados Unidos, em abril de 2000, como anestésico para odontologia, a articaína é singular entre os anestésicos do tipo amino-amida por ter um anel tiofeno, no lugar de um anel de benzeno, bem como um grupo éster adicional sujeito

booksmedicos.org

a metabolismo por esterases plasmáticas (Tabela 26-1). A modificação do anel serve para aumentar a lipofilicidade, melhorando, assim, a penetração nos tecidos, enquanto a inclusão do éster resulta em meia-vida plasmática mais curta (cerca de 20 minutos), conferindo-lhe um melhor índice terapêutico em relação à toxicidade sistêmica. Essas características levaram a uma ampla popularidade da articaína na anestesia dentária, situação na qual, em geral, é considerada mais efetiva e, possivelmente, mais segura do que a lidocaína, o padrão anterior. Em contraposição a esses atributos positivos, existe a preocupação de desenvolvimento de parestesias persistentes, apesar de raras, que podem ser três vezes mais comuns com o uso da articaína. Entretanto, a prilocaína tem sido associada a uma incidência relativa ainda maior (duas vezes a da articaína). É importante assinalar que estes consistem nos únicos dois anestésicos de uso odontológico formulados em soluções a 4%; todos os outros são comercializados em concentrações menores (p. ex., a concentração máxima de lidocaína para anestesia de uso odontológico é de 2%), e já está bem estabelecido que a neurotoxicidade anestésica, em certo grau, depende da concentração. Por conseguinte, é possível que o risco aumentado decorra mais da formulação do que de uma propriedade intrínseca do anestésico. Em um levantamento recente de instituições de ensino de odontologia no Canadá e nos EUA, mais da metade dos que responderam indicaram que a articaína a 4% não é mais usada para bloqueio do nervo mandibular.

BENZOCAÍNA

Conforme assinalado anteriormente, a lipofilicidade pronunciada da benzocaína relegou a sua aplicação à anestesia tópica. Todavia, apesar de um século de uso para essa finalidade, a sua popularidade diminuiu recentemente, devido à preocupação crescente acerca de seu potencial na indução de metemoglobinemia. Os níveis elevados talvez se devam a erros inatos, ou podem ocorrer com exposição a um agente oxidante, sendo este o caso observado na exposição significativa à benzocaína (ou aos nitritos, ver Capítulo 12). Como a metemoglobina não transporta oxigênio, os níveis elevados representam um sério risco, sendo a gravidade obviamente paralela aos níveis sanguíneos observados.

BUPIVACAÍNA

Devido à preocupação quanto à sua cardiotoxicidade, a bupivacaína com frequência é evitada em técnicas que exigem grandes volumes de anestésico concentrado, como bloqueios epidural ou de nervos periféricos realizados para anestesia cirúrgica. Por outro lado, concentrações relativamente baixas (≤ 0,25%) com frequência são usadas com vistas à obtenção de uma anestesia periférica prolongada e analgesia para controle da dor pós-operatória, e o fármaco tem uma popularidade semelhante quando a infiltração do anestésico é usada para controle da dor na incisão cirúrgica. Com frequência, trata-se do agente de escolha para infusões epidurais usadas para controle da dor pós-operatória e analgesia no trabalho de parto. Por fim, a bupivacaína tem uma história comparativa impecável como anestésico espinal, com índice terapêutico favorável no que concerne à neurotoxicidade e pouco ou nenhum risco de SNT. Todavia, a bupivacaína espinal não é bem apropriada para cirurgia ambulatorial, visto que a sua duração de ação relativamente longa pode retardar a recuperação, exigindo maior permanência do paciente antes de receber alta.

CLOROPROCAÍNA

A introdução da cloroprocaína na prática clínica, em 1951, representou uma regressão ao modelo amino-éster anterior. A cloroprocaína conquistou uma aceitação disseminada como agente epidural na anestesia obstétrica, situação na qual a sua rápida hidrólise serve para minimizar o risco de toxicidade sistêmica ou exposição do feto. Os relatos lamentáveis de lesão neurológica associada à administração intratecal incorreta aparente de grandes doses destinadas ao espaço epidural levaram a seu quase abandono. Entretanto, a ocorrência frequente de SNT quando se administra lidocaína como anestésico espinal criou uma lacuna em termos de anestésicos, de modo que a cloroprocaína parece bem apropriada para preencher essa vaga. O início e a duração de ação da cloroprocaína espinal são ainda mais curtos que os da lidocaína, porém apresentam pouco ou nenhum risco de SNT. Embora a cloroprocaína nunca tenha sido isentada no que diz respeito às antigas lesões neurológicas associadas à anestesia epidural, sabe-se atualmente que a administração de altas doses de qualquer anestésico local é capaz de induzir lesão neurotóxica. Na atualidade, uma formulação é comercializada na Europa especificamente para anestesia espinal, e uma solução isenta de conservantes disponível nos Estados Unidos tem considerável uso sem indicação na bula. Entretanto, o uso documentado como anestésico espinal é relativamente limitado, e é necessária uma experiência adicional para estabelecer firmemente a sua segurança. Além do uso emergente como anestésico espinal, a cloroprocaína ainda tem alguma aplicação atual como anestésico epidural, em particular em situações nas quais há um cateter de demora e necessidade de obter uma rápida anestesia cirúrgica, como cesariana em uma parturiente em trabalho de parto com sofrimento fetal.

COCAÍNA

O uso clínico atual da cocaína limita-se, em grande parte, à anestesia tópica para procedimentos otorrinolaringológicos, em que a intensa vasoconstrição produzida pode servir para reduzir o sangramento. Mesmo nesses casos, o seu uso diminuiu a favor de outros anestésicos associados a vasoconstritores, devido a uma preocupação acerca de sua toxicidade sistêmica, bem como à inconveniência da dispensação e da manipulação dessa substância controlada.

ETIDOCAÍNA

Introduzida juntamente com a bupivacaína, a etidocaína teve aplicação limitada, em virtude de suas fracas características de bloqueio. A etidocaína tende a produzir um bloqueio diferencial inverso (p. ex., em comparação com outros anestésicos, como a bupivacaína, a etidocaína produz bloqueio motor excessivo em comparação com o bloqueio sensorial), o que raramente constitui um atributo favorável.

LEVOBUPIVACAÍNA

Conforme discutido, esse enantiômero *S*(–) da bupivacaína é um pouco menos cardiotóxico do que a mistura racêmica. É também menos potente e tende a apresentar duração de ação

booksmedicos.org

mais longa, embora a magnitude desses efeitos seja demasiado pequena para ter qualquer importância clínica substancial. É interessante assinalar que trabalhos recentes com ressuscitação com lipídeos sugerem uma vantagem potencial da levobupivacaína em relação à ropivacaína, visto que a primeira é sequestrada de modo mais efetivo no denominado "*lipid sink*", implicando maior capacidade de reversão dos efeitos tóxicos, caso venham a ocorrer.

LIDOCAÍNA

Além da questão da alta incidência de SNT com a sua administração espinal, a lidocaína tem excelente registro como anestésico de duração intermediária e continua sendo o padrão de referência para a comparação da maioria dos anestésicos.

MEPIVACAÍNA

Apesar de ser estruturalmente semelhante à bupivacaína e à ropivacaína (Tabela 26-1), a mepivacaína exibe propriedades clínicas comparáveis às da lidocaína. Todavia, difere da lidocaína no que diz respeito à vasoatividade, visto que a mepivacaína tende a produzir vasoconstrição, em lugar de vasodilatação. Essa característica provavelmente explica a sua duração um pouco mais longa, tornando-a uma escolha popular para bloqueio periférico grande. A lidocaína manteve o seu domínio sobre a mepivacaína para anestesia epidural, situação na qual a colocação rotineira de cateter anula a importância da maior duração. Mais importante ainda é o fato de a mepivacaína ser lentamente metabolizada pelo feto, tornando-a uma escolha imprópria para anestesia epidural na parturiente. Quando usada para anestesia espinal, a mepivacaína apresenta uma incidência um pouco mais baixa de SNT do que a lidocaína.

PRILOCAÍNA

Entre os anestésicos do tipo amino-amida, a prilocaína é a que apresenta maior depuração, conferindo-lhe um risco reduzido de toxicidade sistêmica. Infelizmente, essa vantagem é um tanto anulada por sua tendência a induzir metemoglobinemia, em consequência do acúmulo de um de seus metabólitos, a ortotoluidina, que é um agente oxidante. Como anestésico espinal, a duração de ação da prilocaína é um pouco mais longa do que a da lidocaína, e os dados limitados disponíveis sugerem que está associada a um baixo risco de SNT. A prilocaína está sendo cada vez mais usada para anestesia espinal na Europa, onde foi comercializada especificamente para essa finalidade. Não existe nenhuma formulação aprovada nos Estados Unidos, nem qualquer formulação que possa ser apropriada para uso na anestesia espinal como indicação não incluída na bula.

ROPIVACAÍNA

A ropivacaína é um enantiômero *S*(–) em uma série homóloga, que inclui a bupivacaína e a mepivacaína, distinguida por sua quiralidade e grupo propila fora do anel piperidina (Tabela 26-1). A reduzida cardiotoxicidade percebida levou a seu uso disseminado para bloqueio periférico de grande volume. A ropivacaína também constitui uma escolha popular para infusão epidural para controle da dor no trabalho de parto e pós-operatória. Embora haja algumas evidências de que a ropivacaína produz um bloqueio diferencial mais favorável do que a bupivacaína, a falta de potência clínica equivalente contribui para a complexidade dessas comparações.

EMLA

O termo eutético é aplicado a misturas nas quais a combinação de elementos apresenta uma temperatura de fusão mais baixa do que cada um dos elementos componentes. A lidocaína e a prilocaína podem ser combinadas para formar uma mistura desse tipo, comercializada como EMLA (***E**utectic **M**ixture of **L**ocal **A**nesthetics*****). Essa formulação, que contém 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína, possibilita a penetração do anestésico na camada ceratinizada da pele, produzindo dormência localizada. É comumente usada em pediatria a fim de se anestesiar a pele antes de uma punção venosa para colocação de cateter intravenoso.

TENDÊNCIAS FUTURAS

Formulações de liberação retardada

A administração de analgesia ou anestesia prolongadas, como no caso de tratamento da dor pós-operatória, tem sido tradicionalmente efetuada com a colocação de um cateter para possibilitar uma administração contínua do anestésico. Mais recentemente, esforços foram envidados com vistas ao desenvolvimento de sistemas de administração capazes de liberar lentamente o anestésico, proporcionando, assim, maior duração sem o inconveniente de um cateter. A administração de liberação retardada tem a vantagem potencial adicional de reduzir o risco de toxicidade sistêmica. O trabalho preliminar de encapsular o anestésico local em microesferas, lipossomas e outras micropartículas forneceu uma prova do conceito, embora ainda seja necessário resolver problemas de desenvolvimento significativos, bem como questões relativas à sua toxicidade tecidual potencial.

Agentes menos tóxicos; agentes mais seletivos

Foi claramente demonstrado que a neurotoxicidade dos anestésicos não resulta do bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem. Por conseguinte, o efeito e a toxicidade tecidual não são mediados por um mecanismo comum, estabelecendo a possibilidade de desenvolver compostos com índices terapêuticos consideravelmente melhores.

Conforme discutido, a identificação e a subclassificação de famílias de canais de sódio neuronais estimularam a pesquisa voltada ao desenvolvimento de bloqueadores mais seletivos dos canais de sódio. A distribuição neuronal variável dessas isoformas e a função singular que alguns desempenham na sinalização da dor sugerem que é possível se obter um bloqueio seletivo desses canais, o que poderá melhorar bastante o índice terapêutico dos moduladores dos canais de sódio.

---

*N. de T. Mistura Eutética de Anestésicos Locais.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados para anestesia local

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AMIDAS				
• Lidocaína	Bloqueio dos canais de sódio	Lentifica e, em seguida, bloqueia a propagação do potencial de ação	Procedimentos de curta duração • tópica (mucosa), intravenosa, infiltração, espinal, epidural, bloqueios periféricos menores e maiores	Parenteral (p. ex., bloqueio periférico, porém varia significativamente de acordo com o local específico) • duração de 1-2 h • 2-4 h com epinefrina • *Toxicidade*: excitação do SNC (bloqueio de grande volume) e neurotoxicidade local
• Bupivacaína	Iguais aos da lidocaína	Iguais aos da lidocaína	Procedimentos de maior duração (porém não usada topicamente ou por via intravenosa)	Parenteral • duração de 3-6 h • *Toxicidade:* excitação do SNC • colapso cardiovascular (bloqueio de grande volume)
• *Prilocaína, mepivacaína: semelhantes à lidocaína (mas também risco de metemoglobinemia com a prilocaína)*				
• *Articaína: anestésico dentário popular*				
• *Ropivacaína, levobupivacaína: semelhantes à bupivacaína*				
ÉSTERES				
• Cloroprocaína	Igual à da lidocaína	Iguais aos da lidocaína	Procedimentos de duração muito curta (em geral, não é usada topicamente ou por via intravenosa)	Parenteral • duração de 30-60 min • 60-90 min com epinefrina • *Toxicidade*: igual à da lidocaína
• Cocaína	Igual ao anterior • além disso, apresenta efeitos simpatomiméticos	Iguais aos da lidocaína	Procedimentos que exigem alta atividade de superfície e vasoconstrição	Tópica ou parenteral • duração de 1-2 h • *Toxicidade:* excitação do SNC, convulsões, arritmias cardíacas, hipertensão, acidente vascular encefálico
• *Procaína: semelhante à cloroprocaína (mas não usada para anestesia epidural)*				
• *Tetracaína: usada principalmente para anestesia espinal; duração de 2-3 h*				
• *Benzocaína: usada exclusivamente para anestesia tópica*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO	NOME GENÉRICO
Articaína	Lidocaína e hidrocortisona (adesivo)
Benzocaína (tópica)	Mepivacaína
Bupivacaína	Mistura de lidocaína e bupivacaína
Cloroprocaína	Mistura eutética de lidocaína e prilocaína (tópica)
Cocaína (tópica)	Pramoxina (tópica)
Dibucaína (tópica)	Prilocaína
Diclonina (tópica, pastilhas)	Procaína
Emulsão lipídica intravenosa para superdosagem	Proparacaína (uso oftálmico)
Levobupivacaína	Ropivacaína
Lidocaína	Tetracaína

REFERÊNCIAS

Adverse Reactions with Bupivacaine. FDA Drug Bull 1983;13:23.

Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979;51:285.

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity. 2012. http://www.asra.com/ checklist-for-local-anesthetic-toxicity-treatment-1-18-12.pdf.

Andavan GS, Lemmens-Gruber R: Voltage-gated sodium channels: Mutations, channelopathies and targets. Curr Med Chem 2011;18:377.

Auroy Y et al: Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. Anesthesiology 1997;87:479.

Butterworth JF 4th, Strichartz GR: Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. Anesthesiology 1990;72:711.

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage--gated sodium channels. Pharmacol Rev 2005;57:397.

Cave G, Harvey M: Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: A systematic review. Acad Emerg Med 2009;16:815.

de Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. Anesth Analg 1982;61:3.

Di Gregorio G et al: Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: A review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med 2010;35:181.

Drasner K: Chloroprocaine spinal anesthesia: Back to the future? Anesth Analg 2005;100:549.

Drasner K: Lidocaine spinal anesthesia: A vanishing therapeutic index? Anesthesiology 1997;87:469.

booksmedicos.org

Drasner K: Local anesthetic neurotoxicity: Clinical injury and strategies that may minimize risk. Reg Anesth Pain Med 2002;27:576.
Drasner K: Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. Reg Anesth Pain Med 2010;35:162.
Drasner K et al: Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. Anesthesiology 1992;77:582.
Drasner K et al: Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. Anesthesiology 1994;80:847.
Freedman JM et al: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: An epidemiologic study of 1,863 patients. Anesthesiology 1998;89:633.
Goldblum E, Atchabahian A: The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2013;57:545.
Groban L: Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. Reg Anesth Pain Med 2003;28:3.
Hampl KF et al: Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. Anesth Analg 1995;81:1148.
Hille B: Local anesthetics: Hydrophyilic and hydrophobic pathways for the drugreceptor interaction. J Gen Physiol 1977;69:497.
Holmdahl MH: Xylocain (lidocaine, lignocaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1998;113:8.
Kouri ME, Kopacz DJ: Spinal 2-chloroprocaine: A comparison with lidocaine in volunteers. Anesth Analg 2004;98(1):75.
Kuo I, Akpa BS: Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: A physiologically based pharmacokinetic model study. Anesthesiology 2013;118:1350.
Mattison JB: Cocaine poisoning. Med Surg Rep 1891;115:645.
Neal JM et al: ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010;35:152.
Pollock JE: Transient neurologic symptoms: Etiology, risk factors, and management. Reg Anesth Pain Med 2002;27:581.
Pollock JE et al: Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. Anesthesiology 1996; 84:1361.
Priest BT: Future potential and status of selective sodium channel blockers for the treatment of pain. Curr Opin Drug Discov Devel 2009;12:682.
Rigler ML et al: Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. Anesth Analg 1991;72:275.
Rose JS, Neal JM, Kopacz DJ: Extended-duration analgesia: Update on microspheres and liposomes. Reg Anesth Pain Med 2005;30:275.
Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. Curr Top Med Chem 2001;1:175.
Sakura S et al: Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. Anesth Analg 1995;81:338.
Schneider M et al: Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. Anesth Analg 1993;76:1154.
Sirianni AJ et al: Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med 2008;51:412.
Taniguchi M, Bollen AW, Drasner K: Sodium bisulfite: Scapegoat for chloroprocaine neurotoxicity? Anesthesiology 2004;100:85.
Tremont-Lukats IW et al: Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2005;101:1738.
Weinberg GL: Lipid resuscitation: More than a sink. Crit Care Med 2012;40:2521.
Weinberg GL et al: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology 1998;88:1071.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Se for selecionada uma técnica de anestesia espinal, a bupivacaína é uma excelente escolha. A bupivacaína tem ação adequadamente longa e um registro irrepreensível no que concerne à lesão neurotóxica e a sintomas neurológicos transitórios, que são as complicações de maior preocupação na técnica de anestesia espinal. Embora a bupivacaína tenha maior potencial de cardiotoxicidade, isso não constitui um problema quando o fármaco é usado para anestesia espinal, devido às doses muito pequenas necessárias à administração intratecal. Se fosse escolhida uma técnica epidural para o procedimento cirúrgico, seria necessário considerar o potencial de toxicidade sistêmica, tornando a lidocaína ou a mepivacaína (em geral com epinefrina) preferíveis à bupivacaína (ou até mesmo à ropivacaína ou à levobupivacaína), em virtude dos índices terapêuticos mais satisfatórios no que tange à cardiotoxicidade. Entretanto, isso não se aplica à administração epidural para controle da dor pós-operatória, que envolve a administração de um anestésico mais diluído em uma velocidade mais lenta. Os agentes mais comuns usados com essa indicação são a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

27

Relaxantes do músculo esquelético

Marieke Kruidering-Hall, PhD, e Lundy Campbell, MD*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 30 anos é levada às pressas ao serviço de emergência de um centro de traumatologia após sofrer um acidente de veículo motorizado. Apesar da dor intensa, ela está consciente, alerta e é capaz de relatar brevemente o que ocorreu. A paciente conta que estava dirigindo com cinto de segurança e não havia passageiros no carro. A história clínica pregressa é significativa apenas por asma, razão pela qual já foi intubada uma vez, não tem alergia a nenhuma medicação. Há múltiplas lacerações no rosto e nos membros e uma grande fratura exposta do fêmur direito. O cirurgião ortopedista marca imediatamente uma cirurgia para reparo de fratura do fêmur, ao passo que o cirurgião plástico quer suturar ao mesmo tempo as lacerações faciais. Você decide intubar a paciente para o procedimento. Que relaxante muscular deve escolher? Você escolheria o mesmo agente se ela tivesse sofrido uma queimadura corporal total de 30% em um incêndio por ocasião do acidente? Qual seria o agente selecionado se a história clínica pregressa incluísse uma hemiparesia do lado direito de 10 anos de duração?

Os fármacos que afetam a função do músculo esquelético são divididos em dois grupos terapêuticos diferentes: aqueles utilizados durante procedimentos cirúrgicos e na unidade de terapia intensiva (UTI) para produzir paralisia muscular (i.e., **bloqueadores neuromusculares**) e aqueles usados para reduzir a espasticidade em uma variedade de condições dolorosas (i.e., **espasmolíticos**). Os fármacos bloqueadores neuromusculares interferem na transmissão da placa motora neuromuscular e carecem de atividade no sistema nervoso central (SNC). Esses compostos são usados principalmente como adjuvantes durante a anestesia geral para otimizar as condições cirúrgicas e facilitar a intubação endotraqueal, de modo a garantir uma ventilação adequada. Os fármacos que pertencem ao grupo dos espasmolíticos têm sido tradicionalmente denominados relaxantes musculares de "ação central" e são utilizados sobretudo no tratamento da dor lombar crônica e em condições fibromiálgicas dolorosas. O dantroleno, um agente espasmolítico que não tem nenhum efeito central significativo, usado primariamente no tratamento de uma rara complicação associada a anestésico, a hipertermia maligna, também é discutido neste capítulo.

*Os autores agradecem a Paul F. White, PhD, MD, e Bertram G. Katzung, MD, PhD, pelas contribuições em edições anteriores deste capítulo.

FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

História

Durante o século XVI, os exploradores europeus constataram que os nativos da Bacia Amazônica na América do Sul utilizavam o curare, um veneno nas flechas que produzia paralisia dos músculos esqueléticos, para matar animais. O composto ativo, a *d*-tubocurarina, e seus derivados sintéticos modernos tiveram uma importante influência na prática da anestesia e cirurgia, além de demonstrarem utilidade na compreensão dos mecanismos básicos envolvidos na transmissão neuromuscular.

Função neuromuscular normal

O mecanismo de transmissão neuromuscular na placa motora assemelha-se ao descrito para os nervos colinérgicos pré-ganglionares no Capítulo 6. A chegada de um potencial de ação no terminal nervoso motor causa um influxo de cálcio e a liberação do neurotransmissor acetilcolina. Em seguida, a acetilcolina difunde-se através da fenda sináptica para ativar os receptores nicotínicos localizados na placa motora, presentes em uma densidade de 10.000/μm^2. Conforme assinalado no Capítulo 7, o receptor N_M no adulto é composto por cinco peptídeos: dois peptídeos α, um peptídeo β, um peptídeo γ e um peptídeo δ

booksmedicos.org

(Figura 27-1). A ligação de duas moléculas de acetilcolina a receptores nas subunidades α-β e δ-α determina a abertura do canal. O movimento subsequente de sódio e de potássio através do canal está associado a uma despolarização graduada da membrana da placa motora (ver Figura 7-4, painel B). Essa mudança de voltagem é denominada potencial da placa motora. A magnitude do potencial da placa motora está diretamente relacionada com a quantidade de acetilcolina liberada. Se o potencial for pequeno, a permeabilidade e o potencial da placa motora normalizam-se, sem a propagação de um impulso da região da placa motora para o restante da membrana muscular. Entretanto, se o potencial da placa motora for grande, a membrana muscular adjacente é despolarizada, e ocorre propagação de um potencial de ação ao longo de toda a fibra muscular. A seguir, a contração muscular é desencadeada pelo acoplamento de excitação-contração. A acetilcolina liberada é rapidamente removida da região da placa motora por difusão e destruição enzimática pela enzima local, a acetilcolinesterase.

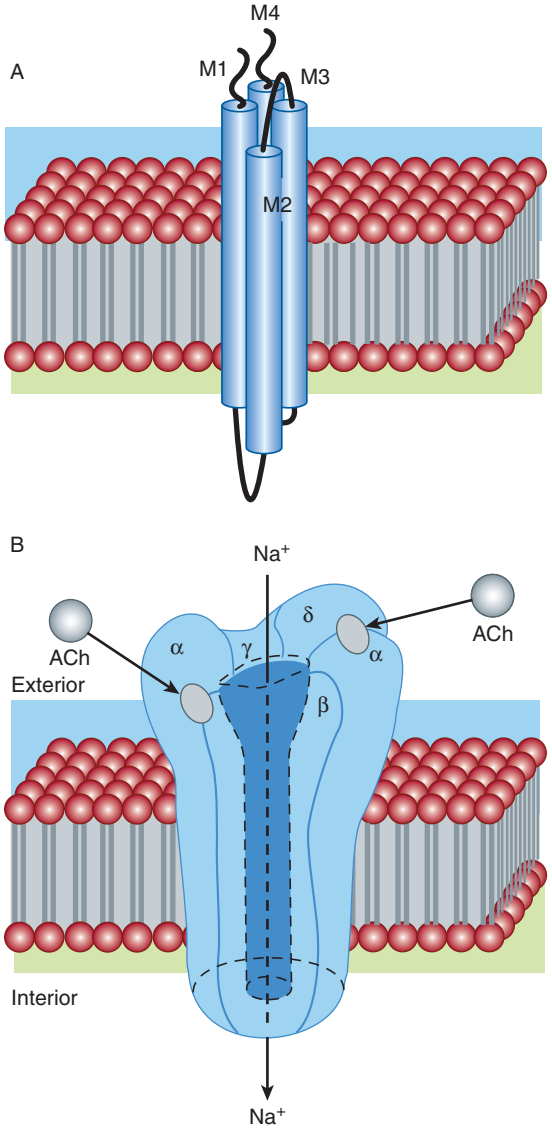


FIGURA 27-1 O receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) do adulto é uma proteína intrínseca de membrana com cinco subunidades distintas (α_2 β δ γ). **A.** Desenho de uma das cinco subunidades do AChR na superfície da placa motora de um músculo de mamífero adulto. Cada subunidade contém quatro domínios helicoidais, designados por M1 a M4. Os domínios M2 revestem o poro do canal. **B.** Desenho do nAChR completo. As extremidades terminais N de duas subunidades cooperam para formar duas bolsas de ligação distintas para a acetilcolina (ACh). Essas bolsas ocorrem nas interfaces das subunidades α-β e δ-α. A ligação de uma molécula de ACh aumenta a afinidade do receptor pela segunda molécula, seguida de múltiplas etapas intermediárias que levam à abertura do canal. Essas etapas são objeto de intensa pesquisa.

Pelo menos dois tipos adicionais de receptores de acetilcolina são encontrados no aparelho neuromuscular. Um deles localiza-se no terminal axônico motor pré-sináptico, e a ativação desses receptores mobiliza uma quantidade adicional de transmissor para liberação subsequente por meio da mobilização de um maior número de vesículas de acetilcolina para a membrana sináptica. O segundo tipo de receptor é encontrado nas células extrajuncionais e normalmente não está envolvido na transmissão neuromuscular. Todavia, em certas condições (p. ex., imobilização prolongada, queimaduras térmicas), esses receptores podem proliferar o suficiente a ponto de afetar a transmissão neuromuscular subsequente. Essa proliferação de receptores de acetilcolina extrajuncionais, que é descrita adiante, pode ser clinicamente relevante quando se utilizam agentes relaxantes da musculatura esquelética despolarizantes e não despolarizantes.

Podem ocorrer relaxamento e paralisia do músculo esquelético, devido à interrupção da função em vários locais ao longo da via que se estende do SNC até os nervos somáticos mielinizados, terminais nervosos motores não mielinizados, receptores nicotínicos de acetilcolina, placa motora, membrana muscular e o próprio aparelho contrátil muscular intracelular.

O bloqueio da função da placa motora pode ser obtido por meio de dois mecanismos básicos. Primeiro, o bloqueio farmacológico do agonista fisiológico acetilcolina é característico dos agentes bloqueadores neuromusculares antagonistas (p. ex., fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes). Esses fármacos impedem o acesso do transmissor a seu receptor e, portanto, a despolarização. O protótipo desse subgrupo não despolarizante é a ***d*-tubocurarina.** O segundo tipo de bloqueio pode ser produzido por um excesso de um agonista despolarizante, como a acetilcolina. Esse efeito aparentemente paradoxal da acetilcolina também é observado no receptor nicotínico ganglionar de acetilcolina. O protótipo dos fármacos bloqueadores despolarizantes é o **suxametônio***. Um bloqueio despolarizante semelhante pode ser produzido pela própria acetilcolina, quando são alcançadas concentrações locais elevadas na fenda sináptica (p. ex., na intoxicação por inibidores da colinesterase), e pela nicotina e por outros agonistas nicotínicos. Entretanto, o bloqueio neuromuscular produzido por fármacos despolarizantes distintos do suxametônio não pode ser controlado precisamente e carece de valor clínico.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Química

Todos os agentes bloqueadores neuromusculares disponíveis exibem semelhança estrutural com a acetilcolina. Por exemplo,

*N. de R.T. Conhecido nos Estados Unidos como succinilcolina.

booksmedicos.org

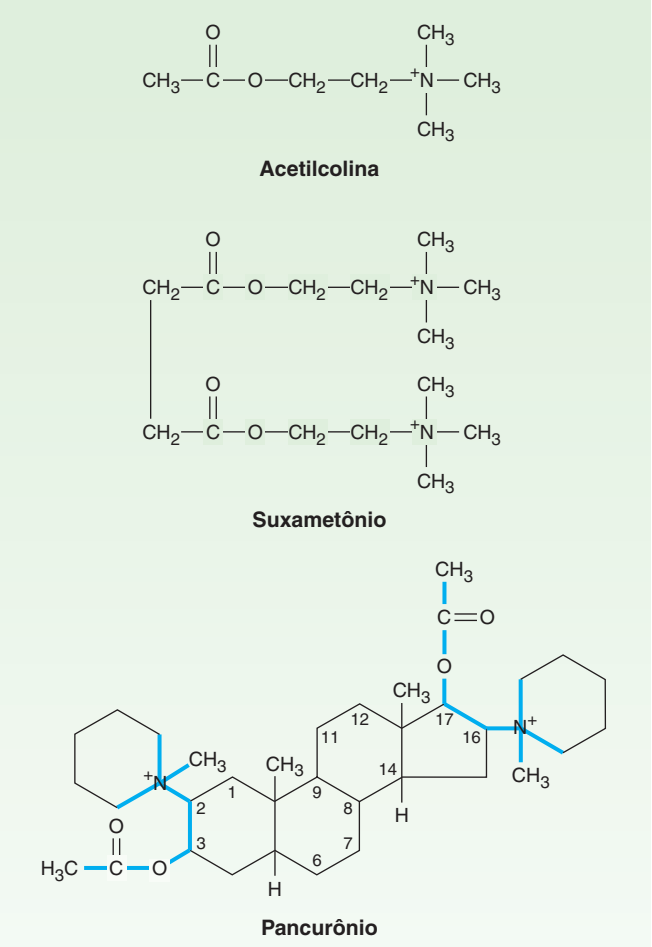


FIGURA 27-2 Relação estrutural do suxametônio, um agente despolarizante, e do pancurônio, um agente não despolarizante, com a acetilcolina, o transmissor neuromuscular. O suxametônio, originalmente denominado diacetilcolina, consiste em duas moléculas de acetilcolina ligadas pelos grupos de metil acetato. O pancurônio é considerado como dois fragmentos semelhantes à acetilcolina (indicados em cor) orientados em um núcleo esteroide.

o suxametônio consiste em duas moléculas de acetilcolina ligadas por suas extremidades (Figura 27-2). Em contraste com a estrutura linear simples do suxametônio e de outros fármacos despolarizantes, os agentes não despolarizantes (p. ex., pancurônio) ocultam a estrutura de "dupla-acetilcolina" em um de dois tipos de sistemas volumosos em anéis semirrígidos (Figura 27-2). As Figuras 27-3 e 27-4 fornecem exemplos das duas principais famílias de fármacos bloqueadores não despolarizantes – os derivados da isoquinolina e de esteroides. Outra característica comum a todos os bloqueadores neuromusculares atualmente usados consiste na presença de um ou dois nitrogênios quaternários, tornando-os pouco lipossolúveis e limitando a sua entrada no SNC.

Farmacocinética dos fármacos bloqueadores neuromusculares

Todos os fármacos bloqueadores neuromusculares são compostos muito polares e inativos por via oral; precisam ser administrados por via parenteral.

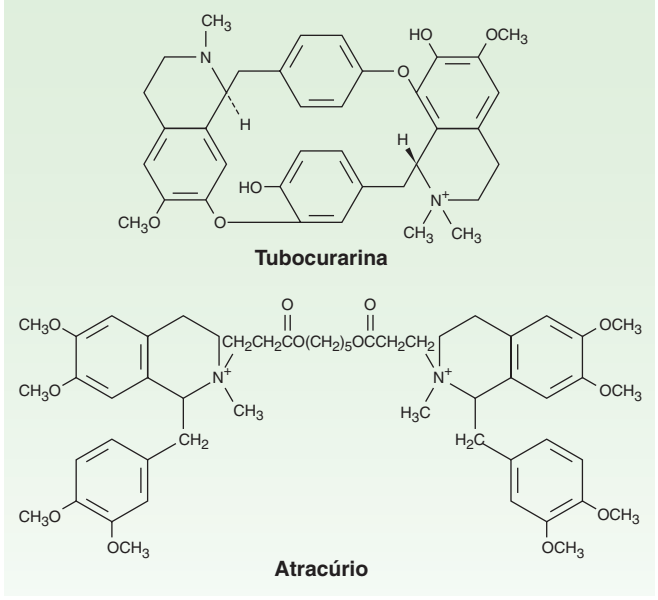


FIGURA 27-3 Estruturas de dois fármacos bloqueadores neuromusculares derivados da isoquinolina. Esses agentes são relaxantes musculares não despolarizantes.

A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

A taxa de desaparecimento de um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante do sangue caracteriza-se por uma rápida fase inicial de distribuição seguida de uma fase de eliminação mais lenta. Os fármacos bloqueadores neuromusculares são bastante ionizados, não atravessam facilmente as membranas celulares e não estão ligados com força aos tecidos periféricos. Por conseguinte, seu volume de distribuição (80 a 140 mL/kg) é apenas um pouco maior do que o volume sanguíneo.

A duração do bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes não despolarizantes está correlacionada com a meia-vida de eliminação. Os fármacos excretados pelos rins normalmente apresentam meias-vidas mais longas, resultando em maior duração (> 35 minutos). Os fármacos eliminados pelo fígado tendem a apresentar meias-vidas e ação mais curtas (Tabela 27-1). Todos os relaxantes musculares esteroides são metabolizados a seus produtos 3-hidroxi, 17-hidroxi ou 3,17-di-hidroxi no fígado. Em geral, os metabólitos 3-hidroxi apresentam 40 a 80% da potência do fármaco original. Em circunstâncias normais, os metabólitos não são formados em quantidades suficientes para produzir um grau significativo de bloqueio neuromuscular durante ou após a anestesia. Todavia, se o composto original for administrado durante vários dias no contexto da UTI, pode haver acúmulo do metabólito 3-hidroxi, causando paralisia prolongada, em virtude de sua meia-vida mais longa do que a do composto original. Os metabólitos remanescentes apresentam propriedades bloqueadoras neuromusculares mínimas.

Os relaxantes musculares esteroides de ação intermediária (p. ex., **vecurônio** e **rocurônio**) tendem a depender mais da excreção biliar ou do metabolismo hepático para a sua eliminação. Esses relaxantes musculares são mais comumente utilizados em clínica do que os fármacos à base de esteroides de ação longa (p. ex., **pancurônio**). A duração de ação desses relaxantes pode estar significativamente prolongada em pacientes com comprometimento da função hepática.

booksmedicos.org

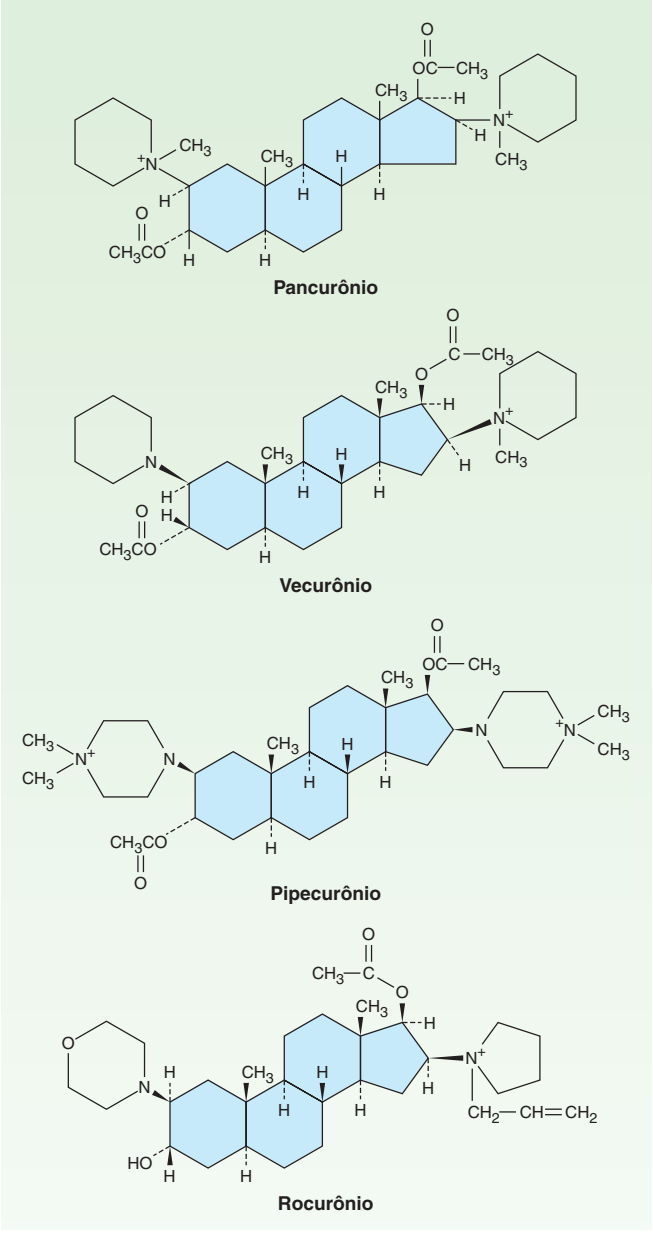


FIGURA 27-4 Estruturas de fármacos bloqueadores neuromusculares esteroides (núcleo esteroide em cor). Todos esses agentes são relaxantes musculares não despolarizantes.

O **atracúrio** (Figura 27-3) é um relaxante muscular não despolarizante da isoquinolina de ação intermediária que não é mais amplamente usado na clínica. Além de seu metabolismo hepático, o atracúrio é inativado por uma forma de degradação espontânea, conhecida como eliminação de Hofmann. Os principais produtos de degradação são a laudanosina e um ácido quaternário relacionado, ambos sem qualquer propriedade bloqueadora neuromuscular. A laudanosina é lentamente metabolizada pelo fígado e apresenta uma meia-vida de eliminação mais longa (p. ex., 150 minutos). Atravessa com facilidade a barreira hematencefálica e, em concentrações sanguíneas elevadas, pode causar convulsões e aumento na necessidade de anestésico volátil. Durante a anestesia cirúrgica, os níveis sanguíneos de laudanosina normalmente variam de 0,2 a 1 mcg/mL; entretanto, com infusões prolongadas de atracúrio na UTI, os níveis sanguíneos de laudanosina podem ultrapassar 5 mcg/mL.

O atracúrio tem vários estereoisômeros, e o potente isômero **cisatracúrio** tornou-se hoje um dos relaxantes musculares mais comumente usados na prática clínica. Embora se assemelhe ao atracúrio, o cisatracúrio depende menos da inativação hepática, produz menos laudanosina e tem menos tendência a liberar histamina. Dentro de uma perspectiva clínica, o cisatracúrio apresenta todas as vantagens do atracúrio, com menos efeitos colaterais. Por conseguinte, o cisatracúrio substituiu, em grande parte, o atracúrio na prática clínica.

O **gantacúrio** representa uma nova classe de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, denominados cloroformatos ônio misto assimétricos. O fármaco é degradado não enzimaticamente por adução do aminoácido cisteína e hidrólise da ligação éster. Atualmente, o gantacúrio encontra-se em ensaios clínicos de fase 3 e ainda não está amplamente disponível para uso clínico. Dados pré-clínicos e clínicos indicam que o gantacúrio tem rápido início de efeitos e duração de ação previsível (muito curta, semelhante à do suxametônio), que pode ser revertida com neostigmina ou com mais rapidez (dentro de 1 a 2 minutos) pela administração de L-cisteína. Em doses acima de três vezes a ED_{95}, foi constatada a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares (p. ex., hipotensão), provavelmente devido à liberação de histamina. Não foi relatada a ocorrência de broncospasmo ou de vasoconstrição pulmonar no uso de doses mais altas.

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

A duração de ação extremamente curta do suxametônio (5 a 10 minutos) deve-se à sua rápida hidrólise pela butirilcolinesterase e pseudocolinesterase no fígado e no plasma, respectivamente. O metabolismo pela colinesterase plasmática constitui a via predominante de eliminação do suxametônio. O principal metabólito do suxametônio, a succinilmonocolina, é rapidamente degradado a ácido succínico e colina. Como a colinesterase plasmática tem uma enorme capacidade de hidrolisar o suxametônio, apenas uma pequena porcentagem da dose intravenosa original alcança a junção neuromuscular. Além disso, como existe pouca ou nenhuma colinesterase plasmática na placa motora, o bloqueio induzido pelo suxametônio termina com a sua difusão da placa motora para o líquido extracelular. Por conseguinte, os níveis plasmáticos circulantes de colinesterase influenciam a duração de ação do suxametônio ao determinar a quantidade do fármaco que alcança a placa motora.

O bloqueio neuromuscular produzido pelo suxametônio pode ser prolongado em pacientes com uma variante genética anormal da colinesterase plasmática. O ***número de dibucaína*** é uma medida da capacidade do indivíduo de metabolizar o suxametônio e pode ser utilizado para identificar pacientes de alto risco. Nas condições padronizadas do teste, a dibucaína inibe em 80% a enzima normal e em apenas 20% a enzima anormal. Foram identificadas muitas variantes genéticas da colinesterase plasmática, embora as variantes relacionadas com a dibucaína sejam as mais importantes. Tendo em vista a raridade dessas variantes genéticas, o teste da colinesterase plasmática não constitui um procedimento clínico de rotina, mas pode estar indicado para pacientes com história familiar de deficiência da colinesterase plasmática. Outra estratégia razoável consiste em evitar o uso do suxametônio quando exequível em pacientes com possível história familiar de deficiência de colinesterase plasmática.

booksmedicos.org

TABELA 27-1 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos bloqueadores neuromusculares

Fármaco	Eliminação	Depuração (mL/kg/min)	Tempo aproximado de ação (minutos)	Potência aproximada em relação à tubocurarina
Derivados da isoquinolina				
Atracúrio	Espontânea[1]	6,6	20-35	1,5
Cisatracúrio	Principalmente espontânea	5-6	25-44	1,5
Tubocurarina	Rim (40%)	2,3-2,4	> 50	1
Derivados de esteroides				
Pancurônio	Rim (80%)	1,7-1,8	> 35	6
Rocurônio	Fígado (75-90%) e rim	2,9	20-35	0,8
Vecurônio	Fígado (75-90%) e rim	3-5,3	20-35	6
Agente despolarizante				
Suxametônio	ChE plasmática[2] (100%)	> 100	< 8	0,4

[1]Hidrólise não enzimática e enzimática das ligações éster.

[2]Butirilcolinesterase (pseudocolinesterase).

Mecanismo de ação

As interações de fármacos com o receptor de acetilcolina-canal da placa motora foram descritas em nível molecular. A Figura 27-5 ilustra vários modos de ação dos fármacos sobre o receptor.

A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

Todos os fármacos bloqueadores neuromusculares de uso atual nos Estados Unidos, à exceção do suxametônio, são classificados como agentes não despolarizantes. Embora o seu uso clínico não seja mais disseminado, a ***d*-tubocurarina** é considerada o protótipo dos bloqueadores neuromusculares. Quando administrados em pequenas doses, os relaxantes musculares não despolarizantes atuam predominantemente no sítio receptor nicotínico, competindo com a acetilcolina. Os relaxantes não despolarizantes menos potentes (p. ex., rocurônio) são os que apresentam início mais rápido e ação mais curta. Em doses mais altas, os fármacos não despolarizantes podem entrar no poro do canal iônico (Figura 27-1), produzindo um bloqueio motor mais intenso. Essa ação enfraquece ainda mais a transmissão neuromuscular e diminui a capacidade dos inibidores da acetilcolinesterase (p. ex., neostigmina, edrofônio, piridostigmina) de antagonizar o efeito dos relaxantes musculares não despolarizantes.

Os relaxantes não despolarizantes também podem bloquear os canais de sódio pré-juncionais. Em consequência dessa ação, os relaxantes musculares interferem na mobilização da acetilcolina na terminação nervosa, e causam desaparecimento gradual das contrações nervosas evocadas (Figura 27-6 e descrição adiante). Uma consequência da natureza superável do bloqueio pós-sináptico produzido pelos relaxantes musculares não despolarizantes é o fato de que a estimulação tetânica (rápida aplicação de estímulos elétricos a um nervo periférico) libera grandes quantidades de acetilcolina, seguida de facilitação pós-tetânica transitória da força de contração (p. ex., alívio do bloqueio). Uma importante consequência clínica desse princípio consiste na remoção do bloqueio residual por inibidores da colinesterase. As características de um bloqueio neuromuscular não despolarizante estão resumidas na Tabela 27-2 e na Figura 27-6.

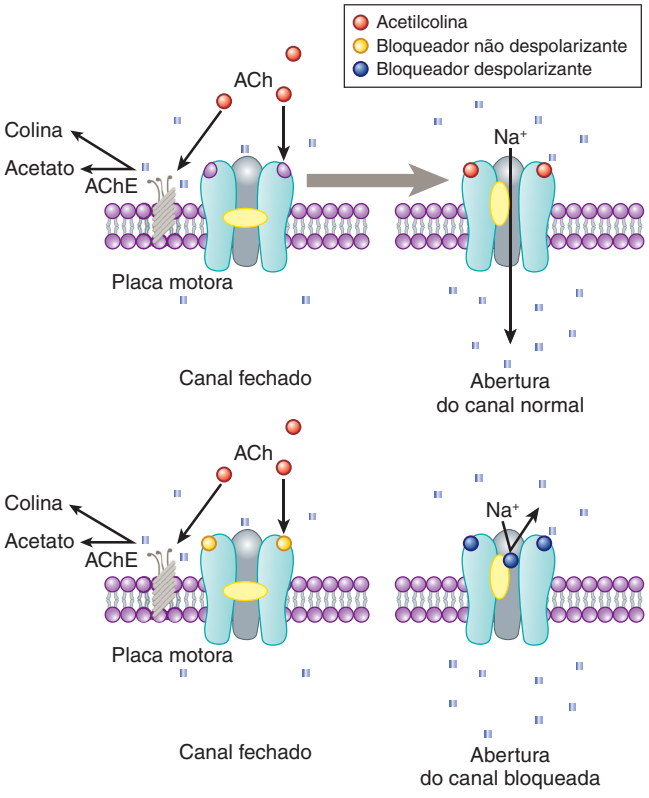


FIGURA 27-5 Diagrama esquemático das interações dos fármacos com o receptor de acetilcolina no canal da placa motora (as estruturas são puramente simbólicas). **Parte superior:** a ação do agonista normal, a acetilcolina (em vermelho), na abertura do canal. **Parte inferior, à esquerda:** o diagrama mostra um bloqueador não despolarizante, como o rocurônio, impedindo a abertura do canal quando se liga ao receptor. **Parte inferior, à direita:** um bloqueador despolarizante, por exemplo, o suxametônio (em azul), ocupando o receptor e bloqueando o canal. O fechamento normal da comporta do canal é impedido, e o bloqueador pode deslocar-se rapidamente para dentro e para fora do poro. Os bloqueadores despolarizantes podem dessensibilizar a placa motora ao ocuparem o receptor e ao causarem despolarização persistente. Pode ocorrer um efeito adicional dos fármacos na placa motora por meio de alterações do ambiente lipídico que circunda o canal (não mostrado). Os anestésicos gerais e os álcoois podem comprometer a transmissão neuromuscular por esse mecanismo.

booksmedicos.org

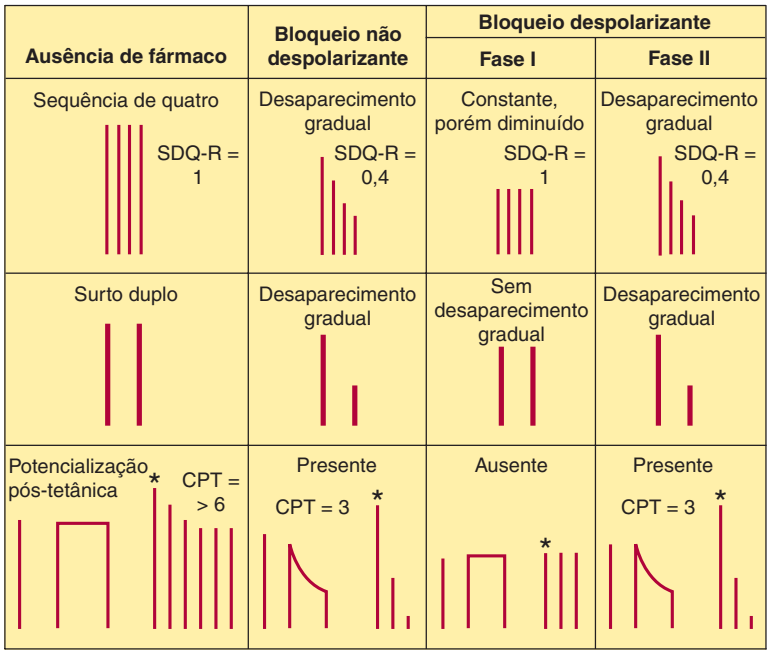


FIGURA 27-6 Respostas de contração muscular a diferentes padrões de estimulação nervosa utilizados na monitoração do relaxamento do músculo esquelético. São mostradas as alterações produzidas por um bloqueador não despolarizante e pelo bloqueio despolarizante e dessensibilizante do suxametônio. No padrão de sequência de quatro (SDQ), são aplicados quatro estímulos em 2 Hz. A razão SDQ (SDQ-R) é calculada a partir da força da quarta contração dividida pela força da primeira. No padrão de surto duplo, são aplicados três estímulos em 50 Hz, seguidos de um período de repouso de 700 ms, com repetição do processo. No padrão de potencialização pós-tetânica, aplica-se uma estimulação de 50 Hz de vários segundos, seguida de repouso de vários segundos e, em seguida, de estímulos isolados em uma taxa lenta (p. ex., 0,5 Hz). O número de contrações pós-tetânicas detectáveis é a contagem pós-tetânica (CPT). *, primeira contração pós-tetânica.

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

1. Bloqueio de fase I (despolarizante) – O suxametônio é o único fármaco bloqueador despolarizante clinicamente útil. Seus efeitos neuromusculares são iguais aos da acetilcolina, exceto pelo fato do suxametônio produzir um efeito mais longo na junção mioneural. O suxametônio reage com o receptor nicotínico para abrir o canal e causar despolarização da placa motora, que, por sua vez, se propaga para as membranas adjacentes, causando contrações de unidades motoras musculares. Os dados obtidos de registros de canais individuais indicam que os bloqueadores despolarizantes podem penetrar no canal, produzindo uma "oscilação" prolongada da condutância iônica (Figura 27-7). Como o suxametônio não é metabolizado efetivamente na sinapse, as membranas despolarizadas permanecem despolarizadas e não responsivas a impulsos subsequentes (p. ex., em um estado de bloqueio despolarizante). Além disso, como o acoplamento excitação-contração exige a repolarização (recarregamento [*repriming*]) da placa motora e descargas repetidas para se manter a tensão muscular, ocorre paralisia

TABELA 27-2 Comparação de um relaxante muscular não despolarizante típico (rocurônio) com um relaxante muscular despolarizante (suxametônio)

		Suxametônio	
	Rocurônio	**Fase I**	**Fase II**
Administração de tubocurarina	Aditiva	Antagonista	Aumentada[1]
Administração de suxametônio	Antagonista	Aditiva	Aumentada[1]
Efeito da neostigmina	Antagonista	Aumentada[1]	Antagonista
Efeito excitatório inicial sobre o músculo esquelético	Nenhum	Fasciculações	Nenhum
Resposta a um estímulo tetânico	Não duradoura (desaparecimento gradual)	Duradoura[2] (sem desaparecimento gradual)	Não duradoura (desaparecimento gradual)
Facilitação pós-tetânica	Sim	Não	Sim
Taxa de recuperação	30-60 min[3]	4-8 min	> 20 min[3]

[1]Não se sabe se essa interação é aditiva ou sinérgica (superaditiva).
[2]A amplitude encontra-se diminuída, porém a resposta é duradoura.
[3]A taxa depende da dose e do bloqueio neuromuscular completo.

booksmedicos.org

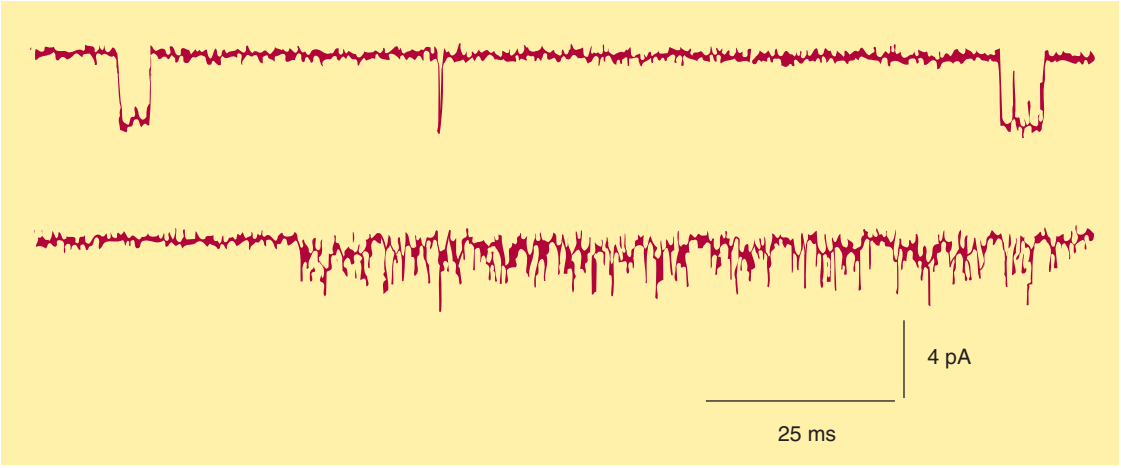


FIGURA 27-7 Ação do suxametônio sobre correntes do receptor da placa motora de um único canal no músculo de rã. As correntes através de um único canal de AChR foram registradas utilizando a técnica de fixação de placas. O traçado superior foi registrado na presença de uma baixa concentração de suxametônio; as deflexões inferiores representam as aberturas do canal e a passagem de corrente internamente dirigida (despolarizante). O traçado inferior foi registrado na presença de uma concentração muito mais alta de suxametônio e mostra a "oscilação" prolongada do canal, à medida que ele se abre e fecha repetidamente ou é "ligado" pelo fármaco. (Reproduzida, com autorização, de Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D: The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol [Lond] 1990;428:155.)

flácida. Diferentemente dos fármacos não despolarizantes, esse denominado bloqueio de fase I (despolarizante) é aumentado, e não revertido, por inibidores da colinesterase.

As características do bloqueio neuromuscular despolarizante estão resumidas na Tabela 27-2 e na Figura 27-6.

2. Bloqueio de fase II (dessensibilizante) – Com exposição prolongada ao suxametônio, a despolarização inicial da placa motora diminui e a membrana torna-se repolarizada. A despeito dessa repolarização, a membrana não pode ser novamente despolarizada com facilidade, visto que está *dessensibilizada*. O mecanismo envolvido nessa fase de dessensibilização não está bem esclarecido, porém algumas evidências indicam que o bloqueio do canal pode tornar-se mais importante do que a ação agonista no receptor durante a fase II da ação bloqueadora neuromuscular do suxametônio. Independentemente do mecanismo envolvido, os canais comportam-se como se estivessem em um estado de fechamento prolongado (Figura 27-6). Depois, na fase II, as características do bloqueio são quase idênticas àquelas de um bloqueio não despolarizante (p. ex., resposta de contração não duradoura a um estímulo tetânico) (Figura 27-6), com possível reversão por inibidores da acetilcolinesterase.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Paralisia do músculo esquelético

Antes da introdução dos fármacos bloqueadores neuromusculares, o relaxamento profundo do músculo esquelético para operações intracavitárias só podia ser obtido pela produção de níveis de anestesia volátil (inalatórios) profundos o suficiente para provocar efeitos depressores sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. O uso adjuvante de fármacos bloqueadores neuromusculares tornou possível a obtenção de um relaxamento muscular adequado para todos os tipos de procedimentos cirúrgicos, sem os efeitos depressores cardiorrespiratórios produzidos pela anestesia profunda.

Avaliação da transmissão neuromuscular

O monitoramento do efeito dos relaxantes musculares durante a cirurgia (e durante a recuperação após a administração de inibidores da colinesterase) envolve o uso de um dispositivo que produz estimulação elétrica transdérmica de um dos nervos periféricos para a mão ou para os músculos faciais, com registro das contrações produzidas (p. ex., respostas de contração). As respostas motoras a diferentes padrões de estimulação dos nervos periféricos podem ser registradas no centro cirúrgico durante o procedimento (Figura 27-6). A abordagem padrão para o monitoramento dos efeitos clínicos dos relaxantes musculares durante a cirurgia utiliza a estimulação de nervos periféricos para desencadear respostas motoras, que são visualmente observadas pelo anestesiologista. Os três padrões usados com mais frequência são os seguintes: (1) estimulação de contração espasmódica única, (2) estimulação de sequência de quatro (SDQ) e (3) estimulação tetânica. Dispõe-se também de duas modalidades mais recentes de monitoramento da transmissão neuromuscular: a estimulação de duplo surto e a contagem pós-tetânica.

Com a estimulação de contração espasmódica única, aplica-se um único estímulo elétrico supramáximo a um nervo periférico, em frequências de 0,1 Hz e 1 Hz. A maior frequência é muitas vezes utilizada durante a indução e a reversão para determinar de modo mais acurado o efeito máximo do fármaco. A estimulação de SDQ envolve quatro estímulos supramáximos sucessivos aplicados a intervalos de 0,5 segundo (2 Hz). Cada estímulo na SDQ provoca contração do músculo, e a magnitude relativa da resposta da quarta contração, em comparação com a primeira, fornece a razão SDQ. Com um bloqueio despolarizante, todas as quatro contrações espasmódicas são reduzidas de maneira relacionada com a dose. Com um bloqueio não despolarizante, a razão SDQ diminui (desaparece gradualmente) e é inversamente proporcional ao grau de bloqueio. Durante a

booksmedicos.org

recuperação do bloqueio não despolarizante, a magnitude do desaparecimento gradual diminui, e a razão SDQ aproxima-se de 1. A recuperação para uma razão SDQ superior a 0,7 geralmente é necessária para a restauração da ventilação espontânea. Entretanto, para uma recuperação clínica completa de um bloqueio não despolarizante, considera-se a necessidade de uma SDQ superior a 0,9. O desaparecimento gradual da resposta de SDQ após a administração de suxametônio indica o desenvolvimento de um bloqueio de fase II.

A estimulação tetânica consiste na aplicação muito rápida (30 a 100 Hz) de estímulos elétricos durante vários segundos. Durante um bloqueio neuromuscular não despolarizante (e um bloqueio de fase II após a administração de suxametônio), a resposta não é duradoura, e observa-se o desaparecimento gradual das respostas de contração espasmódica. Esse desaparecimento gradual da resposta à estimulação tetânica normalmente é considerado um evento pré-sináptico. Entretanto, o grau de desaparecimento gradual depende principalmente do grau de bloqueio neuromuscular. Durante um bloqueio não despolarizante parcial, a estimulação nervosa tetânica é seguida de aumento na resposta de contração espasmódica pós-tetânica, a denominada *facilitação pós-tetânica* da transmissão neuromuscular. Durante o bloqueio neuromuscular intenso, não há nenhuma resposta à estimulação tetânica ou pós-tetânica. À medida que a intensidade do bloqueio diminui, a resposta à estimulação da contração espasmódica pós-tetânica reaparece. O reaparecimento da primeira resposta à estimulação de contração após estimulação tetânica reflete a duração do bloqueio neuromuscular profundo (clínico). Para determinar a contagem pós-tetânica, são aplicados 5 segundos de tetania em 50 Hz, seguidos de 3 segundos de repouso e, a seguir, de pulsos de 1 Hz durante cerca de 10 segundos (10 pulsos). A contagem de contrações espasmódicas do músculo fornece uma estimativa da profundidade do bloqueio. Por exemplo, uma contagem pós-tetânica de 2 sugere ausência de resposta de contração espasmódica (por SDQ) durante cerca de 20 a 30 minutos, ao passo que uma contagem pós-tetânica de 5 correlaciona-se com uma ausência de resposta de contração tetânica (por SDQ) de cerca de 10 a 15 minutos (Figura 27-6, painel inferior).

O padrão de estimulação de duplo surto constitui uma forma mais recente de estimulação nervosa elétrica, desenvolvida com a finalidade de possibilitar a detecção manual de bloqueio neuromuscular residual quando não é possível registrar as respostas a uma estimulação isolada de contração espasmódica, SDQ ou estimulação tetânica. Nesse padrão, são aplicados três estímulos nervosos em 50 Hz, seguidos de um período de repouso de 700 ms e, em seguida, dois ou três estímulos adicionais em 50 Hz. É mais fácil detectar o desaparecimento gradual das respostas à estimulação de duplo surto do que à estimulação da SDQ. A ausência de desaparecimento gradual na resposta à estimulação de duplo surto implica que não há bloqueio neuromuscular residual clinicamente significativo.

Uma abordagem mais quantitativa para monitoração neuromuscular envolve o uso de um transdutor de força para medir a resposta produzida (p. ex., movimento) do polegar à estimulação de SDQ sobre o nervo ulnar no punho. Esse dispositivo tem a vantagem de ser integrado ao aparelho de anestesia e também fornece um gráfico mais acurado da porcentagem de desaparecimento gradual à estimulação de SDQ.

A. Fármacos relaxantes não despolarizantes

Durante a anestesia, a administração de tubocurarina, 0,1 a 0,4 mg/kg por via IV, de início provoca fraqueza motora; em seguida, os músculos esqueléticos tornam-se flácidos e não excitáveis à estimulação elétrica (Figura 27-8). Em geral, os músculos mais volumosos (p. ex., do abdome, do tronco, paraespinal, do diafragma) são mais resistentes ao bloqueio neuromuscular e recuperam-se com mais rapidez do que os músculos de menor volume (p. ex., da face, dos pés e das mãos). O diafragma é habitualmente o último músculo a ser paralisado. Pressupondo que a ventilação seja adequadamente mantida, não ocorre nenhum efeito adverso com a paralisia dos músculos esqueléticos. Quando a administração de relaxantes musculares é interrompida, a recuperação dos músculos ocorre na sequência inversa, sendo o diafragma o primeiro a recuperar a função. O efeito farmacológico da tubocurarina, em uma dose de 0,3 mg/kg IV, dura habitualmente 45 a 60 minutos. Entretanto, evidências sutis de paralisia muscular residual detectada com monitor neuromuscular podem persistir por mais uma hora, aumentando a probabilidade de desfechos adversos, como aspiração e diminuição do impulso hipóxico. A potência e a duração de ação dos outros fármacos não despolarizantes são apresentadas na Tabela 27-1. Além da

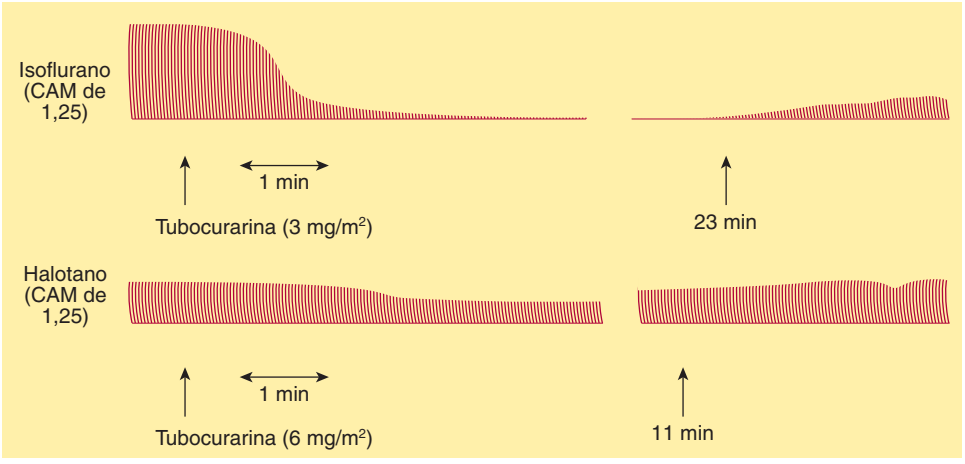


FIGURA 27-8 Bloqueio neuromuscular pela tubocurarina durante níveis equivalentes de anestesia com isoflurano e halotano em pacientes. O isoflurano aumenta muito mais o bloqueio do que o halotano. CAM, concentração alveolar mínima.

booksmedicos.org

duração de ação, a propriedade mais importante que diferencia os relaxantes não despolarizantes é o tempo de início do efeito bloqueador, que determina a rapidez com que se pode intubar a traqueia do paciente. Entre os fármacos não despolarizantes atualmente disponíveis, o rocurônio é o que apresenta início de ação mais rápido (60 a 120 segundos).

B. Fármacos relaxantes despolarizantes

Após a administração de suxametônio, na dose de 0,75 a 1,5 mg/kg IV, são observadas fasciculações musculares transitórias no tórax e no abdome em 30 segundos, embora a anestesia geral e a administração prévia de uma pequena dose de um relaxante muscular não despolarizante tenham tendência a atenuá-las. Com o rápido desenvolvimento da paralisia (< 90 segundos), os músculos dos braços, do pescoço e das pernas são os primeiros a relaxar, seguidos dos músculos respiratórios. Em consequência da rápida hidrólise do suxametônio pela colinesterase no plasma (e no fígado), a duração do bloqueio neuromuscular é, normalmente, de menos de 10 minutos (Tabela 27-1).

Efeitos cardiovasculares

O vecurônio, o cisatracúrio e o rocurônio exercem efeitos cardiovasculares mínimos ou nenhum efeito. Os outros relaxantes musculares não despolarizantes (p. ex., pancurônio e atracúrio) produzem efeitos cardiovasculares, que são mediados por receptores autônomos ou de histamina (Tabela 27-3). A tubocurarina e, em menor grau, o atracúrio podem produzir hipotensão em consequência da liberação sistêmica de histamina, e, com a administração de doses maiores, pode ocorrer bloqueio ganglionar com a tubocurarina. A pré-medicação com um agente anti-histamínico atenua a hipotensão induzida pela tubocurarina. O pancurônio provoca aumento moderado da frequência cardíaca e aumento menor do débito cardíaco, com pouca ou nenhuma alteração na resistência vascular sistêmica. Embora a taquicardia induzida pelo pancurônio seja causada principalmente por uma ação vagolítica, a liberação de norepinefrina das terminações nervosas adrenérgicas e o bloqueio da captação neuronal da norepinefrina podem constituir mecanismos secundários. O broncospasmo pode ser produzido por bloqueadores neuromusculares que liberam histamina (p. ex., atracúrio), porém a inserção de um tubo endotraqueal constitui a causa mais comum de broncospasmo após a indução da anestesia geral.

O suxametônio pode provocar arritmias cardíacas, particularmente quando administrado durante a anestesia com halotano. O fármaco estimula os receptores colinérgicos autônomos, inclusive os receptores nicotínicos nos gânglios tanto simpáticos quanto parassimpáticos e os receptores muscarínicos no coração (p. ex., nodo sinusal). As respostas inotrópicas e cronotrópicas negativas ao suxametônio podem ser atenuadas pela administração de um agente anticolinérgico (p. ex., glicopirrolato, atropina). Com grandes doses de suxametônio, podem ser observados efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos. Por outro lado, a bradicardia tem sido observada repetidamente quando se administra uma segunda dose de suxametônio em menos de 5 minutos após a dose inicial. Essa bradicardia transitória pode ser evitada pela administração de tiopental, atropina, bloqueadores ganglionares e até mesmo pelo pré-tratamento com uma pequena dose de relaxante muscular não despolarizante (p. ex., rocurônio). Os efeitos diretos sobre o miocárdio, o aumento da estimulação muscarínica e a estimulação ganglionar contribuem para essa resposta de bradicardia.

Outros efeitos colaterais do bloqueio despolarizante

A. Hiperpotassemia

Os pacientes com queimaduras, lesão nervosa ou doença neuromuscular, traumatismo cranioencefálico fechado e outros traumatismos podem apresentar proliferação dos receptores de acetilcolina extrajuncionais. Durante a administração de suxametônio, ocorre liberação de potássio dos músculos, provavelmente devido a fasciculações. Se a proliferação dos receptores extrajuncionais for grande o suficiente, uma quantidade suficiente de potássio pode ser liberada, resultando em parada cardíaca. O exato momento de ocorrência da proliferação dos receptores não é conhecido, de modo que é melhor evitar o uso de suxametônio nesses casos.

B. Elevação da pressão intraocular

A administração de suxametônio pode estar associada ao rápido início de aumento da pressão intraocular (< 60 segundos), que alcança um máximo dentro de 2 a 4 minutos, com declínio depois de cinco minutos. O mecanismo pode envolver a contração tônica das miofibrilas ou a dilatação transitória dos vasos

TABELA 27-3 Efeitos dos fármacos bloqueadores neuromusculares sobre outros tecidos

Fármaco	Efeito sobre os gânglios autônomos	Efeitos sobre os receptores muscarínicos cardíacos	Tendência a causar liberação de histamina
Derivados da isoquinolina			
Atracúrio	Nenhum	Nenhum	Leve
Cisatracúrio	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Tubocurarina	Bloqueio fraco	Nenhum	Moderada
Derivados de esteroides			
Pancurônio	Nenhum	Bloqueio moderado	Nenhum
Rocurônio[1]	Nenhum	Leve	Nenhum
Vecurônio	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Outros agentes			
Galamina	Nenhum	Bloqueio forte	Nenhum
Suxametônio	Estimulação	Estimulação	Leve

[1] Foram relatadas reações alérgicas.

booksmedicos.org

sanguíneos coroidais oculares. Apesar da elevação da pressão intraocular, o uso do suxametônio para operações oftalmológicas não está contraindicado, a não ser que a câmara anterior esteja aberta ("bulbo do olho aberto") devido a traumatismo.

C. Elevação da pressão intragástrica

Em pacientes com massa muscular muito desenvolvida, as fasciculações associadas ao suxametônio podem causar aumento da pressão intragástrica, que varia de 5 a 40 cm H_2O, aumentando o risco de regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico. Essa complicação tende a ocorrer em pacientes com esvaziamento gástrico tardio (p. ex., pacientes com diabetes), lesão traumática (p. ex., caso de emergência), disfunção esofágica e obesidade mórbida.

D. Dor muscular

As mialgias constituem uma queixa pós-operatória comum em pacientes com massa muscular muito desenvolvida, bem como naqueles que recebem grandes doses (> 1,5 mg/kg) de suxametônio. É difícil estabelecer a verdadeira incidência das mialgias relacionadas com fasciculações musculares, devido a fatores que produzem confusão, inclusive a técnica anestésica, o tipo de cirurgia e o posicionamento do paciente durante a operação. Todavia, foi relatado que a incidência de mialgias varia de menos de 1 a 20%. Ocorrem com mais frequência em pacientes ambulatoriais do que em acamados. Acredita-se que a dor seja secundária às contrações dessincronizadas das fibras musculares adjacentes imediatamente antes do início da paralisia. Todavia, existem controvérsias quanto ao fato de a incidência da dor muscular após a administração de suxametônio ser realmente maior do que após o uso de relaxantes musculares não despolarizantes, quando são considerados outros fatores potencialmente confusos.

Interações com outros fármacos

A. Anestésicos

Os anestésicos inalatórios (voláteis) potencializam o bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não despolarizantes de modo dependente da dose. Entre os anestésicos gerais estudados, os anestésicos inalatórios aumentam os efeitos dos relaxantes musculares na seguinte ordem: isoflurano (maior); sevoflurano, desflurano, halotano; e óxido nitroso (menor) (Figura 27-8). Os fatores mais importantes envolvidos nessa interação são os seguintes: (1) depressão do sistema nervoso em locais proximais à junção neuromuscular (p. ex., SNC); (2) aumento do fluxo sanguíneo muscular (p. ex., devido à vasodilatação periférica produzida por anestésicos voláteis), possibilitando que uma maior fração do relaxante muscular injetado alcance a junção neuromuscular; (3) diminuição da sensibilidade da membrana pós-juncional à despolarização.

Uma rara interação do suxametônio com anestésicos voláteis resulta em **hipertermia maligna**, uma condição causada pela liberação anormal de cálcio das reservas no músculo esquelético. Essa condição é tratada com dantroleno e discutida adiante, em "Fármacos espasmolíticos", bem como no Capítulo 16.

B. Antibióticos

Inúmeros relatos descreveram um aumento do bloqueio neuromuscular por antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos). Foi constatado que muitos dos antibióticos causam depressão da liberação induzida de acetilcolina, semelhante àquela produzida pela administração de magnésio. O mecanismo desse efeito pré-juncional parece consistir no bloqueio de canais de cálcio do tipo P específicos na terminação nervosa motora.

C. Anestésicos locais e agentes antiarrítmicos

Quando administrados em pequenas doses, os anestésicos locais podem deprimir a potencialização pós-tetânica por meio de um efeito neural pré-juncional. Em grandes doses, os anestésicos locais podem bloquear a transmissão neuromuscular. Quando administrados em doses mais altas, os anestésicos locais bloqueiam as contrações musculares induzidas pela acetilcolina em decorrência do bloqueio dos canais iônicos dos receptores nicotínicos. Experimentalmente, é possível demonstrar efeitos semelhantes com o uso de agentes antiarrítmicos bloqueadores dos canais de sódio, como a quinidina. Entretanto, nas doses usadas para arritmias cardíacas, essa interação tem pouco ou nenhum significado clínico. Doses mais elevadas de bupivacaína têm sido associadas a arritmias cardíacas, independentemente do relaxante muscular administrado.

D. Outros fármacos bloqueadores neuromusculares

O efeito despolarizante do suxametônio na placa motora pode ser antagonizado pela administração de uma pequena dose de bloqueador não despolarizante. Para evitar as fasciculações associadas à administração de suxametônio, pode-se utilizar uma pequena dose não paralisante de um fármaco não despolarizante antes do suxametônio (p. ex., *d*-tubocurarina, 2 mg IV, ou pancurônio, 0,5 mg IV). Embora reduza as fasciculações e as mialgias pós-operatórias, essa dose pode aumentar a quantidade de suxametônio necessária ao relaxamento em 50 a 90%, e produzir uma sensação de fraqueza no paciente consciente. Por conseguinte, a "pré-curarização" antes da administração de suxametônio deixou de ser amplamente praticada.

Efeitos da doença e do envelhecimento sobre a resposta neuromuscular

Várias doenças podem diminuir ou aumentar o bloqueio neuromuscular produzido por relaxantes musculares não despolarizantes. A *miastenia gravis* aumenta o bloqueio neuromuscular produzido por esses fármacos. A idade avançada está associada a uma duração de ação prolongada dos relaxantes não despolarizantes em consequência da depuração diminuída dos fármacos pelo fígado e pelos rins. Em consequência, a dose dos fármacos bloqueadores neuromusculares deve ser reduzida em pacientes idosos (> 70 anos).

Por outro lado, os pacientes com queimaduras graves e aqueles com doença do neurônio motor superior mostram-se resistentes aos relaxantes musculares não despolarizantes. Essa dessensibilização provavelmente é causada pela proliferação de receptores extrajuncionais, que resulta na necessidade de um aumento da dose do relaxante não despolarizante para bloqueio de um número suficiente de receptores.

Reversão do bloqueio neuromuscular não despolarizante

Os inibidores da colinesterase antagonizam efetivamente o bloqueio neuromuscular causado por agentes não despolarizantes. Sua farmacologia geral é discutida no Capítulo 7. A **neostigmina** e **piridostigmina** antagonizam o bloqueio neuromuscular não despolarizante, visto que aumentam a disponibilidade de acetilcolina na placa motora, principalmente pela inibição da acetilcolinesterase. Esses inibidores da colinesterase também aumentam, em menor grau, a liberação do transmissor do terminal nervoso motor. Em contrapartida, o **edrofônio** antagoniza o bloqueio neuromuscular exclusivamente ao inibir a atividade

booksmedicos.org

da acetilcolinesterase. O edrofônio apresenta um início de ação mais rápido, porém pode ser menos efetivo do que a neostigmina na reversão dos efeitos dos bloqueadores não despolarizantes na presença de bloqueio neuromuscular de grau profundo. Essas diferenças são importantes para determinar a recuperação do *bloqueio residual*, isto é, o bloqueio neuromuscular que permanece após o término da cirurgia e a transferência do paciente para a sala de recuperação. O bloqueio residual não suspeito pode resultar em hipoventilação, levando à hipoxia e até mesmo à apneia, sobretudo se o paciente tiver recebido medicações depressoras centrais durante o período inicial de recuperação.

O **sugamadex** é um novo agente de reversão aprovado na Europa. Encontra-se ainda em fase 3 nos ensaios clínicos e ainda não teve seu uso aprovado nos Estados Unidos. Sua aprovação foi adiada devido a preocupações quanto à possibilidade do fármaco de induzir coagulopatia e reações de hipersensibilidade. O sugamadex é uma γ-ciclodextrina modificada (uma macro estrutura em anel com 16 grupos hidroxila polares voltados para dentro e 8 grupos carboxila polares voltados externamente), que se liga firmemente ao rocurônio em uma razão de 1:1. Por meio de sua ligação ao rocurônio plasmático, o sugamadex diminui a concentração plasmática de rocurônio livre e estabelece um gradiente de concentração para a difusão do rocurônio da junção neuromuscular de volta à circulação, em que se liga rapidamente ao sugamadex livre. O sugamadex liga-se a outros bloqueadores neuromusculares esteroides, como o vecurônio e o pancurônio, porém em menor grau, e pode reverter os seus efeitos.

Ensaios clínicos que estudaram a segurança e a eficácia do sugamadex empregaram doses de 0,5 a 16 mg/kg. Esses ensaios não relataram qualquer diferença na prevalência de efeitos adversos do sugamadex, placebo e neostigmina. Atualmente, são recomendadas três faixas posológicas: 2 mg/kg para reverter o bloqueio neuromuscular superficial, 4 mg/kg para reverter o bloqueio profundo (contagem pós-tetânica de 1 a 2) e 1 mg/kg para reversão imediata após a administração de rocurônio. O complexo sugamadex-rocurônio geralmente é excretado de modo inalterado na urina em 24 horas em pacientes com função renal normal. Nos pacientes com insuficiência renal, a eliminação urinária completa pode exigir muito mais tempo. Todavia, devido à forte formação do complexo com o rocurônio, não foi observado qualquer sinal de recorrência do bloqueio neuromuscular no decorrer de até 48 horas após a sua administração a tais pacientes.

Usos de fármacos bloqueadores neuromusculares

A. Relaxamento cirúrgico

Uma das aplicações mais importantes dos bloqueadores neuromusculares consiste em facilitar a cirurgia intracavitária, particularmente nos procedimentos intra-abdominais e intratorácicos.

B. Intubação traqueal

No relaxamento dos músculos da faringe e da laringe, os fármacos bloqueadores neuromusculares facilitam a laringoscopia e a colocação de tubo endotraqueal. A colocação de um tubo endotraqueal assegura uma via respiratória adequada e minimiza o risco de aspiração pulmonar durante a anestesia geral.

C. Controle da ventilação

Em pacientes em estado crítico que apresentam insuficiência ventilatória de várias causas (p. ex., broncospasmo grave, pneumonia, doença obstrutiva crônica das vias respiratórias), pode ser necessário controlar a ventilação para proporcionar uma troca gasosa adequada e impedir a ocorrência de atelectasia. Na UTI, os fármacos bloqueadores neuromusculares são frequentemente administrados para reduzir a resistência da parede torácica (i.e., para melhorar a complacência torácica), diminuir a utilização de oxigênio e melhorar a sincronia da ventilação mecânica.

D. Tratamento das convulsões

Em certas ocasiões, são utilizados fármacos bloqueadores neuromusculares (i.e., suxametônio) para atenuar as manifestações periféricas (motoras) das convulsões associadas ao estado de mal epiléptico, à toxicidade dos anestésicos locais ou à eletroconvulsoterapia. Embora essa abordagem seja efetiva na eliminação das manifestações musculares das crises convulsivas, não tem nenhum efeito sobre os processos centrais, visto que os fármacos bloqueadores neuromusculares não atravessam a barreira hematencefálica.

FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS

A espasticidade pode ser definida como "um distúrbio do controle sensorimotor em decorrência de lesão do neurônio motor superior, que se manifesta na forma de ativação involuntária intermitente ou sustentada dos músculos". A espasticidade caracteriza-se por um aumento dos reflexos de estiramento tônicos e por espasmos dos músculos flexores (p. ex., aumento do tônus muscular basal), acompanhados de fraqueza muscular. Com frequência, está associada a lesão espinal, paralisia cerebral, esclerose múltipla e acidente vascular encefálico (AVE). Essas condições com frequência envolvem uma função anormal do intestino e da bexiga, bem como o músculo esquelético. Conforme descrito na definição anterior, os mecanismos subjacentes à espasticidade clínica parecem envolver não apenas o próprio arco reflexo de estiramento, mas também centros superiores do SNC (i.e., lesão do neurônio motor superior), com lesão das vias descendentes da medula espinal, resultando em hiperexcitabilidade dos motoneurônios alfa na medula espinal. A terapia farmacológica pode melhorar alguns dos sintomas da espasticidade ao modificar o arco reflexo de estiramento ou ao interferir diretamente no músculo esquelético (i.e., no acoplamento de excitação-contração). Os componentes importantes envolvidos nesses processos estão ilustrados na Figura 27-9.

Os fármacos que modificam esse arco reflexo podem modular sinapses excitatórias ou inibitórias (ver Capítulo 21). Por conseguinte, para a redução do reflexo de estiramento hiperativo, é desejável que se diminua a atividade das fibras Ia que excitam o motoneurônio primário ou que se aumente a atividade dos neurônios internunciais inibitórios. Essas estruturas são apresentadas de modo mais detalhado na Figura 27-10.

Para o tratamento dessas condições de tônus excessivo do músculo esquelético, foram usados diversos agentes farmacológicos, descritos como depressores do arco reflexo "polissináptico" espinal (p. ex., barbitúricos [fenobarbital] e éteres de glicerol [mefenesina]). Todavia, conforme ilustrado na Figura 27-10, a depressão inespecífica das sinapses envolvidas no reflexo de estiramento pode reduzir a atividade inibitória GABAérgica desejada, bem como a transmissão glutamatérgica excitatória. Os fármacos atualmente disponíveis podem proporcionar alívio significativo dos espasmos musculares dolorosos, porém são menos

booksmedicos.org

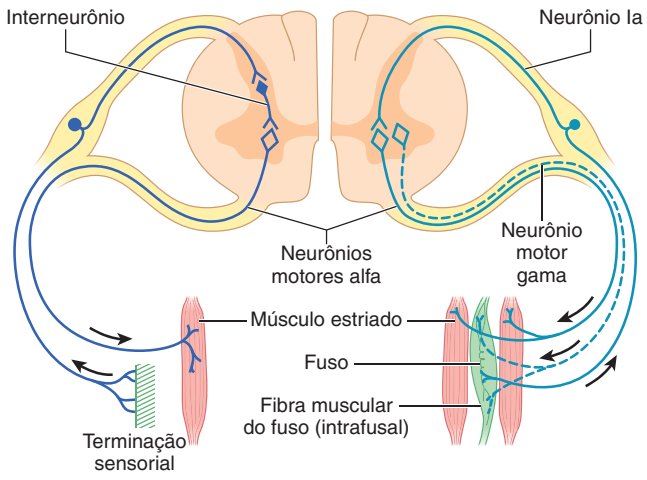


FIGURA 27-9 Diagrama das estruturas envolvidas no reflexo de estiramento (metade da direita), mostrando a inervação das fibras extrafusais (músculo estriado) por neurônios motores alfa e das fibras intrafusais (dentro do fuso muscular) por neurônios motores gama. A metade esquerda do diagrama mostra um arco reflexo inibitório, que inclui um interneurônio intercalado. (Reproduzida, com autorização, de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th edition. McGraw-Hill, 2009. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

efetivos para uma melhora significativa da função (p. ex., mobilidade e retorno ao trabalho).

DIAZEPAM

Conforme descrito no Capítulo 22, os benzodiazepínicos facilitam a ação do GABA no SNC. O diazepam atua nas sinapses $GABA_A$, e a sua ação na redução da espasticidade é, pelo menos em parte, mediada na medula espinal, por ser pouco efetivo em pacientes com transecção da medula. Embora possa ser usado em pacientes com espasmo muscular de quase qualquer origem (incluindo traumatismo muscular local), o diazepam também produz sedação nas doses necessárias para se reduzir o tônus muscular. A dose inicial é de 4 mg/dia, aumentada gradualmente até o máximo de 60 mg/dia. Outros benzodiazepínicos têm sido usados como espasmolíticos (p. ex., midazolam), porém a experiência clínica com esses fármacos é limitada.

BACLOFENO

O baclofeno (*p*-clorofenil-GABA) foi desenvolvido para ser um agente GABA mimético atípico por via oral e um agonista dos receptores $GABA_B$. A ativação desses receptores pelo baclofeno resulta em hiperpolarização por três ações distintas:

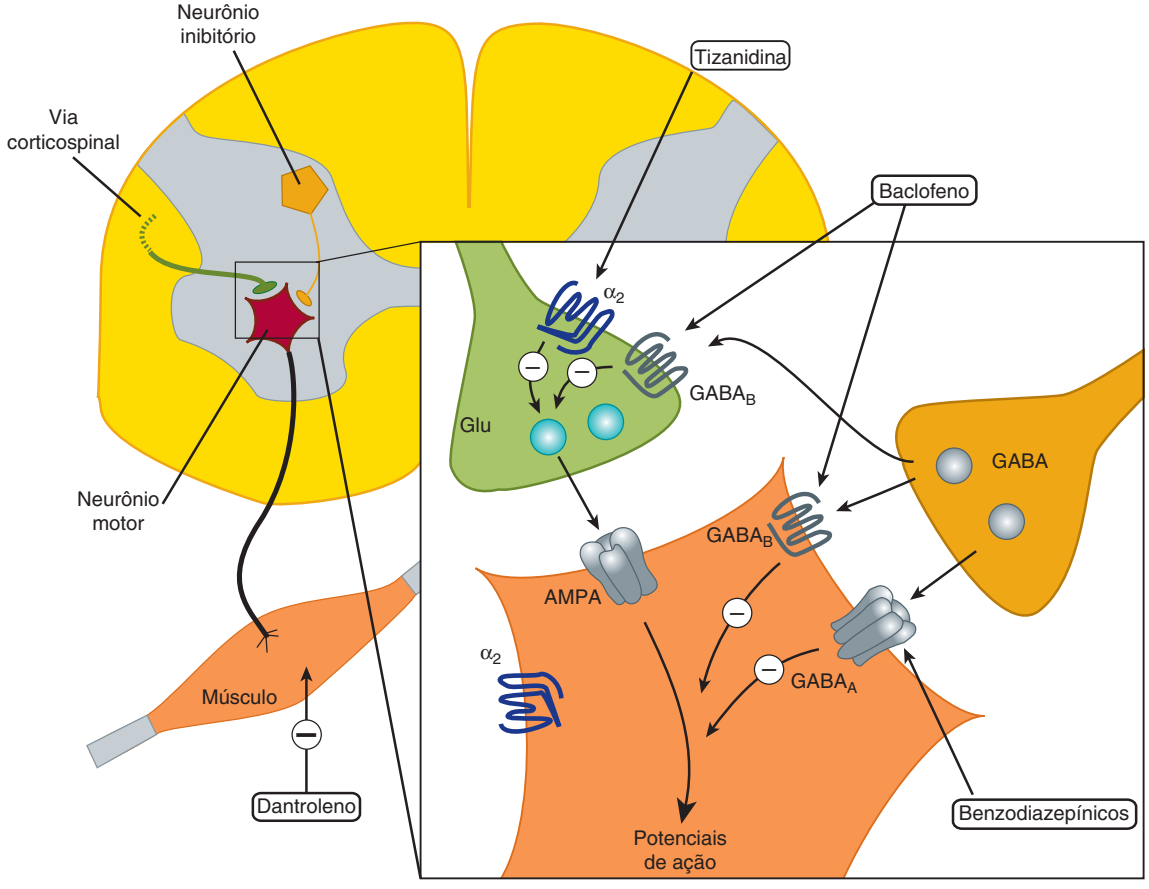
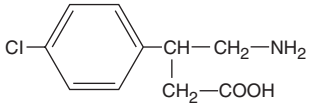


FIGURA 27-10 Locais postulados de ação espasmolítica da tizanidina (α_2), dos benzodiazepínicos ($GABA_A$) e do baclofeno ($GABA_B$) na medula espinal. A tizanidina também pode exercer um efeito pós-sináptico inibitório. O dantroleno atua sobre o retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Glu, neurônio glutamatérgico.

booksmedicos.org

1) fechamento dos canais de cálcio pré-sinápticos; 2) aumento da condutância pós-sináptica do K^+; e 3) inibição dos canais de influxo de cálcio dendríticos (ver Figuras 24-2 e 27-10). Com a diminuição da liberação de transmissores excitatórios tanto no cérebro como na medula espinal, o baclofeno suprime a atividade dos aferentes sensitivos Ia, dos interneurônios espinais e dos neurônios motores. O baclofeno também pode reduzir a dor em pacientes com espasticidade, talvez ao inibir a liberação da substância P (neurocinina-1) na medula espinal.



Baclofeno

O baclofeno é pelo menos tão efetivo quanto o diazepam na redução da espasticidade e provoca menos sedação. Além disso, não diminui tanto a força muscular geral quanto o dantroleno. Sofre absorção rápida e completa após administração oral e apresenta uma meia-vida plasmática de 3 a 4 horas. A dose inicial é de 15 mg, duas vezes ao dia, aumentada, quando tolerada, até 100 mg ao dia. Os efeitos colaterais desse fármaco incluem sonolência; todavia, os pacientes tornam-se tolerantes ao efeito sedativo com a administração crônica. Foi relatado aumento da atividade convulsiva em pacientes epilépticos. Por conseguinte, a suspensão do baclofeno deve ser efetuada muito lentamente. O baclofeno deve ser usado com cautela durante a gravidez; embora não haja relatos de que o baclofeno possa causar diretamente malformações fetais nos seres humanos, estudos em animais que utilizaram altas doses mostram que o fármaco causa comprometimento na ossificação do esterno e onfalocele.

Os estudos realizados confirmaram que a administração intratecal de baclofeno pode controlar a espasticidade grave e a dor muscular que não responde à medicação por outras vias de administração. Devido à saída precária do baclofeno da medula espinal, os sintomas periféricos são raros. Por conseguinte, o indivíduo pode tolerar concentrações centrais mais elevadas do fármaco. Há possibilidade de tolerância parcial ao efeito do fármaco depois de vários meses de terapia; todavia, essa tolerância pode ser superada com ajuste da dose para se manter o efeito benéfico. Essa tolerância não foi confirmada em um estudo recente, e a observação de uma diminuição na resposta pode representar um funcionamento inadequado não identificado do cateter. Embora a principal desvantagem dessa abordagem terapêutica seja a dificuldade de manter o cateter no espaço subaracnóideo para a administração do fármaco, com risco de síndrome de abstinência aguda se houver interrupção do tratamento, a terapia intratecal em longo prazo com baclofeno pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com distúrbios espásticos graves. Os efeitos adversos do baclofeno em altas doses consistem em sonolência excessiva, depressão respiratória e coma.

O baclofeno por via oral foi estudado em muitas outras condições clínicas, incluindo pacientes com dor lombar refratária, síndrome do homem rígido, neuralgia do trigêmeo, cefaleia em salvas, soluços refratários, transtorno de tiques, doença do refluxo gastresofágico e fissura por álcool, nicotina e cocaína (ver Capítulo 32).

TIZANIDINA

Conforme assinalado no Capítulo 11, os α_2-agonistas, como a clonidina e outros compostos imidazolínicos, exercem uma variedade de efeitos sobre o SNC que ainda não estão de todo elucidados. Entre esses efeitos, destaca-se a capacidade de reduzir o espasmo muscular. A tizanidina é um congênere da clonidina, estudado por suas ações espasmolíticas. A tizanidina exerce efeitos agonistas significativos nos receptores α_2 adrenérgicos, porém reduz a espasticidade em modelos experimentais, em doses que provocam menos efeitos cardiovasculares do que a clonidina ou a dexmedetomidina. A tizanidina tem aproximadamente um décimo a um quinze avos dos efeitos da clonidina na redução da pressão arterial. Os estudos neurofisiológicos realizados em animais e seres humanos sugerem que a tizanidina reforça a inibição tanto pré-sináptica como pós-sináptica na medula espinal. Além disso, inibe a transmissão nociceptiva no corno dorsal da medula espinal. Acredita-se que as ações da tizanidina sejam mediadas pela restauração da supressão inibitória dos interneurônios espinais do grupo II, sem induzir qualquer alteração nas propriedades intrínsecas do músculo.

Estudos clínicos conduzidos com tizanidina por via oral relataram uma eficácia comparável à do diazepam, baclofeno e dantroleno no alívio do espasmo muscular. A tizanidina produz menos fraqueza muscular, porém provoca um espectro diferente de efeitos colaterais, inclusive sonolência, hipotensão, tontura, boca seca, astenia e hepatotoxicidade. A sonolência pode ser evitada com a administração do fármaco à noite. A tizanidina exibe uma farmacocinética linear, e as necessidades posológicas variam de modo considerável entre pacientes. É necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático ou renal. A tizanidina está envolvida em interações medicamentosas; os níveis plasmáticos aumentam em resposta à inibição da CYP1A2. Em contrapartida, a tizanidina induz a atividade da CYP11A1, que é responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona. Além de sua eficiência no tratamento das condições espásticas, a tizanidina também parece efetiva no tratamento da enxaqueca crônica.

OUTROS FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL

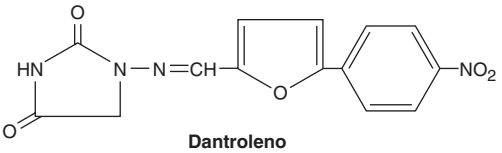
A **gabapentina** é um fármaco antiepiléptico (ver Capítulo 24), promissor como agente espasmolítico em diversos estudos de pacientes com esclerose múltipla. A pregabalina é um análogo mais recente da gabapentina que também é útil no alívio de distúrbios dolorosos, que envolvem um componente de espasmo muscular. Em estudos preliminares, foi também constatado que a **progabida** e a **glicina** reduzem a espasticidade. A progabida é um agonista $GABA_A$ e $GABA_B$ que possui metabólitos ativos, inclusive o próprio GABA. A **glicina** é outro neurotransmissor aminoácido inibitório (ver Capítulo 21), que parece exibir atividade farmacológica quando administrada por via oral e que atravessa facilmente a barreira hematencefálica. A **idrocilamida** e o **riluzol** são fármacos mais recentes para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA), que parecem exercer efeitos de redução do espasmo, possivelmente pela inibição da transmissão glutamatérgica no SNC.

DANTROLENO

O dantroleno é um derivado da hidantoína, relacionado com a fenitoína, que apresenta um mecanismo singular de atividade espasmolítica. Diferentemente dos fármacos de ação central, o

booksmedicos.org

dantroleno diminui a força do músculo esquelético ao interferir no acoplamento de excitação-contração nas fibras musculares. A resposta contrátil normal envolve a liberação de cálcio de suas reservas no retículo sarcoplasmático (ver Figuras 13-1 e 27-10). Esse cálcio ativador produz a interação da actina com a miosina geradora de tensão. O cálcio é liberado do retículo sarcoplasmático por um canal de cálcio, denominado **canal do receptor de rianodina (RyR),** visto que o alcaloide vegetal rianodina combina-se com um receptor na proteína do canal. No caso do canal de RyR1 do músculo esquelético, a rianodina facilita a configuração aberta.



Dantroleno

O dantroleno interfere na liberação do cálcio ativador através desse canal de cálcio do retículo sarcoplasmático por sua ligação ao RyR1 e bloqueio da abertura do canal. As unidades motoras que sofrem rápida contração são mais sensíveis aos efeitos do fármaco do que as unidades de resposta mais lenta. Ocorre depressão mínima do músculo cardíaco e do músculo liso, visto que a liberação de cálcio de seu retículo sarcoplasmático envolve um canal de RyR diferente (RyR2).

O tratamento com dantroleno em geral é iniciado com 25 mg ao dia, em dose única, aumentando até uma dose máxima de 100 mg quatro vezes ao dia quando tolerado. Apenas cerca de um terço de uma dose oral de dantroleno sofre absorção, e a meia-vida de eliminação do fármaco é de aproximadamente 8 horas. Os principais efeitos colaterais consistem em fraqueza muscular generalizada, sedação e, em certas ocasiões, hepatite.

Uma aplicação especial do dantroleno consiste no tratamento da **hipertermia maligna**, um raro distúrbio hereditário, que pode ser desencadeado por uma variedade de estímulos, inclusive anestésicos gerais (p. ex., anestésicos voláteis) e fármacos bloqueadores neuromusculares (p. ex., suxametônio; ver também Capítulo 16). Os pacientes que correm risco de desenvolver essa condição apresentam uma alteração hereditária na liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} através do canal de RyR1 ou comprometimento na capacidade do retículo sarcoplasmático de sequestrar o cálcio por meio do transportador de Ca^{2+} (Figura 27-10). Foram identificadas várias mutações associadas a esse risco. Após a administração de um dos agentes desencadeadores, observa-se a liberação súbita e prolongada de cálcio, com contração muscular maciça, produção de ácido láctico e elevação da temperatura corporal. O tratamento imediato é essencial para controlar a acidose e a temperatura corporal, bem como para diminuir a liberação de cálcio. Esta última é obtida pela administração intravenosa de dantroleno, em uma dose inicial de 1 mg/kg IV, repetindo-se a dose, se necessário, até o máximo de 10 mg/kg.

TOXINA BOTULÍNICA

O uso terapêutico da toxina botulínica (BoNT) para fins oftálmicos e para espasmo muscular local foi mencionado no Capítulo 6. Essa neurotoxina produz quimiodesnervação e paralisia local quando injetada em um músculo. Sete toxinas imunologicamente distintas compartilham subunidades homólogas. O polipeptídeo de cadeia simples tem pouca atividade até que seja clivado em uma cadeia pesada (100 kDa) e em uma cadeia leve (50 kDa). A cadeia leve, uma protease dependente de zinco, impede a liberação de acetilcolina ao interferir na fusão das vesículas, por meio de clivagem proteolítica da SNAP*-25 (BoNT-A, BoNT-E) ou sinaptobrevina-2 (BoNT-B, BoNT-D, BoNT-F). As injeções faciais locais de toxina botulínica são muito utilizadas para o tratamento de curto prazo (1 a 3 meses por tratamento) das rugas associadas ao envelhecimento ao redor dos olhos e da boca. A injeção local de toxina botulínica também se tornou um tratamento útil para distúrbios espásticos generalizados (p. ex., paralisia cerebral). Até o momento, os estudos clínicos realizados envolveram, em sua maioria, a administração em um ou dois membros, e os benefícios parecem persistir por várias semanas a meses após um único tratamento. A BoNT praticamente substituiu as medicações anticolinérgicas usadas no tratamento da distonia, mas, recentemente, a FDA aprovou o seu uso para o tratamento da incontinência devido à bexiga hiperativa e para a enxaqueca crônica. Na maioria dos estudos, foram utilizadas formulações de BoNT tipo A, porém dispõe-se também do tipo B.

Os efeitos adversos consistem em infecções do trato respiratório, fraqueza muscular, incontinência urinária, quedas, febre e dor. Embora a imunogenicidade seja, atualmente, uma preocupação bem menor do que no passado, os especialistas ainda recomendam que as injeções não sejam administradas com frequência maior do que a intervalos de 3 meses. Estudos estão sendo conduzidos para determinar a segurança de sua administração mais frequente. Além de complicações ocasionais, uma importante limitação ao tratamento com BoNT é o seu elevado custo. Espera-se que as pesquisas futuras no desenvolvimento de outros sorotipos, como BoNT-C e BoNT-F, possam resultar na produção de novos agentes que possam proporcionar uma quimiodesnervação com benefícios em longo prazo e menor custo.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO ESPASMO MUSCULAR LOCAL AGUDO

Vários fármacos de ação central que não foram tão bem estudados (p. ex., **carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalona, metocarbamol** e **orfenadrina**) são usados para alívio do espasmo muscular agudo causado por traumatismo tecidual local ou por distensão muscular. Foi sugerido que esses fármacos atuam principalmente no nível do tronco encefálico. A ciclobenzaprina pode ser considerada como o protótipo do grupo. A ciclobenzaprina está estruturalmente relacionada com os antidepressivos tricíclicos e produz efeitos colaterais antimuscarínicos. É ineficaz no tratamento do espasmo muscular decorrente de paralisia cerebral ou lesão da medula espinal. Em consequência de suas ações antimuscarínicas pronunciadas, a ciclobenzaprina pode causar sedação significativa, bem como confusão e alucinações visuais transitórias. A dose de ciclobenzaprina para tratamento de espasmo muscular agudo relacionado com lesão é de 20 a 40 mg/dia por via oral, em doses fracionadas.

*SNAP, proteína de fixação do fator sensível a *N*-etilmaleimida solúvel (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment Protein*).

booksmedicos.org

RESUMO Relaxantes do músculo esquelético

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGENTE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE				
• Suxametônio	Agonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh), particularmente nas junções neuromusculares • despolariza • pode estimular os receptores nicotínicos ganglionares de ACh e muscarínicos cardíacos de ACh	A despolarização inicial provoca contrações transitórias, seguidas de paralisia flácida prolongada • a despolarização é então seguida de repolarização, que também é acompanhada de paralisia	Colocação de tubo endotraqueal no início do procedimento anestésico • raramente, controle das contrações musculares no estado de mal epiléptico	Metabolismo rápido pela colinesterase plasmática • duração normal, cerca de 5 min • *Toxicidades:* arritmias • hiperpotassemia • aumento transitório da pressão intra-abdominal e intraocular • dor muscular pós-operatória
AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NÃO DESPOLARIZANTES				
• *d*-tubocurarina	Antagonista competitivo nos receptores de nACh, particularmente nas junções neuromusculares	Impede a despolarização pela ACh, provoca paralisia flácida • pode causar liberação de histamina com hipotensão • bloqueio fraco dos receptores muscarínicos cardíacos de ACh	Relaxamento prolongado para procedimentos cirúrgicos • suplantada por agentes não despolarizantes mais recentes	Excreção renal • duração de cerca de 40-60 min • *Toxicidades:* liberação de histamina • hipotensão • apneia prolongada
• Cisatracúrio	Semelhante à tubocurarina	Semelhante à tubocurarina, porém sem liberação de histamina e sem efeitos antimuscarínicos	Relaxamento prolongado para procedimentos cirúrgicos • relaxamento dos músculos respiratórios para facilitar a ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva	Não depende da função renal ou hepática • duração de cerca de 25-45 min • *Toxicidades:* apneia prolongada, porém menos tóxico do que o atracúrio
• Rocurônio	Semelhante ao cisatracúrio	Semelhante ao cisatracúrio, porém com efeito antimuscarínico discreto	Semelhante ao cisatracúrio • útil em pacientes com comprometimento renal	Metabolismo hepático • duração de cerca de 20-35 min • *Toxicidades:* semelhantes às do cisatracúrio
• *Vecurônio: duração intermediária; metabolizado no fígado*				
FÁRMACOS ESPASMOLÍTICOS DE AÇÃO CENTRAL				
• Baclofeno	Agonista $GABA_B$, facilita a inibição espinal dos neurônios motores	Inibição pré e pós-sináptica do efluxo motor	Espasticidade grave devido à paralisia cerebral, esclerose múltipla, AVE	Oral, intratecal • *Toxicidades:* sedação, fraqueza
• Ciclobenzaprina	Inibição pouco elucidada do reflexo de estiramento muscular na medula espinal	Redução dos reflexos musculares hiperativos • efeitos antimuscarínicos	Espasmo agudo devido a lesão muscular • inflamação	Metabolismo hepático • duração cerca de 4-6 h • *Toxicidades:* efeitos antimuscarínicos pronunciados
• *Clorfenasina, metocarbamol, orfenadrina, outros: semelhantes à ciclobenzaprina, com graus variáveis de efeito antimuscarínico*				
• Diazepam	Facilita a transmissão GABAérgica no SNC (ver Capítulo 22)	Aumenta a inibição interneuronal dos aferentes motores primários na medula espinal • sedação central	Espasmo crônico devido à paralisia cerebral, AVE, lesão da medula espinal • espasmo agudo devido a lesão muscular	Metabolismo hepático • duração de cerca de 12-24 h • *Toxicidades:* ver Capítulo 22
• Tizanidina	Agonista dos receptores α_2 adrenérgicos na medula espinal	Inibição pré-sináptica e pós-sináptica do efluxo motor reflexo	Espasmo devido à esclerose múltipla, AVE, esclerose lateral amiotrófica	Eliminação renal e hepática • duração de 3-6 h • *Toxicidades:* fraqueza, sedação • hipotensão
RELAXANTE MUSCULAR DE AÇÃO DIRETA				
• Dantroleno	Bloqueia os canais de liberação de Ca^{2+} de RyR1 no retículo sarcoplasmático do músculo esquelético	Diminui a interação actina-miosina • enfraquece a contração do músculo esquelético	IV: hipertermia maligna • Oral: espasmo devido à paralisia cerebral, lesão da medula espinal, esclerose múltipla	IV, oral • duração de 4-6 h • *Toxicidades:* fraqueza muscular
• Toxina botulínica	Cliva as proteínas de fusão nas terminações nervosas	Paralisia flácida	Espasmo devido à paralisia cerebral, esclerose múltipla, bexiga hiperativa, enxaqueca	Injeção direta no músculo • duração de 2-3 meses • *Toxicidades*: fraqueza muscular, quedas

AVE, acidente vascular encefálico.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
FÁRMACOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES
Atracúrio
Cisatracúrio
Pancurônio
Rocurônio
Suxametônio
Tubocurarina
Vecurônio
AGENTES DE REVERSÃO
Edrofônio
Neostigmina
Sugamadex (não disponível nos EUA)
RELAXANTES MUSCULARES (ESPAMOLÍTICOS)
Baclofeno
Carisoprodol
Ciclobenzaprina
Clorzoxazona
Dantroleno
Diazepam
Gabapentina
Nota: Este fármaco está indicado apenas para uso na epilepsia e neuralgia pós-herpética.
Metaxalona
Metocarbamol
Orfenadrina
Riluzol
Nota: Este fármaco está indicado apenas para uso na esclerose lateral amiotrófica.
Tizanidina
Toxina botulínica do tipo A
Toxina botulínica do tipo B

REFERÊNCIAS

Bloqueadores neuromusculares

Belmont MR et al: Clinical pharmacology of GW280430A in humans. Anesthesiology 2004;100:768.

Brull SJ, Murphy GS: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. Anesth Analg 2010;111:129.

De Boer HD et al: Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuro-muscular blockade by sugammadex. Anesthesiology 2007;107:239.

Gibb AJ, Marshall IG: Pre- and postjunctional effects of tubocurarine and other nicotinic antagonists during repetitive stimulation in the rat. J Physiol 1984;351:275.

Hemmerling TM, Russo G, Bracco D: Neuromuscular blockade in cardiac surgery: An update for clinicians. Ann Card Anaesth 2008;11:80.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. Br J Anaesth 2007;99:132.

Kampe S et al: Muscle relaxants. Best Prac Res Clin Anesthesiol 2003;17:137.

Lee C: Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 2001;87:755.

Lee C et al: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. Anesthesiology 2009;110:1020.

Lien CA et al: Fumarates: Unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. J Crit Care 2009;24:50.

Llauradó S et al: Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuro-muscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. Anesthesiology 2012;117:93.

Mace SE: Challenges and advances in intubation: rapid sequence intubation. Emerg Med Clin North Am 2008;26:1043.

Marshall CG, Ogden DC, Colquhoun D: The actions of suxamethonium (succinyldicholine) as an agonist and channel blocker at the nicotinic receptor of frog muscle. J Physiol (Lond) 1990;428:155.

Martyn JA: Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (editor): *Anesthesia, 7th ed. Churchill Livingstone, 2010.*

Meakin GH: Recent advances in myorelaxant therapy. Paed Anaesthesia 2001;11:523.

Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. Anesth Analg 2010;111:120.

Naguib M: Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharma-cology. Anesth Analg 2007;104:575.

Naguib M, Brull SJ: Update on neuromuscular pharmacology. Curr Opin Anaesthesiol 2009;22:483.

Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. Br J Anaesth 2007; 98:302.

Naguib M et al: Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: Implications for the anesthesiologist. Anesthesiology 2002;96:202.

Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ: Sugammadex: A novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. Pharmacotherapy 2007;27:1181.

Pavlin JD, Kent CD: Recovery after ambulatory anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:729.

Puhringer FK et al: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuro-muscular blockade by sugammadex at two different time points. Anesthesiology 2008;109:188.

Sacan O, Klein K, White PF: Sugammadex reversal of rocuronium-induced neu-romuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 2007;104:569.

Savarese JJ et al: Preclinical pharmacology of GW280430A (AV430A) in the rhesus monkey and in the cat: A comparison with mivacurium. Anesthesiology 2004;100:835.

Sine SM: End-plate acetylcholine receptor: Structure, mechanism, pharmacology, and disease. Physiol Rev 2012;92:1189.

Staals LM et al: Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: A pharmacokinetic study. Br J Anaesth 2010;104:31.

Sunaga H et al: Gantacurium and CW002 do not potentiate muscarinic receptor-mediated airway smooth muscle constriction in guinea pigs. Anesthesiology 2010;112:892.

Viby-Mogensen J: Neuromuscular monitoring. In: Miller RD (editor): Anesthesia, 5th ed. Churchill Livingstone, 2000.

Espasmolíticos

Caron E, Morgan R, Wheless JW: An unusual cause of flaccid paralysis and coma: Baclofen overdose. J Child Neurol 2014;29:555.

Corcia P, Meininger V: Management of amyotrophic lateral sclerosis. Drugs 2008;68:1037.

Cutter NC et al: Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81:164.

Draulans N et al: Intrathecal baclofen in multiple sclerosis and spinal cord injury: Complications and long-term dosage evolution. Clin Rehabil 2013; 27:1137.

Gracies JM, Singer BJ, Dunne JW: The role of botulinum toxin injections in the management of muscle overactivity of the lower limb. Disabil Rehabil 2007;29:1789.

Groves L, Shellenberger MK, Davis CS: Tizanidine treatment of spasticity: A meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. Adv Ther 1998;15:241.

Jankovic J: Medical treatment of dystonia. Mov Disord 2013;28:1001.

Kheder A, Nair KPS: Spasticity: Pathophysiology, evaluation and management. Pract Neurol 2012;12:289.

Krause T et al: Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 2004;59:364. Lopez JR et al: Effects of dantrolene on myoplasmic free [Ca2+] measured in vivo in patients susceptible to malignant hyperthermia. Anesthesiology 1992; 76:711.

booksmedicos.org

Lovell BV, Marmura MJ: New therapeutic developments in chronic migraine. Curr Opin Neurol 2010;23:254.
Malanga G, Reiter RD, Garay E: Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. Expert Opin Pharmacother 2008;9:2209.
Mast N, Linger M, Pikuleva IA: Inhibition and stimulation of activity of purified recombinant CYP11A1 by therapeutic agents. Mol Cell Endocrinol 2013;371:100.
Mirbagheri MM, Chen D, Rymer WZ: Quantification of the effects of an alpha-2 adrenergic agonist on reflex properties in spinal cord injury using a system identification technique. J Neuroeng Rehabil 2010;7:29.
Neuvonen PJ: Towards safer and more predictable drug treatment—Reflections from studies of the First BCPT Prize awardee. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012;110:207.
Nolan KW, Cole LL, Liptak GS: Use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy. Phys Ther 2006;86:573.
Ronan S, Gold JT: Nonoperative management of spasticity in children. Childs Nerv Syst 2007;23:943.
Ross JC et al: Acute intrathecal baclofen withdrawal: A brief review of treatment options. Neurocrit Care 2011;14:103.
Vakhapova V, Auriel E, Karni A: Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: Clinical efficacy and safety. Clin Neuropharmacol 2010; 33:151.
Verrotti A et al: Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. Pediatr Neurol 2006;34:1.
Ward AB: Spasticity treatment with botulinum toxins. J Neural Transm 2008; 115:607.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Devido ao traumatismo e à dor associada, pressupõe-se que o esvaziamento gástrico esteja significativamente retardado. Para evitar a possibilidade de aspiração no momento da intubação, deve-se utilizar um relaxante muscular de ação muito rápida, de modo que as vias respiratórias sejam asseguradas com um tubo endotraqueal. Por isso, o suxametônio é o agente de escolha neste caso. Apesar de seus efeitos colaterais, o suxametônio é a que apresenta o início de ação mais rápido entre todos os relaxantes musculares esqueléticos atualmente disponíveis. Uma alternativa ao suxametônio é o rocurônio em alta dose (até 1,2 mg/kg), um relaxante muscular não despolarizante. Nessa dose, o rocurônio apresenta um início de ação muito rápido, que se aproxima ao do suxametônio, embora não seja totalmente igual.

Tanto as queimaduras como as lesões neurológicas resultam na expressão de receptores extrajuncionais de acetilcolina. Em pacientes com queimaduras recentes, o uso de suxametônio pode resultar em hiperpotassemia potencialmente fatal. Embora o fármaco não produza hiperpotassemia perigosa quando administrado logo após uma lesão neurológica grave, em um paciente com paralisia crônica, o seu uso pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia. Por conseguinte, o suxametônio também estaria contraindicado em um paciente com hemiparesia de longa duração.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

28 Tratamento farmacológico do parkinsonismo e de outros distúrbios do movimento

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP

ESTUDO DE CASO

Um arquiteto de 64 anos queixa-se de tremor da mão esquerda em repouso, que interfere quando escreve e desenha. Ele também percebeu que está com o corpo em uma postura inclinada, com tendência a arrastar a perna esquerda quando anda e com um leve desequilíbrio ao virar o corpo. Continua independente em todas as suas atividades da vida diária. O exame revela hipomimia (diminuição ou ausência da expressão facial ["máscara facial"]), hipofonia, tremor em repouso do braço e da perna do lado esquerdo, discreta rigidez em todos os membros e comprometimento dos movimentos alternados rápidos nos membros esquerdos. Os exames neurológico e gerais estão normais nos demais aspectos. Quais são os prováveis diagnóstico e prognóstico? O paciente começou a tomar um agonista da dopamina, que parece ser bem tolerado, e a dose é gradualmente aumentada até a faixa terapêutica. Cerca de um ano depois ele e a esposa retornam para acompanhamento. Nessa ocasião, fica evidente que ele está gastando grandes somas de dinheiro, de que não dispõe, em jogo e se recusa a parar, apesar das súplicas da esposa. Qual é a causa desse transtorno e como ele deve ser tratado?

São reconhecidos vários tipos de movimentos anormais. O **tremor** consiste em um movimento oscilatório rítmico ao redor de uma articulação, que é mais bem caracterizado por sua relação com a atividade. O tremor em repouso é característico do parkinsonismo, quando com frequência está associado à rigidez e ao prejuízo da atividade voluntária. Pode ocorrer tremor durante a manutenção de uma postura sustentada (tremor postural) ou durante o movimento (tremor de intenção). Um tremor postural visível constitui a principal característica do tremor essencial ou familiar. O tremor de intenção ocorre em pacientes com lesão do tronco encefálico ou do cerebelo, em particular quando o pedúnculo cerebelar superior está acometido; pode ocorrer também como manifestação de toxicidade por álcool ou outras drogas.

A **coreia** consiste em contrações musculares involuntárias, imprevisíveis e irregulares que ocorrem em diferentes partes do corpo e prejudicam a atividade voluntária. Em alguns casos, os músculos proximais dos membros são mais atingidos; como os movimentos anormais são, então, particularmente violentos, o termo *balismo* tem sido usado para descrevê-los. A coreia pode ser hereditária ou ocorrer como complicação de vários distúrbios clínicos gerais e da terapia com determinados fármacos.

Os movimentos anormais podem ter caráter lento e de contorção (**atetose**) e, em alguns casos, são prolongados a ponto de serem mais adequadamente considerados como posturas anormais (**distonia**). A atetose ou distonia pode ocorrer com lesão cerebral perinatal, com lesões cerebrais focais ou generalizadas, como complicação aguda de determinados fármacos, como acompanhamento de diversos distúrbios neurológicos ou como fenômeno hereditário isolado de causa incerta, conhecido como distonia de torção idiopática ou distonia muscular deformante. Foram identificados vários *loci* genéticos, dependendo da idade de início, do modo de herança e da resposta à terapia dopaminérgica. A base fisiológica é incerta, e o tratamento, insatisfatório.

Os **tiques** são movimentos anormais coordenados e súbitos que tendem a ocorrer de forma repetitiva, sobretudo na face e na cabeça, sobretudo em crianças, e que podem ser suprimidos voluntariamente por curtos períodos de tempo. Os tiques comuns incluem o fungar repetitivo ou o encolher de ombros. Os tiques são únicos ou múltiplos e transitórios ou crônicos. A síndrome de Gilles de la Tourette caracteriza-se por múltiplos tiques crônicos; seu tratamento farmacológico é discutido no final deste capítulo.

booksmedicos.org

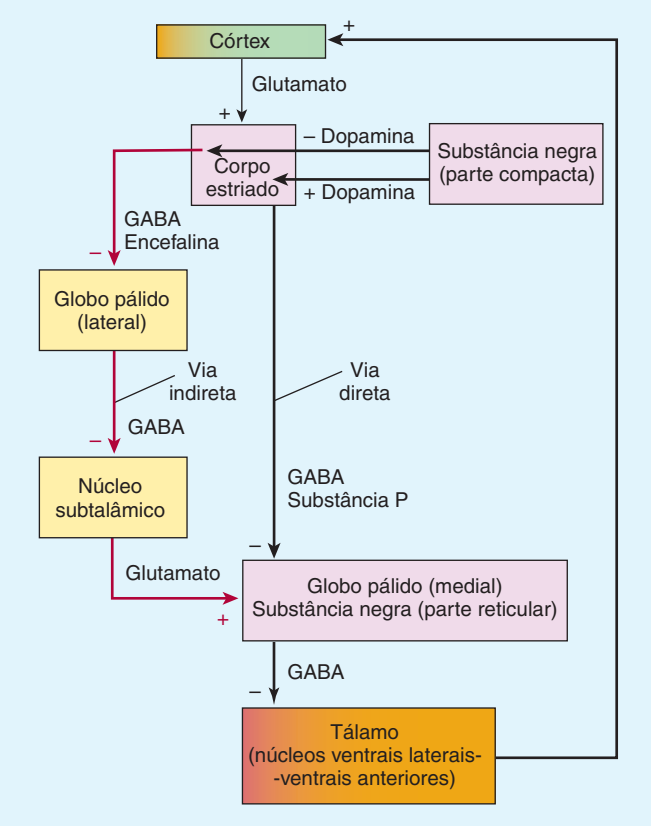


FIGURA 28-1 Circuito funcional entre o córtex, os núcleos da base e o tálamo. São indicados os principais neurotransmissores. Na doença de Parkinson, ocorre degeneração da parte compacta da substância negra, com consequente hiperatividade da via indireta (em vermelho) e aumento da atividade glutamatérgica pelo núcleo subtalâmico.

Muitos dos distúrbios do movimento têm sido atribuídos a comprometimentos dos núcleos da base. O circuito básico dos núcleos da base envolve três alças neuronais de interação, que incluem o córtex e o tálamo, bem como os próprios núcleos da base (Figura 28-1). Entretanto, a função precisa dessas estruturas anatômicas que ainda não estão de todo elucidadas, e não é possível relacionar sintomas isolados com o comprometimento de locais específicos.

PARKINSONISMO

O parkinsonismo caracteriza-se por uma combinação de rigidez, bradicinesia, tremor e instabilidade postural, que pode ocorrer devido a uma variedade de razões, mas, em geral, é idiopática (doença de Parkinson ou paralisia agitante). Ocorre declínio cognitivo em muitos pacientes com a progressão da doença. Outros sintomas não motores – os quais têm recebido crescente atenção – incluem transtornos afetivos (ansiedade ou depressão), alterações da personalidade, anormalidades da função autônoma (funções esfincteriana ou sexual; sufocação; anormalidades da sudorese; distúrbios da regulação da pressão arterial), distúrbios do sono e queixas sensoriais ou dor. Em geral, a doença é progressiva, resultando em incapacidade crescente, a menos que se institua um tratamento efetivo.

Patogênese

A patogênese do parkinsonismo parece estar relacionada com uma combinação de degradação reduzida de proteínas, acúmulo e agregação de proteínas intracelulares, estresse oxidativo, lesão mitocondrial, cascatas inflamatórias e apoptose. Estudos em gêmeos sugerem que os fatores genéticos são importantes, especialmente quando a doença ocorre em pacientes com menos de 50 anos. As anormalidades genéticas reconhecidas respondem por 10 a 15% dos casos. Mutações do gene da α-sinucleína em 4q21 ou a ocorrência de duplicação ou triplicação do gene da sinucleína normal estão associadas à doença de Parkinson, que hoje é reconhecida como uma *sinucleinopatia*. A ocorrência de mutações da cinase 2 com repetição rica em leucina (*LRRK2)* em 12cen e do gene *UCHL1* também pode causar parkinsonismo autossômico dominante. Mutações no gene da *parkina* (6q25.2-q27) provocam parkinsonismo familiar autossômico recessivo, de início precoce, ou parkinsonismo juvenil esporádico. Vários outros genes ou regiões cromossômicas foram associados a formas familiares da doença. Toxinas ambientais ou endógenas também são importantes na etiologia da doença. Estudos epidemiológicos revelaram que o tabagismo, o consumo de café, o uso de fármacos anti-inflamatórios e a presença de altos níveis séricos de ácido úrico são protetores, ao passo que a incidência da doença se apresenta aumentada em indivíduos que trabalham na área acadêmica, assistência à saúde ou agricultura, bem como naqueles com exposição ao chumbo ou manganês ou com deficiência de vitamina D.

O achado de corpúsculos de Lewy (corpúsculos de inclusão intracelulares contendo α-sinucleína) em células dopaminérgicas fetais transplantadas no cérebro de pacientes com parkinsonismo alguns anos antes forneceu certo apoio à pressuposição de que a doença de Parkinson possa representar uma doença priônica.

A coloração da α-sinucleína revelou que a patologia é mais disseminada do que se supunha anteriormente, desenvolvendo-se, no início, no núcleo olfatório e na parte inferior do tronco encefálico (estágio 1 da escala de Braak); em seguida, na parte superior do tronco encefálico (estágio 2), na substância negra (estágio 3), no mesocórtex e no tálamo (estágio 4) e, por fim, em todo o neocórtex (estágio 5). As manifestações motoras da doença de Parkinson surgem no estágio 3 da escala de Braak.

A concentração normalmente alta de dopamina nos núcleos da base do cérebro encontra-se reduzida no parkinsonismo, e as tentativas farmacológicas de restaurar a atividade dopaminérgica com agonistas da levodopa e da dopamina aliviam muitas das manifestações motoras do distúrbio. Uma abordagem alternativa, porém complementar, tem sido restaurar o equilíbrio normal das influências colinérgica e dopaminérgica nos núcleos da base com fármacos antimuscarínicos. A base fisiopatológica dessas terapias no parkinsonismo idiopático consiste na perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, que normalmente inibem o débito das células GABAérgicas no corpo estriado (Figura 28-2). Os fármacos que induzem síndromes parkinsonianas são antagonistas dos receptores de dopamina (p. ex., agentes antipsicóticos; ver Capítulo 29) ou levam à destruição dos neurônios nigroestriatais dopaminérgicos (p. ex., 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina [MPTP]; ver adiante). Verifica-se também uma depleção de vários outros neurotransmissores, como a norepinefrina, no cérebro de

booksmedicos.org

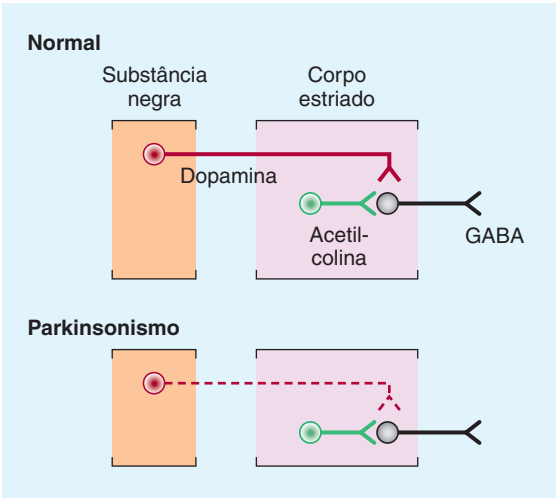


FIGURA 28-2 Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos no parkinsonismo. **Parte superior:** os neurônios dopaminérgicos (vermelho) que se originam na substância negra normalmente inibem o efluxo GABAérgico do estriado, enquanto os neurônios colinérgicos (verde) exercem um efeito excitatório. **Parte inferior:** no parkinsonismo, observa-se uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos (tracejado, em vermelho).

indivíduos com parkinsonismo, porém essas deficiências são de relevância clínica incerta.

LEVODOPA

A dopamina não atravessa a barreira hematencefálica e, quando administrada na circulação periférica, não exerce nenhum efeito terapêutico no parkinsonismo. Entretanto, a (–)-3-(3,4-di-hidroxifenil)-L-alanina (levodopa), o precursor metabólico imediato da dopamina, entra efetivamente no cérebro (por meio de um transportador de L-aminoácidos, LAT), onde é descarboxilada a dopamina (ver Figura 6-5). Foram também desenvolvidos vários agonistas do receptor de dopamina não catecolamina, podendo resultar em benefício clínico, conforme discutido adiante.

Os receptores de dopamina são abordados de modo pormenorizado nos Capítulos 21 e 29. Existem cinco subtipos desses receptores. Os receptores D_1 e D_5 são classificados na família de receptores D_1 com base em fatores genéticos e bioquímicos; os receptores D_2, D_3 e D_4 pertencem à família de receptores D_2. Os receptores de dopamina do tipo D_1 estão localizados na parte compacta da substância negra e, pré-sinapticamente, nos axônios estriatais que se originam dos neurônios corticais e das células dopaminérgicas na substância negra. Os receptores D_2 têm uma localização pós-sináptica nos neurônios estriatais e pré-sináptica nos axônios da substância negra pertencentes a neurônios dos núcleos da base. Os benefícios dos fármacos antiparkinsonianos dopaminérgicos parecem depender, em grande parte, da estimulação dos receptores D_2. Entretanto, a estimulação dos receptores D_1 também pode ser necessária para a obtenção do benefício máximo, e um dos fármacos mais recentes é seletivo para D_3. Os derivados do esporão do centeio (*ergot*) agonistas parciais ou agonistas da dopamina, como a lergotrila e a bromocriptina, que são poderosos estimuladores dos receptores D_2, apresentam propriedades antiparkinsonianas, ao passo que certos bloqueadores da dopamina, que são antagonistas seletivos de D_2, podem induzir parkinsonismo.

Química

A dopa é o aminoácido precursor da dopamina e da norepinefrina (discutida no Capítulo 6). Sua estrutura é apresentada na Figura 28-3. A levodopa é o estereoisômero levorrotatório da dopa.

Farmacocinética

A levodopa é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, porém sua absorção depende da velocidade de esvaziamento gástrico e do pH do conteúdo gástrico. A ingestão de alimentos retarda o aparecimento da levodopa no plasma. Além disso, certos aminoácidos do alimento ingerido podem competir com o fármaco para a sua absorção intestinal e transporte do sangue para o cérebro. Em geral, as concentrações plasmáticas alcançam o seu valor máximo entre 1 e 2 horas após uma dose oral, e a meia-vida plasmática situa-se, geralmente, entre 1 e 3 horas, embora exiba uma considerável variação entre os indivíduos. Cerca de dois terços da dose aparecem na urina como metabólitos no decorrer de 8 horas após a administração de uma dose oral, e os principais produtos metabólicos consistem

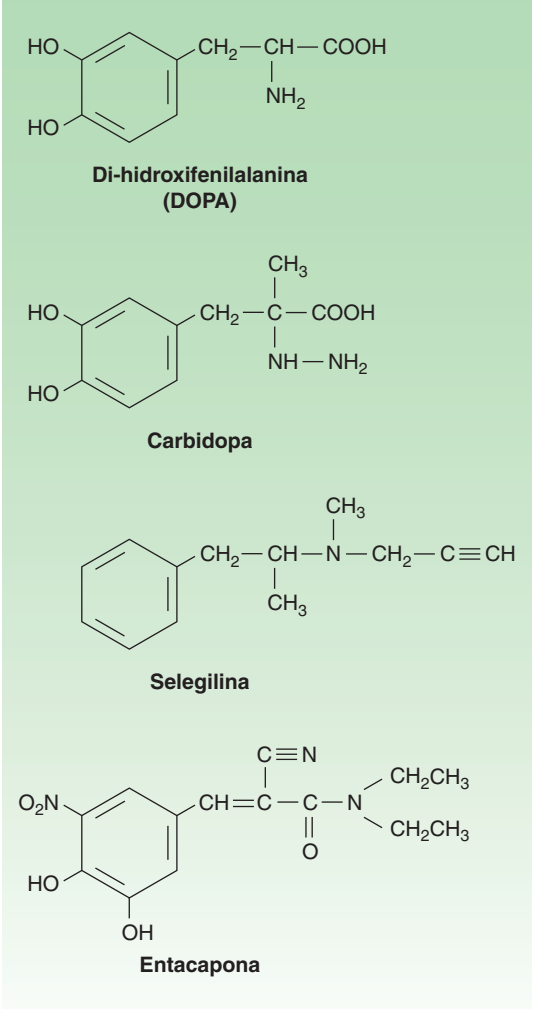


FIGURA 28-3 Alguns fármacos usados no tratamento do parkinsonismo.

booksmedicos.org

em ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (ácido homovanílico, HVA) e ácido di-hidroxifenilacético (DOPAC). Infelizmente, apenas cerca de 1 a 3% da levodopa administrada entra de fato no cérebro de modo inalterado; o restante é metabolizado fora do cérebro, sobretudo por descarboxilação a dopamina, que não penetra na barreira hematencefálica. Por conseguinte, a levodopa precisa ser administrada em grandes quantidades quando usada isoladamente. Entretanto, quando administrada em associação a um inibidor da dopa descarboxilase, que não penetra na barreira hematencefálica, o metabolismo periférico da levodopa é reduzido, os níveis plasmáticos de levodopa são mais altos, a meia-vida plasmática é mais longa e uma maior quantidade de dopa fica disponível para entrada no cérebro (Figura 28-4). Com efeito, a administração concomitante de um inibidor periférico da dopa descarboxilase, como a carbidopa, pode reduzir as necessidades diárias de levodopa em aproximadamente 75%.

Uso clínico

Os melhores resultados do tratamento com levodopa são obtidos nos primeiros anos de tratamento. Isso ocorre algumas vezes porque a dose diária de levodopa precisa ser reduzida com o passar do tempo, a fim de se evitarem efeitos colaterais com doses que foram bem toleradas no início. Alguns pacientes também se tornam menos responsivos à levodopa, talvez devido a uma perda dos terminais nervosos nigroestriatais dopaminérgicos ou a algum processo patológico envolvendo diretamente os receptores dopamínicos estriatais. Por essas razões, os benefícios do tratamento com levodopa com frequência começam a diminuir depois de cerca de 3 ou 4 anos de terapia, independentemente da resposta terapêutica inicial. Embora a terapia com levodopa não interrompa a progressão do parkinsonismo, seu início precoce diminui a taxa de mortalidade. Entretanto, o tratamento em longo prazo pode levar a vários problemas, como o fenômeno de liga-desliga discutido adiante. O momento mais

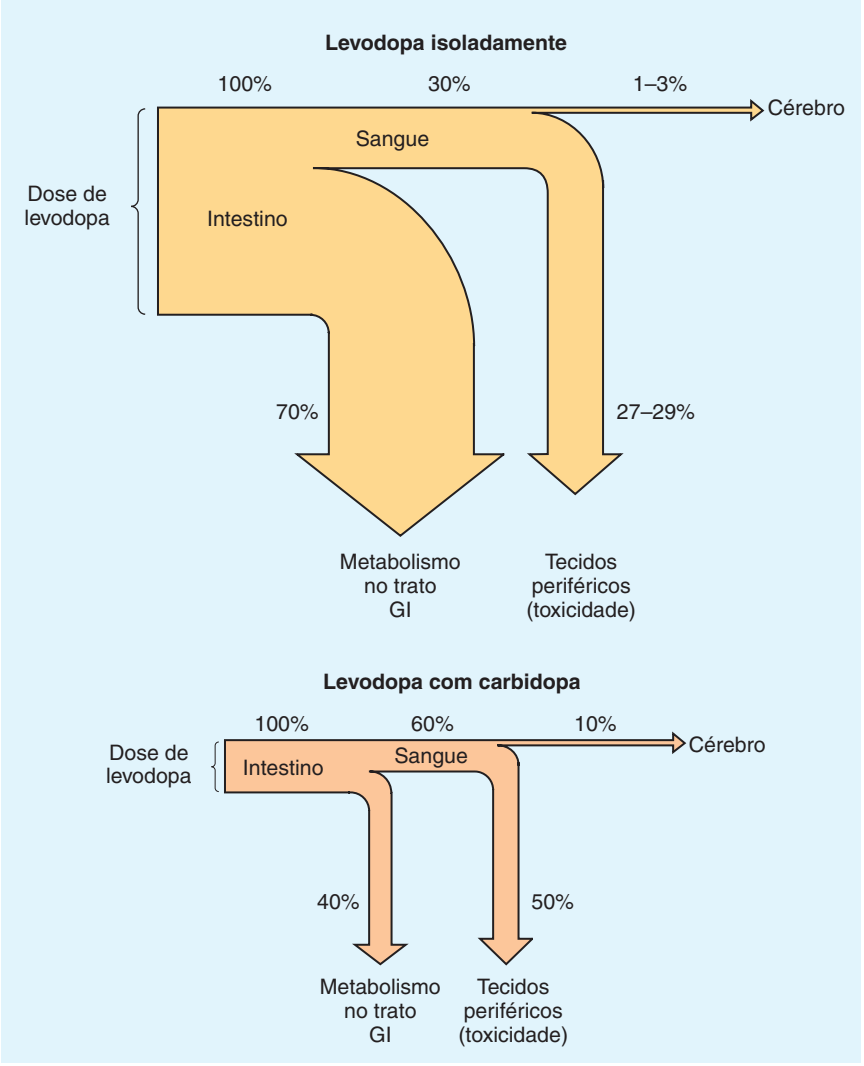


FIGURA 28-4 Destino da levodopa administrada por via oral e efeito da carbidopa, estimado a partir de dados obtidos de animais. A amplitude de cada via indica a quantidade absoluta do fármaco em cada local, enquanto as porcentagens mostradas denotam a proporção relativa da dose administrada. Os benefícios da coadministração de carbidopa incluem redução da quantidade de levodopa necessária para se obter benefício e a quantidade absoluta desviada para os tecidos periféricos e aumento da fração da dose que alcança o cérebro. GI, gastrintestinal. (Dados de Nutt JG, Fellman JH: Pharmacokinetics of levodopa. Clin Neuropharmacol 1984;7:35.)

booksmedicos.org

apropriado para se introduzir a terapia com levodopa deve, portanto, ser determinado individualmente.

Quando utilizada, a levodopa é em geral administrada em associação com **carbidopa** (Figura 28-3), um inibidor periférico da dopa descarboxilase, que diminui a conversão periférica em dopamina. O tratamento com essa associação é iniciado com uma pequena dose, por exemplo, 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa, três vezes ao dia, com aumento gradual da dose. Esses fármacos devem ser tomados 30 a 60 minutos antes das refeições. A maioria dos pacientes eventualmente necessita de 25 mg de carbidopa e 250 mg de levodopa, três ou quatro vezes ao dia. Em geral, é preferível a manutenção do tratamento com esse agente em um baixo nível (p. ex., carbidopa-levodopa 25/100, três vezes ao dia), quando possível, e, se houver necessidade, acrescentar um agonista da dopamina, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de flutuações na resposta. Dispõe-se de uma formulação de liberação controlada de carbidopa-levodopa, útil em casos de pacientes com flutuações estabelecidas da resposta, ou como meio de se reduzir a frequência de dosagem. Há no comércio uma formulação de carbidopa-levodopa (10/100, 25/100, 25/250) que se desintegra na boca e é deglutida com a saliva que é mais bem administrada cerca de 1 hora antes das refeições. A associação de levodopa, carbidopa e um inibidor da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (entacapona) é discutida em uma seção posterior. Por fim, a terapia com levodopa-carbidopa por *infusão* no duodeno ou no jejuno superior parece ser segura e superior a várias terapias de associação orais em pacientes que apresentam flutuações da resposta. Trata-se de uma terapia aprovada na Europa e no Canadá para o tratamento do parkinsonismo avançado responsivo à levodopa, mas que ainda não está disponível nos Estados Unidos. Um tubo de acesso permanente é inserido por meio de gastrostomia endoscópica percutânea em pacientes que tiveram uma boa resposta ao gel de carbidopa-levodopa administrado por sonda nasoduodenal. Administra-se um bolo pela manhã (100 a 300 mg de levodopa) por meio de uma bomba de infusão portátil, seguido de uma dose de manutenção contínua (40 a 120 mg/h), com bolos suplementares, se houver necessidade.

A levodopa pode melhorar muitas das manifestações motoras clínicas do parkinsonismo, porém é particularmente efetiva para aliviar a bradicinesia e quaisquer incapacidades decorrentes. Quando introduzida pela primeira vez, cerca de um terço dos pacientes responde muito bem, porém o outro terço nem tanto. A maior parte dos pacientes restantes não é capaz de tolerar a medicação ou simplesmente não responde a ela, em particular quando esses indivíduos não apresentam doença de Parkinson clássica.

Efeitos colaterais

A. Efeitos gastrintestinais

Quando a levodopa é administrada sem um inibidor periférico da descarboxilase, ocorrem anorexia, náuseas e vômitos em cerca de 80% dos pacientes. Esses efeitos colaterais podem ser minimizados ingerindo-se o fármaco em doses fracionadas, com as refeições ou logo depois, e aumentando-se a dose diária total muito lentamente. Os antiácidos administrados 30 a 60 minutos antes da levodopa também são benéficos. Os vômitos têm sido atribuídos à estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora, localizada no tronco encefálico, porém fora da barreira hematencefálica. Felizmente, verifica-se o desenvolvimento de tolerância a esse efeito emético em muitos pacientes. Deve-se evitar o uso de antieméticos, como as fenotiazinas, porque esses fármacos reduzem os efeitos antiparkinsonianos da levodopa e podem exacerbar a doença.

Quando a levodopa é administrada em associação com carbidopa, os efeitos gastrintestinais colaterais são muito menos frequentes e bem menos graves, ocorrendo em menos de 20% dos casos, de modo que os pacientes podem tolerar doses proporcionalmente mais altas.

B. Efeitos cardiovasculares

Foi descrita a ocorrência de uma variedade de arritmias cardíacas em pacientes em uso de levodopa, inclusive taquicardia, extrassístoles ventriculares e, raramente, fibrilação atrial. Esse efeito foi atribuído à formação periférica aumentada de catecolaminas. A incidência dessas arritmias é baixa, mesmo na presença de doença cardíaca estabelecida, e pode ser ainda mais reduzida se a levodopa for tomada em associação a um inibidor periférico da descarboxilase.

A hipotensão postural é comum, porém com frequência assintomática e tende a diminuir com o tratamento continuado. Pode ocorrer também hipertensão arterial, em particular na presença de inibidores não seletivos da monoaminoxidase ou simpatomiméticos, ou quando são utilizadas doses maciças de levodopa.

C. Efeitos comportamentais

Foi relatada uma ampla variedade de efeitos mentais adversos, inclusive depressão, ansiedade, agitação, insônia, sonolência, confusão, delírios, alucinações, pesadelos, euforia e outras alterações do humor ou da personalidade. Esses efeitos colaterais são mais comuns em pacientes em uso de levodopa em associação a um inibidor da descarboxilase, e não em uso de levodopa como única medicação, presumivelmente devido aos níveis mais elevados alcançados no cérebro. Podem ser precipitados por doença intercorrente ou por cirurgia. Talvez haja necessidade de se reduzir a dose ou suspender a medicação. Vários agentes antipsicóticos atípicos que apresentam baixa afinidade pelos receptores dopamínicos D_2 (clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona; ver Capítulo 29) estão hoje disponíveis e podem ter particular utilidade para neutralizar essas complicações comportamentais.

D. Discinesias e flutuações na resposta

Ocorrem discinesias em até 80% dos pacientes que recebem terapia com levodopa por mais de 10 anos. A natureza das discinesias causadas pela dopa varia entre pacientes, mas tende a permanecer constante em cada um deles. A coreoatetose da face e da parte distal dos membros constitui a apresentação mais comum. O desenvolvimento de discinesias está relacionado com a dose, porém existe uma considerável variação individual na dose necessária para produzi-las. Diversos compostos estão sendo estudados como possíveis agentes antidiscinesia, porém esses estudos ainda estão em uma fase inicial.

Certas flutuações na resposta clínica à levodopa ocorrem com frequência crescente à medida que o tratamento continua. Em alguns pacientes, essas flutuações estão relacionadas com o momento de ingestão da levodopa (**reações de desgaste** ou **acinesia do final da dose**). Em outros casos, as flutuações no estado clínico não estão relacionadas com o momento de administração das doses **(fenômeno de liga-desliga).** No fenômeno de liga-desliga, os períodos "desligados" de acinesia acentuada alternam-se durante o curso de algumas horas com períodos "ligados" de melhora da mobilidade, porém com discinesia acentuada. Para pacientes com períodos "desligados" intensos, que não respondem a outras medidas, a injeção subcutânea de apomorfina pode proporcionar um benefício temporário.

booksmedicos.org

O fenômeno tende a ocorrer em pacientes que inicialmente responderam bem ao tratamento. O mecanismo exato não foi esclarecido. As discinesias podem estar relacionadas com uma distribuição desigual de dopamina estriatal. A desnervação dopaminérgica com estimulação pulsátil crônica dos receptores de dopamina com levodopa tem sido associada ao desenvolvimento de discinesias. Observa-se uma incidência mais baixa de discinesias quando a levodopa é administrada de modo contínuo (p. ex., por via intraduodenal ou intrajejunal) e com sistemas de liberação do fármaco que possibilitam uma administração mais contínua de medicação dopaminérgica.

E. Outros efeitos colaterais

Pode ocorrer midríase, que pode precipitar um ataque de glaucoma agudo em alguns pacientes. Outros efeitos colaterais relatados, porém de ocorrência rara, incluem várias discrasias sanguíneas; teste de Coombs positivo com evidências de hemólise; ondas de calor; agravamento ou precipitação de gota; anormalidades do olfato ou do paladar; coloração acastanhada da saliva, da urina ou de secreções vaginais; priapismo; elevações discretas – geralmente transitórias – dos níveis sanguíneos de ureia e níveis séricos de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Interrupção temporária dos fármacos

Um breve período sem o uso de fármacos (suspensão do fármaco por 3 a 21 dias) pode melhorar temporariamente a responsividade à levodopa e aliviar alguns de seus efeitos colaterais; entretanto, essa interrupção temporária geralmente tem pouca utilidade no tratamento do fenômeno de liga-desliga. Além disso, a interrupção temporária do fármaco comporta os riscos de pneumonia por aspiração, trombose venosa, embolia pulmonar e depressão em consequência da imobilidade que acompanha o parkinsonismo grave. Por esses motivos, e devido à natureza temporária de qualquer benefício, não se recomenda a interrupção temporária do fármaco.

Interações medicamentosas

As doses farmacológicas de piridoxina (vitamina B_6) aumentam o metabolismo extracerebral da levodopa e, portanto, podem impedir seu efeito terapêutico, a menos que seja também administrado um inibidor periférico da descarboxilase. A levodopa não deve ser administrada a pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase A ou no decorrer de duas semanas após a sua suspensão, visto que essa combinação pode resultar em crises hipertensivas.

Contraindicações

A levodopa não deve ser administrada a pacientes psicóticos, visto que pode exacerbar o transtorno mental. Está também contraindicada para pacientes com glaucoma de ângulo fechado; entretanto, aqueles que apresentam glaucoma de ângulo aberto crônico podem receber o fármaco se a pressão intraocular estiver bem controlada e se for possível monitorá-la. É mais bem administrada em associação com carbidopa a pacientes com doença cardíaca; mesmo assim, o risco de arritmias cardíacas é leve. Os pacientes com úlcera péptica ativa também devem ser tratados com cuidado, visto que já ocorreu ocasionalmente sangramento gastrintestinal com levodopa. Como a levodopa é um precursor da melanina cutânea e, concebivelmente, pode ativar um melanoma maligno, deve ser usada com cuidado particular em pacientes com história de melanoma ou com suspeita de lesões cutâneas não diagnosticadas; esses pacientes devem ser monitorados regularmente por um dermatologista.

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Os fármacos que atuam diretamente sobre os receptores de dopamina podem ter efeito benéfico, além daquele da levodopa (Figura 28-5). Diferentemente da levodopa, não exigem conversão enzimática em um metabólito ativo, atua diretamente sobre os receptores de dopamina pós-sinápticos, não possuem nenhum metabólito potencialmente tóxico e não competem com outras substâncias pelo seu transporte ativo no sangue e através da barreira hematencefálica. Além disso, os fármacos que afetam seletivamente determinados receptores de dopamina (mas nem todos) podem ter efeitos adversos mais limitados do que a levodopa. Diversos agonistas da dopamina apresentam atividade antiparkinsoniana. Os agonistas da dopamina mais antigos (bromocriptina e pergolida) derivam do esporão do centeio (ergolina) (ver Capítulo 16) e raramente – ou nunca – são usados no tratamento do parkinsonismo. Seus efeitos colaterais causam mais preocupação do que aqueles dos agentes mais recentes (pramipexol e ropinirol). Entretanto, vários transtornos do controle de impulsos (como jogo patológico, compra compulsiva ou hipersexualidade) podem ser exacerbados pela ativação dos receptores de dopamina D_2 ou D_3 no sistema mesocorticolímbico de certos indivíduos. Esses transtornos podem ocorrer com um agonista da dopamina, e não com outro. Não dependem da dose; todavia, em alguns pacientes, pode-se obter uma melhora com a redução da dose.

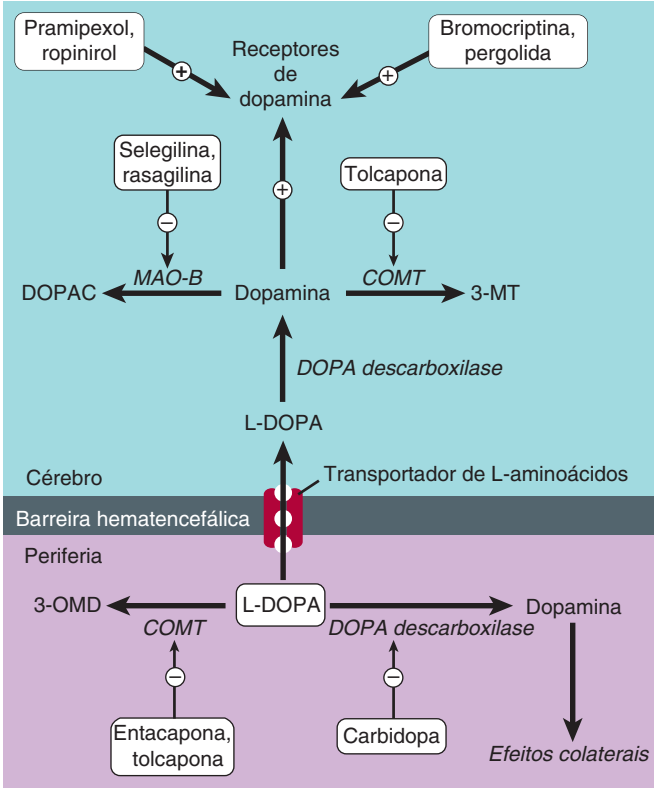


FIGURA 28-5 Estratégias farmacológicas para a terapia dopaminérgica da doença de Parkinson. Os fármacos e seus efeitos estão indicados (ver o texto). MAO, monoaminoxidase; COMT, catecol-*O*-metiltransferase; DOPAC, ácido di-hidroxifenilacético; L-DOPA; levodopa; 3-OMD, 3-*O*-metildopa; 3-MT, 3-metoxitiramina.

booksmedicos.org

A prevalência dos transtornos do controle de impulsos varia em diferentes relatos, mas pode alcançar 15 a 25% dos pacientes com parkinsonismo tratados com esses fármacos. Os fatores de risco incluem história de uso de substâncias ou história familiar de jogo patológico.

Não há evidências de que um agonista supere o outro; entretanto, cada paciente pode responder a um, mas não a outro desses agentes. Além disso, a sua duração de ação varia e é prolongada pelas preparações de liberação prolongada. A apomorfina consiste em um potente agonista da dopamina, porém é discutida separadamente em uma seção posterior deste capítulo, devido à sua utilização sobretudo como fármaco de resgate para pacientes com flutuações incapacitantes da resposta à levodopa.

Os agonistas da dopamina desempenham uma função importante como terapia de primeira linha para doença de Parkinson e o seu uso está associado a uma incidência mais baixa das flutuações da resposta e discinesias que ocorrem com terapia em longo prazo com levodopa. Em consequência, a terapia dopaminérgica é frequentemente iniciada com um agonista da dopamina. De modo alternativo, uma pequena dose de carbidopa mais levodopa (p. ex., 25/100, 3 vezes/dia) é introduzida e, em seguida, acrescenta-se um agonista da dopamina. Em ambos os casos, a dose de agonista da dopamina é aumentada gradualmente, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. Os agonistas da dopamina também podem ser administrados a pacientes com parkinsonismo que não utilizam levodopa e que apresentam acinesia do final da dose ou fenômeno liga-desliga, ou que estão se tornando resistentes ao tratamento com levodopa. Nessas circunstâncias, em geral é necessário reduzir a dose de levodopa para evitar efeitos adversos intoleráveis. A resposta a um agonista da dopamina é, em geral, decepcionante nos pacientes que nunca responderam à levodopa.

Bromocriptina

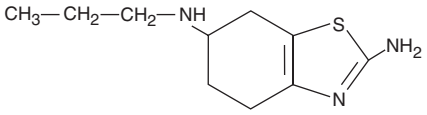
A bromocriptina é um D_2-agonista; sua estrutura consta na Tabela 16-6. Esse fármaco foi bastante usado no tratamento da doença de Parkinson; todavia, hoje, é raramente utilizado para esse propósito, tendo sido superado por agonistas mais recentes da dopamina. A dose diária habitual de bromocriptina para o tratamento do parkinsonismo varia entre 7,5 e 30 mg. Para minimizar os efeitos colaterais, a dose é lentamente aumentada no decorrer de 2 ou 3 meses, dependendo da resposta ou do aparecimento de reações adversas.

Pergolida

A pergolida, outro derivado do esporão do centeio, estimula diretamente os receptores tanto D_1 como D_2. Foi também amplamente usada no tratamento do parkinsonismo, porém não está mais disponível nos Estados Unidos, visto que a sua administração tem sido associada ao desenvolvimento de doença cardíaca valvar. Todavia, continua sendo usada em certos países.

Pramipexol

O pramipexol não é um derivado do esporão do centeio, mas tem afinidade preferencial pela família D_3 de receptores. O pramipexol é efetivo como monoterapia para o parkinsonismo leve e também se mostra útil em pacientes com doença avançada, possibilitando a redução da dose de levodopa e atenuando as flutuações de resposta. O pramipexol pode melhorar os sintomas afetivos. Foi sugerido um possível efeito neuroprotetor em virtude de sua capacidade de eliminar o peróxido de hidrogênio e aumentar a atividade neurotrófica em culturas de células dopaminérgicas mesencefálicas.

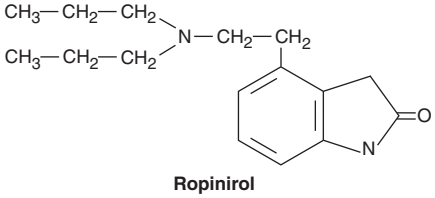


Pramipexol

O pramipexol é rapidamente absorvido após administração oral, alcançando concentrações plasmáticas máximas em cerca de 2 horas. É excretado em grande parte de modo inalterado na urina. Sua administração é iniciada em uma dose de 0,125 mg três vezes ao dia, dobrada depois de 1 semana e novamente depois de outra semana. Os incrementos adicionais na dose diária são de 0,75 mg a intervalos semanais, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. A maioria dos pacientes necessita de 0,5 a 1,5 mg três vezes ao dia. A presença de insuficiência renal pode exigir um ajuste da dose. Na atualidade, há uma preparação de liberação prolongada, administrada uma vez ao dia, em uma dose que equivale à dose diária total do pramipexol convencional. Em geral, a preparação de liberação prolongada é mais conveniente para os pacientes e evita flutuações nos níveis sanguíneos do fármaco no decorrer do dia.

Ropinirol

O ropinirol (atualmente disponível em uma preparação genérica), outro derivado não ergolina, é um agonista do receptor D_2 relativamente puro, efetivo como monoterapia em pacientes com doença leve e como meio de facilitar a resposta à levodopa em pacientes com doença mais avançada e flutuações na resposta. O ropinirol é introduzido em uma dose de 0,25 mg, três vezes ao dia, e a dose diária total é então aumentada em 0,75 mg, a intervalos semanais, até a quarta semana, e, posteriormente, em 1,5 mg. Na maioria dos casos, é necessária uma dose entre 2 e 8 mg três vezes ao dia. O ropinirol é metabolizado pela CYP1A2; outros fármacos metabolizados por essa isoforma podem reduzir significativamente a sua depuração. Dispõe-se de uma preparação de liberação prolongada, administrada uma vez ao dia.



Ropinirol

Rotigotina

A rotigotina, um agonista da dopamina, administrada diariamente por meio de adesivo na pele, está aprovada para o tratamento da doença de Parkinson em seu estágio inicial. Essa forma de administração proporciona, supostamente, uma estimulação dopaminérgica mais contínua do que a medicação oral no início da doença; a sua eficácia na doença mais avançada não está tão bem definida. Os benefícios e os efeitos colaterais assemelham-se aos de outros agonistas da dopamina, porém também podem ocorrer reações no local de aplicação, algumas vezes graves.

Efeitos colaterais dos agonistas da dopamina

A. Efeitos gastrintestinais

Podem ocorrer anorexia, náuseas e vômitos quando um agonista da dopamina é introduzido; esses efeitos são minimizados

booksmedicos.org

com a administração da medicação no momento das refeições. Além disso, podem ocorrer constipação intestinal, dispepsia e sintomas de esofagite de refluxo. Foi relatada a ocorrência de sangramento de ulceração péptica.

B. Efeitos cardiovasculares

Pode ocorrer hipotensão postural, sobretudo no início da terapia. O vasospasmo digital indolor constitui uma complicação relacionada com a dose do tratamento em longo prazo com derivados do esporão do centeio (bromocriptina ou pergolida). Quando ocorrem arritmias cardíacas, elas constituem uma indicação para se interromper o tratamento. O edema periférico é algumas vezes problemático. Pode ocorrer valvopatia cardíaca com o uso de pergolida.

C. Discinesias

Podem ocorrer movimentos anormais semelhantes àqueles introduzidos pela levodopa, os quais são revertidos com uma redução da dose total dos fármacos dopaminérgicos em uso.

D. Transtornos mentais

A confusão, as alucinações, os delírios e outras reações psiquiátricas constituem complicações potenciais do tratamento dopaminérgico, que são mais comuns e mais graves com agonistas dos receptores de dopamina do que com a levodopa. Podem ocorrer transtornos do controle de impulsos como exagero de uma tendência prévia ou como novo fenômeno, podendo resultar em jogo, compras, apostas e atividade sexual compulsivos, bem como em outros comportamentos (ver Capítulo 32). Esses transtornos desaparecem com a interrupção da medicação agressiva e, algumas vezes, simplesmente com uma redução da dose. Parece não haver nenhuma diferença entre os vários agonistas da dopamina quanto à sua capacidade de induzir esses transtornos. Em geral, os transtornos do controle de impulsos não são relatados pelos pacientes e suas famílias e, com frequência, não são identificados pelos profissionais de saúde.

E. Miscelânea

Outros efeitos colaterais relatados dos agonistas da dopamina derivados do esporão do centeio incluem cefaleia, congestão nasal, aumento do estado de vigília, infiltrados pulmonares, fibrose pleural e retroperitonial e eritromelalgia. A eritromelalgia consiste em pés e, em certas ocasiões, em mãos avermelhados, sensíveis à palpação, doloridos e inchados, algumas vezes associada à artralgia; os sinais e os sintomas desaparecem no decorrer de poucos dias após a interrupção do fármaco responsável. Em raros casos, foi constatada uma tendência incontrolável a adormecer em momentos inapropriados, em particular em pacientes que usam pramipexol ou ropinirol, exigindo a interrupção da medicação.

Contraindicações

Os agonistas da dopamina estão contraindicados para pacientes com história de doença psicótica ou infarto do miocárdio recente, ou com ulceração péptica ativa. É melhor evitar os agonistas derivados do esporão do centeio em pacientes com doença vascular periférica.

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Foram identificados dois tipos de monoaminoxidase no sistema nervoso. A monoaminoxidase A metaboliza a norepinefrina, a serotonina e a dopamina; já a monoaminoxidase B metaboliza seletivamente a dopamina. A **selegilina** (Figura 28-3), um inibidor seletivo irreversível da monoaminoxidase B em doses normais (em doses mais altas, o fármaco também inibe a monoaminoxidase A), retarda a degradação da dopamina (Figura 28-5); em consequência, aumenta e prolonga o efeito antiparkinsoniano da levodopa (possibilitando, assim, uma redução da dose de levodopa), além de poder reduzir os fenômenos leves de liga-desliga ou de desgaste. Por conseguinte, a selegilina é usada como terapia adjuvante para pacientes com declínio ou flutuação da resposta à levodopa. A dose padrão de selegilina é de 5 mg no desjejum e 5 mg no almoço. A selegilina pode causar insônia quando ingerida mais tarde durante o dia.

A selegilina apresenta um efeito terapêutico apenas mínimo sobre o parkinsonismo quando administrada isoladamente. Estudos realizados em animais sugerem que o fármaco pode reduzir a progressão da doença, porém estudos clínicos conduzidos para testar o efeito da selegilina sobre a progressão do parkinsonismo em seres humanos forneceram resultados ambíguos. Os achados em um grande estudo multicêntrico foram usados para sugerir um efeito benéfico no retardamento da progressão da doença, mas podem ter refletido simplesmente uma resposta sintomática.

A **rasagilina**, outro inibidor da monoaminoxidase B, é mais potente do que a selegilina na prevenção do parkinsonismo induzido por MPTP e está sendo usada para tratamento sintomático precoce. A dose padrão é de 1 mg/dia. A rasagilina também é usada como terapia adjuvante, em uma dose de 0,5 ou 1 mg/dia, para prolongar os efeitos da levodopa-carbidopa em pacientes com doença avançada. Um grande estudo de início tardio, duplo-cego, controlado por placebo (o estudo clínico ADAGIO) para avaliar se existe algum benefício neuroprotetor (i.e., redução da evolução da doença) forneceu resultados pouco definidos: uma dose diária de 1 mg preencheu todos os objetivos finais do estudo e pareceu retardar a progressão da doença, o que não foi observado com uma dose de 2 mg. É difícil explicar esses achados, e a decisão quanto ao uso da rasagilina para fins neuroprotetores continua sendo, assim, uma decisão individual.

Nem a selegilina nem a rasagilina devem ser tomadas por pacientes em uso de petidina, tramadol, metadona, propoxifeno, ciclobenzaprina ou erva-de-são-joão. O antitussígeno dextrometorfano também deve ser evitado por pacientes em uso de um dos inibidores da monoaminoxidase B; com efeito, é prudente recomendar aos pacientes que evitem todos os remédios de venda livre para resfriado. A rasagilina ou a selegilina devem ser usadas com cuidado em pacientes que utilizam antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação de serotonina, devido ao risco teórico de interações tóxicas agudas do tipo síndrome serotoninérgica (ver Capítulo 16), porém essa situação raramente ocorre na prática. Esses fármacos intensificam os efeitos colaterais da levodopa.

A administração combinada de levodopa e de um inibidor de ambas as formas de monoaminoxidase (i.e., um inibidor não seletivo) deve ser evitada, visto que pode levar a crises hipertensivas, provavelmente em virtude do acúmulo periférico de norepinefrina.

INIBIDORES DA CATECOL-*O*-METILTRANSFERASE

A inibição da dopa descarboxilase está associada a uma ativação compensatória de outras vias do metabolismo da levodopa, em

booksmedicos.org

especial a catecol-*O*-metiltransferase (COMT), com consequente aumento dos níveis plasmáticos de 3-*O*-metildopa (3-OMD). Os níveis elevados de 3-OMD têm sido associados a uma resposta terapêutica precária à levodopa, talvez em parte pelo fato de a 3-OMD competir com a levodopa por um mecanismo de transporte ativo que governa o seu transporte através da mucosa intestinal e da barreira hematencefálica. Os inibidores seletivos da COMT, como a **tolcapona** e a **entacapona**, também prolongam a ação da levodopa, diminuindo o seu metabolismo periférico (Figura 28-5). A depuração da levodopa é reduzida; portanto, ocorre aumento de sua biodisponibilidade relativa. Nem o tempo necessário para atingir o pico de concentração nem a concentração máxima de levodopa são aumentados. Esses agentes podem ser úteis em pacientes em uso de levodopa que desenvolveram flutuações da resposta – resultando em uma resposta mais estável, tempo "ligado" mais prolongado e opção de se reduzir a dose diária total de levodopa. A tolcapona e a entacapona estão bastante disponíveis, porém prefere-se, em geral, a entacapona, visto que não tem sido associada à hepatotoxicidade.

Os efeitos farmacológicos da tolcapona e da entacapona assemelham-se, e ambas são rapidamente absorvidas, ligadas às proteínas plasmáticas e metabolizadas antes de sua excreção. Todavia, a tolcapona possui efeitos tanto centrais como periféricos, ao passo que o efeito da entacapona é periférico. A meia-vida de ambos os fármacos é de cerca de 2 horas, porém a tolcapona é um pouco mais potente e tem maior duração de ação. A tolcapona é administrada em uma dose-padrão de 100 mg, três vezes ao dia; alguns pacientes necessitam de uma dose diária de duas vezes essa quantidade. Por outro lado, a entacapona (200 mg) precisa ser tomada com cada dose de levodopa, até seis vezes ao dia.

Os efeitos adversos dos inibidores da COMT estão relacionados, em parte, com a exposição aumentada à levodopa e consistem em discinesias, náuseas e confusão. Com frequência, é necessário reduzir a dose diária de levodopa em cerca de 30% nas primeiras 48 horas para evitar ou reverter essas complicações. Outros efeitos colaterais incluem diarreia, dor abdominal, hipotensão ortostática, distúrbios do sono e coloração alaranjada da urina. A tolcapona pode causar elevação dos níveis das enzimas hepáticas e raramente tem sido associada à morte por insuficiência hepática aguda; por conseguinte, não deve ser usada em pacientes com resultados anormais das provas de função hepática. Seu uso nos Estados Unidos exige um consentimento assinado pelo paciente (fornecido na bula do produto), com monitoração das provas de função hepática a cada 2 a 4 semanas, durante os primeiros 6 meses e, em seguida, periodicamente, porém com menos frequência. A medicação deve ser interrompida e não deve ser reintroduzida se a lesão hepática se tornar evidente. Essa toxicidade não foi relatada com a entacapona.

Uma preparação comercial consiste na associação de levodopa com carbidopa e entacapona. Está disponível em três concentrações: 50 (50 mg de levodopa mais 12,5 mg de carbidopa e 200 mg de entacapona), 100 (100 mg, 25 mg e 200 mg, respectivamente) e 150 (150 mg, 37,5 mg e 200 mg). O uso dessa preparação simplifica o esquema farmacológico e requer o consumo de um número menor de comprimidos. A preparação é vendida ao preço de seus componentes individuais ou a um menor preço. Essa associação pode proporcionar maior benefício sintomático do que a levodopa e carbidopa isoladamente. Entretanto, apesar da conveniência de uma única preparação de associação, o uso do medicamento, em lugar de levodopa-carbidopa, tem sido associado à ocorrência mais precoce e à frequência aumentada de discinesia. No momento, está sendo realizada uma pesquisa a fim de se verificar se o uso dessa associação está ligado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, morte cardiovascular).

APOMORFINA

A injeção subcutânea de cloridrato de apomorfina**,** um potente agonista da dopamina não ergolínico que interage nos receptores D_2 pós-sinápticos no núcleo caudado e putame, mostra-se efetiva para alívio temporário ("resgate") dos períodos desligados de acinesia em pacientes com terapia dopaminérgica otimizada. A apomorfina é rapidamente captada no sangue e, em seguida, no cérebro, produzindo um benefício clínico que começa cerca de 10 minutos após a sua injeção e que persiste por até 2 horas. A dose ideal é identificada pela administração de doses de teste crescentes até a obtenção de um benefício adequado ou até alcançar uma dose máxima de 0,6 mL (6 mg) com monitoração da pressão arterial em decúbito e ortostática antes da injeção e, em seguida, a cada 20 minutos por uma hora após a sua administração. A maioria dos pacientes necessita de uma dose de 0,3 a 0,6 mL (3 a 6 mg), que normalmente não deve ser administrada mais do que três vezes ao dia e, em certas ocasiões, mais do que cinco vezes ao dia.

As náuseas representam, com frequência, um problema, particularmente no início do tratamento com apomorfina; por esse motivo, recomenda-se o pré-tratamento com o antiemético trimetobenzamida (300 mg 3 vezes/dia), durante 3 dias, antes da introdução da apomorfina; em seguida, o fármaco deve ser continuado durante pelo menos um mês, se não indefinidamente. Outros efeitos adversos incluem discinesias, sonolência, insônia, dor torácica, sudorese, hipotensão, síncope, constipação intestinal, diarreia, transtornos mentais ou do comportamento, paniculite e equimose no local de injeção. A apomorfina só deve ser prescrita por médicos familiarizados com suas complicações e interações potenciais. Não deve ser usada em pacientes que tomam antagonistas da serotonina 5-HT_3, visto que pode ocorrer hipotensão grave.

AMANTADINA

Foi descoberto por acaso que a amantadina, um agente antiviral, possui propriedades antiparkinsonianas relativamente fracas. Seu modo de ação no parkinsonismo não está bem esclarecido, porém o fármaco potencializa a função dopaminérgica ao influenciar a síntese, a liberação ou a recaptação da dopamina. Foi relatado que a amantadina antagoniza os efeitos da adenosina nos receptores de adenosina A_{2A}, podendo inibir a função dos receptores D_2. Foi também documentada a liberação de catecolaminas a partir das reservas periféricas. A amantadina é um antagonista do receptor de glutamato tipo NMDA, sugerindo um efeito antidiscinético.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas máximas de amantadina são alcançadas dentro de 1 a 4 horas após uma dose oral. A meia-vida plasmática situa-se entre 2 e 4 horas, sendo a maior parte do fármaco excretada de modo inalterado na urina.

Usos clínicos

A amantadina é menos eficaz do que a levodopa, e seus benefícios podem ser de curta duração, com frequência desaparecendo

booksmedicos.org

depois de apenas algumas semanas de tratamento. Todavia, durante esse período, a amantadina pode influenciar favoravelmente a bradicinesia, a rigidez e o tremor do parkinsonismo. A dose-padrão é de 100 mg por via oral, 2 ou 3 vezes ao dia. A amantadina também pode ajudar a reduzir as discinesias iatrogênicas em pacientes com doença avançada.

Efeitos colaterais

A amantadina exerce vários efeitos indesejáveis no SNC, todos os quais podem ser revertidos com a interrupção do fármaco. Esses efeitos consistem em inquietação, depressão, irritabilidade, insônia, agitação, excitação, alucinações e confusão. A superdosagem pode provocar psicose tóxica aguda. Com doses várias vezes mais altas do que as recomendadas, foi observada a ocorrência de convulsões.

Algumas vezes, ocorre livedo reticular em pacientes em uso de amantadina; em geral, o livedo reticular desaparece no decorrer de 1 mês após a suspensão do fármaco. Foram também descritas outras reações dermatológicas. O edema periférico, outra complicação bem reconhecida, não é acompanhado de sinais de doença cardíaca, hepática ou renal e responde a diuréticos. Outras reações adversas à amantadina incluem cefaleia, insuficiência cardíaca, hipotensão postural, retenção urinária e distúrbios gastrintestinais (p. ex., anorexia, náuseas, constipação intestinal e boca seca).

A amantadina deve ser utilizada com cautela em pacientes com história de convulsões ou de insuficiência cardíaca.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DA ACETILCOLINA

Dispõe-se de diversas preparações antimuscarínicas de ação central, que diferem na sua potência e eficácia em diferentes pacientes. Alguns desses fármacos foram abordados no Capítulo 8. Esses agentes podem melhorar o tremor e a rigidez do parkinsonismo, porém exercem pouco efeito sobre a bradicinesia. Alguns dos fármacos mais usados estão relacionados na Tabela 28-1.

Uso clínico

O tratamento é iniciado com uma pequena dose de um dos fármacos dessa categoria, aumentando-se a dose gradualmente até a obtenção de um benefício ou até que os efeitos colaterais limitem qualquer aumento adicional. Se o paciente não responder a determinado fármaco, justifica-se uma tentativa com outro da mesma classe, opção que pode ser bem-sucedida.

Efeitos colaterais

Os fármacos antimuscarínicos apresentam diversos efeitos indesejáveis periféricos e no sistema nervoso central (SNC) (ver Capítulo 8) e são pouco tolerados pelo paciente idoso ou pelo indivíduo com comprometimento cognitivo. Em raros casos, ocorrem discinesias. Algumas vezes, observa-se a ocorrência de parotidite aguda supurativa como complicação do ressecamento da boca.

Se a medicação for suspensa, isso deve ser feito gradualmente, e não de modo abrupto, para evitar uma exacerbação aguda do parkinsonismo. Quanto às contraindicações para o uso dos fármacos antimuscarínicos, ver o Capítulo 8.

TABELA 28-1 Alguns fármacos com propriedades antimuscarínicas usados no parkinsonismo

Fármaco	Dose diária habitual (mg)
Mesilato de benzatropina	1-6
Biperideno	2-12
Orfenadrina	150-400
Prociclidina	7,5-30
Triexifenidil	6-20

PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Em pacientes com doença avançada pouco responsiva à farmacoterapia, a talamotomia (para o tremor evidente) ou a palidotomia posteroventral podem ser acompanhadas de benefício válido. Entretanto, os procedimentos cirúrgicos ablativos foram, de modo geral, substituídos por lesões funcionais e reversíveis induzidas por estimulação cerebral profunda de alta frequência, que apresenta menor morbidade.

A estimulação do núcleo subtalâmico ou do globo pálido por um eletrodo e estimulador implantados tem produzido resultados satisfatórios no tratamento das flutuações clínicas que ocorrem no parkinsonismo avançado. O substrato anatômico para essa terapia está indicado na Figura 28-1. Esses procedimentos estão contraindicados para pacientes com parkinsonismo secundário ou atípico, demência ou ausência de resposta à medicação dopaminérgica. O nível de medicação antiparkinsoniana frequentemente pode ser reduzido em pacientes submetidos a estimulação cerebral profunda, e isso pode ajudar a melhorar os efeitos colaterais relacionados com a dose.

Em um estudo clínico controlado de transplante de tecido dopaminérgico (tecido da substância negra fetal), foi obtido um benefício sintomático em pacientes com parkinsonismo mais jovens (menos de 60 anos de idade) do que naqueles de mais idade. Em outro estudo clínico, os benefícios foram irrelevantes. Além disso, ocorreram discinesias incontroláveis em alguns pacientes de ambos os estudos, talvez em virtude de um excesso relativo de dopamina em consequência do crescimento contínuo de fibras do transplante. São necessárias pesquisas básicas adicionais antes que outros estudos clínicos de terapias celulares – em particular, terapia com células-tronco – sejam conduzidos, de modo que essas abordagens continuam sendo investigativas.

TERAPIA NEUROPROTETORA

Entre os compostos que estão em fase de pesquisa como possíveis agentes neuroprotetores capazes de retardar a progressão da doença, destacam-se antioxidantes, agentes antiapoptóticos, antagonistas do glutamato, fator neurotrófico derivado da glia administrado por via intraparenquimatosa e fármacos anti-inflamatórios. Entretanto, a função desses agentes ainda precisa ser estabelecida, e o seu uso para fins terapêuticos não está indicado nesse momento. A coenzima Q10 e a creatina não demonstraram ser efetivas, apesar das esperanças iniciais. A possibilidade de um efeito protetor da rasagilina já foi discutida.

TERAPIA GÊNICA

Vários ensaios clínicos de fase 1 (segurança) ou de fase 2 de terapia gênica para doença de Parkinson foram concluídos nos Estados Unidos. Todos eles envolveram a infusão, no estriado,

booksmedicos.org

do vírus adenoassociado do tipo 2 como vetor para o gene. Os genes incluíram os da ácido glutâmico descarboxilase (GAD, com o propósito de facilitar a síntese de GABA, um neurotransmissor inibitório) infundida no núcleo subtalâmico para causar inibição; da ácido aromático descarboxilase (AADC), com infusão no putâmen para aumentar o metabolismo da levodopa a dopamina; e da neurturina (um fator de crescimento que pode aumentar a sobrevida dos neurônios dopaminérgicos), com infusão no putâmen. Todos os agentes foram considerados seguros, e os dados disponíveis sugeriram a sua eficácia. Um estudo de fase 2 do gene GAD foi concluído, e os resultados são alentadores, ao passo que um estudo da neurturina infundida na substância negra, bem como no putâmen, foi decepcionante. Planeja-se um estudo clínico de fase 2 da AADC.

TERAPIA PARA AS MANIFESTAÇÕES NÃO MOTORAS

Os indivíduos com declínio cognitivo podem responder a rivastigmina (1,5 a 6 mg, duas vezes ao dia), memantina (5 a 10 mg ao dia) ou donepezila (5 a 10 mg ao dia) (ver Capítulo 60); aqueles com transtornos afetivos, a antidepressivos ou ansiolíticos (ver Capítulo 30); os com sonolência diurna excessiva, à modafinila (100 a 400 mg pela manhã) (ver Capítulo 9); os com distúrbios da bexiga e do intestino, à terapia sintomática apropriada (ver Capítulo 8).

COMENTÁRIOS GERAIS SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM PARKINSONISMO

A doença de Parkinson segue habitualmente uma evolução progressiva. Além disso, os benefícios da terapia com levodopa com frequência diminuem com o passar do tempo, e o tratamento em longo prazo com o fármaco pode ser complicado por efeitos colaterais graves. Entretanto, a terapia dopaminérgica em um estágio relativamente inicial pode ser mais efetiva no alívio dos sintomas do parkinsonismo e também afetar de modo favorável a taxa de mortalidade causada pela doença. Por conseguinte, surgiram várias estratégias de otimização da terapia dopaminérgica, conforme resumido na Figura 28-5. É provavelmente melhor evitar o tratamento sintomático do parkinsonismo leve até que apareça algum grau de incapacidade, ou até que os sintomas comecem a ter impacto no estilo de vida do paciente. Quando o tratamento sintomático torna-se necessário, pode-se justificar uma prova terapêutica com rasagilina, amantadina ou um fármaco antimuscarínico (em pacientes jovens). Com a progressão da doença, a terapia dopaminérgica torna-se necessária. Essa terapia pode ser convenientemente iniciada com um agonista da dopamina, isoladamente ou em associação com terapia com baixa dose de carbidopa-levodopa, a não ser que haja fatores de risco para transtorno do controle de impulsos. De modo alternativo, particularmente em pacientes de mais idade, pode-se omitir o agonista da dopamina, iniciando-se de imediato a administração de carbidopa-levodopa, que constitui o tratamento sintomático mais efetivo para os distúrbios motores do parkinsonismo. A fisioterapia mostra-se útil para melhorar a mobilidade. Nos pacientes com parkinsonismo grave e complicações em longo prazo da terapia com levodopa, como o fenômeno de liga-desliga, uma prova terapêutica com um inibidor da COMT ou rasagilina pode ser útil. A regulação da ingestão nutricional de proteínas também pode melhorar as flutuações da resposta. A estimulação cerebral profunda com frequência é útil em pacientes que não conseguem responder de modo adequado a essas medidas. O tratamento de pacientes que são jovens ou que apresentam parkinsonismo leve com rasagilina pode retardar a progressão da doença e merece consideração.

PARKINSONISMO INDUZIDO POR FÁRMACOS

A reserpina e o fármaco relacionado tetrabenazina causam depleção das monoaminas biogênicas a partir de seus locais de armazenamento, ao passo que o haloperidol, a metoclopramida e as fenotiazinas bloqueiam os receptores de dopamina. Por conseguinte, esses fármacos podem produzir uma síndrome parkinsoniana, habitualmente no decorrer de três meses após a sua introdução. O distúrbio tende a ser simétrico, com tremor insignificante, embora isso nem sempre ocorra. A síndrome está relacionada com alta dosagem e desaparece várias semanas ou meses após a suspensão do fármaco. Se houver necessidade de tratamento, prefere-se o uso de agentes antimuscarínicos. A levodopa não proporciona nenhuma ajuda se os fármacos neurolépticos forem mantidos e pode, na verdade, agravar o transtorno mental para o qual foram originalmente prescritos os antipsicóticos.

Em 1983, foi descoberta uma forma de parkinsonismo induzida por fármacos em indivíduos que tentaram sintetizar e usar uma droga narcótica relacionada com a petidina, mas na realidade sintetizada e autoadministrada, a MPTP, conforme discutido no Quadro "MPTP e parkinsonismo".

OUTROS DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Tremor

O tremor consiste em movimentos oscilatórios rítmicos. O tremor postural fisiológico, que é um fenômeno normal, tem a sua amplitude aumentada pela ansiedade, fadiga, tireotoxicose e administração intravenosa de epinefrina ou isoproterenol. O **propranolol** reduz a sua amplitude e, quando administrado por via intra-arterial, impede a resposta ao isoproterenol no membro perfundido, presumivelmente por meio de alguma ação periférica. Determinados fármacos – particularmente os broncodilatadores, o valproato, os antidepressivos tricíclicos e o lítio – podem produzir uma exacerbação dependente da dose do tremor fisiológico normal, que é revertida com a interrupção do fármaco. Embora o tremor produzido por simpatomiméticos, como a terbutalina (um broncodilatador), seja bloqueado pelo propranolol, que antagoniza os receptores tanto β_1 como β_2, ele não é bloqueado pelo metoprolol, um antagonista β_1-seletivo, sugerindo que esse tremor é mediado principalmente pelos receptores β_2.

O **tremor essencial** consiste em um tremor postural, algumas vezes familiar, com herança autossômica dominante, que se assemelha clinicamente ao tremor fisiológico. Foram descritos pelo menos três lócus gênicos (*ETM1* no 3q13, *ETM2* no 2p24.1 e um lócus no 6p23), que apresentam associações com vários outros lócus mapeados. A disfunção dos receptores β_1 foi implicada em alguns casos, visto que o tremor pode responder notavelmente a doses padrão de metoprolol, bem como

booksmedicos.org

MPTP e parkinsonismo

Relatos divulgados no início da década de 1980 sobre uma forma rapidamente progressiva de parkinsonismo em pessoas jovens abriram uma nova área de pesquisa na etiologia e no tratamento da doença. O relato inicial descreveu indivíduos jovens aparentemente saudáveis que tentaram sustentar o seu vício em opioides com um análogo da petidina, sintetizado por um químico amador. Eles se autoadministraram inadvertidamente 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) e, depois, desenvolveram uma forma muito grave de parkinsonismo.

A MPTP é uma protoxina convertida pela monoaminoxidase B em *N*-metil-4-fenilpiridínio (MPP^+). O MPP^+ é seletivamente captado por células da substância negra, por meio de um mecanismo ativo responsável pela recaptação da dopamina. O MPP^+ inibe o complexo mitocondrial I, inibindo, assim, a fosforilação oxidativa. A interação do MPP^+ com o complexo I provavelmente leva à morte celular e, portanto, à depleção estriatal de dopamina e ao desenvolvimento de parkinsonismo.

O reconhecimento dos efeitos da MPTP sugeriu que a doença de Parkinson de ocorrência espontânea resulta da exposição a uma toxina ambiental, que exibe seletividade semelhante em seu alvo. Entretanto, nenhuma toxina desse tipo foi identificada até o momento. Isso também sugeriu um meio bem-sucedido de se produzir um modelo experimental de doença de Parkinson em animais, sobretudo em primatas não humanos. Esse modelo é útil no desenvolvimento de novos fármacos antiparkinsonismo. O pré-tratamento de animais expostos com um inibidor da monoaminoxidase B, como a selegilina, impede a conversão da MPTP em MPP^+ e, assim, protege contra a ocorrência de parkinsonismo. Essa observação forneceu uma razão para se acreditar que a selegilina ou a rasagilina podem retardar a progressão da doença de Parkinson nos seres humanos.

de propranolol. O tremor pode envolver as mãos, a cabeça, a voz e – com muito menos frequência – as pernas. Os pacientes podem ficar funcionalmente limitados ou podem se isolar do ponto de vista social. A qualidade de vida é afetada, e alguns pacientes relatam uma grave incapacidade causada pelo tremor.

A abordagem terapêutica mais útil é com o propranolol, porém não se sabe ao certo se a resposta depende de uma ação central ou periférica. A farmacocinética, os efeitos farmacológicos e as reações adversas do propranolol são discutidos no Capítulo 10. Em geral, são necessárias doses diárias totais de propranolol da ordem de 120 mg ou mais (faixa de 60 a 320 mg), fracionadas em duas doses. Os efeitos colaterais relatados foram poucos. O propranolol deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, asma, depressão ou hipoglicemia. Outros efeitos colaterais incluem fadiga, mal-estar, tontura e impotência. Os pacientes podem ser instruídos a medir o seu próprio pulso e a chamar o médico se houver desenvolvimento de bradicardia significativa. O propranolol de ação longa também é efetivo e é preferido por muitos pacientes, em virtude de sua conveniência. Alguns pacientes preferem tomar uma dose única de propranolol quando antecipam uma possível exacerbação do tremor, como em resposta a situações sociais. O metoprolol é algumas vezes útil no tratamento do tremor, quando o paciente apresenta doença pulmonar concomitante que contraindica o uso de propranolol. A **primidona** (um fármaco antiepiléptico; ver Capítulo 24), em doses gradualmente crescentes de até 250 mg, três vezes ao dia, também é efetiva, proporcionando um controle sintomático em alguns casos. Os pacientes com tremor são muito sensíveis à primidona e, com frequência, não conseguem tolerar as doses empregadas para o tratamento das convulsões; devem ser iniciadas em 50 mg uma vez ao dia, e a dose diária é então aumentada em 50 mg a cada duas semanas, dependendo da resposta.

O **topiramato**, outro fármaco antiepiléptico, também pode ser útil em uma dose de 400 mg ao dia, com aumento gradual. O **alprazolam** (em doses de até 3 mg ao dia) ou a **gabapentina** (100 a 2.400 mg/dia; tipicamente 1.200 mg/dia) mostram-se úteis em alguns pacientes. A gabapentina está associada a menos efeitos colaterais do que a primidona. Outros pacientes são ajudados com injeções intramusculares de toxina botulínica, porém a fraqueza dependente da dose pode complicar o benefício sintomático. A estimulação talâmica por um eletrodo implantado e estimulador com frequência tem valor nos casos avançados refratários à farmacoterapia. A talamotomia por ultrassom focalizado guiado por RM mostrou ser promissora em um ensaio clínico recente. O diazepam, o clordiazepóxido, a mefenesina e os agentes antiparkinsonismo foram defendidos no passado, mas geralmente carecem de utilidade. Pequenas quantidades de álcool podem suprimir o tremor essencial durante um curto período de tempo, mas não devem ser recomendadas como estratégia de tratamento, devido às possíveis complicações comportamentais e outras complicações do álcool.

O **tremor de intenção** é observado durante o movimento, mas não em repouso; algumas vezes, ocorre como manifestação tóxica do álcool ou de fármacos, como a fenitoína. A suspensão ou a redução da dosagem proporciona um alívio notável. Não existe nenhum tratamento farmacológico satisfatório para o tremor de intenção causado por outros distúrbios neurológicos.

O **tremor em repouso** é habitualmente decorrente do parkinsonismo.

Doença de Huntington

A doença de Huntington é um distúrbio autossômico dominante hereditário, causado por uma anormalidade (expansão de um trinucleotídeo CAG repetido, que codifica um trato poliglutaminérgico) do gene *huntingtina* no cromossomo 4. Pode ocorrer também uma forma autossômica recessiva. Os distúrbios semelhantes à doença de Huntington (HDL, de *Huntington disease-like*) não estão associados a um número anormal de repetições do trinucleotídeo CAG do gene da huntingtina. Ocorrem formas autossômicas dominantes (*HDL1*, 20 pter-p12; *HDL2*, 16q24.3) e recessivas (*HDL3*, 4p15.3).

A doença de Huntington caracteriza-se por coreia progressiva e demência, que habitualmente começam na idade adulta. O desenvolvimento de coreia parece estar relacionado com um desequilíbrio da dopamina, da acetilcolina, do GABA e, talvez, de outros neurotransmissores nos núcleos da base (Figura 28-6). Os estudos farmacológicos indicam que a coreia resulta

booksmedicos.org

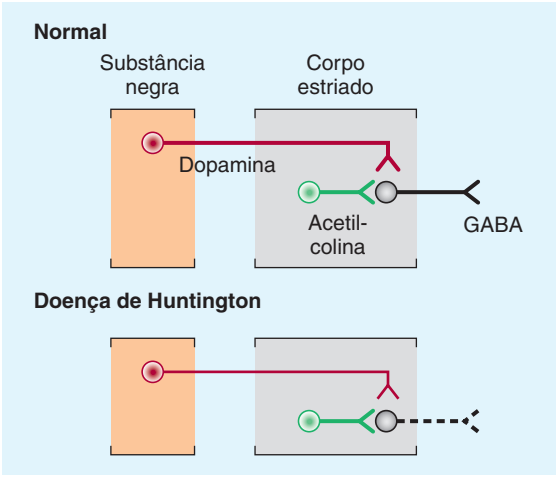


FIGURA 28-6 Representação esquemática da sequência de neurônios envolvidos na doença de Huntington. **Parte superior:** os neurônios dopaminérgicos (vermelho) que se originam na substância negra normalmente inibem o efluxo GABAérgico do estriado, já os neurônios colinérgicos (verde) exercem um efeito excitatório. **Parte inferior:** na coreia de Huntington, pode haver perda de alguns neurônios colinérgicos, porém ocorre degeneração até mesmo de mais neurônios GABAérgicos (preto).

de hiperatividade funcional nas vias nigroestriatais dopaminérgicas, talvez devido a um aumento da responsividade dos receptores pós-sinápticos de dopamina ou a uma deficiência de um neurotransmissor que normalmente antagoniza a dopamina. Os fármacos que comprometem a neurotransmissão dopaminérgica, seja pela depleção das monoaminas centrais (p. ex., reserpina, tetrabenazina) ou pelo bloqueio dos receptores de dopamina (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas), com frequência aliviam a coreia, ao passo que os fármacos semelhantes à dopamina, como a levodopa, tendem a exacerbá-la.

Tanto o GABA como a enzima (ácido glutâmico descarboxilase) relacionada com a sua síntese estão acentuadamente reduzidos nos núcleos da base de pacientes com doença de Huntington, e os receptores de GABA estão envolvidos nas vias inibitórias. Verifica-se também um declínio significativo na concentração de colina-acetiltransferase, a enzima responsável pela síntese de acetilcolina, nos núcleos da base desses pacientes. Esses achados têm importância fisiopatológica e levaram a tentativas de alívio da coreia aumentando-se a atividade central do GABA ou da acetilcolina, porém com resultados decepcionantes. Em consequência, os fármacos mais usados para o controle da discinesia em pacientes com doença de Huntington ainda são os que interferem na atividade da dopamina. Entretanto, com todos esses fármacos mais recentes, a redução dos movimentos anormais talvez esteja associada a parkinsonismo iatrogênico.

A tetrabenazina (12,5 a 50 mg por via oral, três vezes ao dia) causa depleção da dopamina cerebral e reduz a intensidade da coreia. Apresenta efeitos colaterais menos problemáticos do que a reserpina, que também tem sido usada para essa finalidade. A tetrabenazina é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP2D6) e, por conseguinte, foi recomendada a genotipagem para determinar o estado de metabolizador (expressão da CYP2D6) em pacientes que necessitam de doses acima de 50 mg/dia. Para os metabolizadores fracos, a dose máxima recomendada é de 50 mg ao dia (25 mg/dose); nas demais situações, pode-se usar uma dose máxima de 100 mg ao dia. O tratamento com bloqueadores dos receptores de dopamina pós-sinápticos, como as fenotiazinas e as butirofenonas, também pode ser útil. O **haloperidol** é iniciado em uma pequena dose, por exemplo, 1 mg, duas vezes ao dia, com aumento da dose a cada quatro dias, dependendo da resposta. Se o haloperidol não for útil, o tratamento com doses crescentes de **flufenazina** em uma dose semelhante, por exemplo, 1 mg duas vezes ao dia, é útil. Vários relatos recentes sugerem que a **olanzapina** também é útil; a dose varia de acordo com o paciente, porém uma dose de 10 mg ao dia costuma ser suficiente, embora algumas vezes se necessite de doses de até 30 mg ao dia. A farmacocinética e as propriedades clínicas desses fármacos são consideradas de modo mais pormenorizado em outra parte deste livro. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina podem reduzir a depressão, a agressão e a agitação. Todavia, os inibidores potentes da CYP2D6 devem ser usados com cautela, visto que pode ser necessário diminuir a dose de tetrabenazina administrada concomitantemente.

Outros aspectos importantes do manejo incluem aconselhamento genético, terapia da fala, fisioterapia e terapia ocupacional, precauções contra a disfagia e oferecimento de serviços sociais.

Outras formas de coreia

A **coreia hereditária benigna** é herdada (geralmente de modo autossômico dominante e, talvez, também de modo autossômico recessivo) ou surge espontaneamente. A coreia desenvolve-se no início da infância e não progride durante a vida adulta; não ocorre demência. Em pacientes com mutações do gene *TITF-1*, pode-se verificar também a presença de anormalidades pulmonares e da tireoide (síndrome cérebro-tireoide-pulmão). A coreia familiar também pode ocorrer como parte da síndrome de coreia-acantocitose, juntamente com tiques orolinguais, vocalizações, alterações cognitivas, convulsões, neuropatia periférica e atrofia muscular; os níveis séricos de β-lipoproteínas estão normais. As mutações do gene que codifica a coreína no 9q21 podem ser causais. O tratamento desses distúrbios hereditários é sintomático. A tetrabenazina (0,5 mg/kg/dia para crianças e 37,5 mg/dia para adultos) pode melhorar a coreia em alguns casos.

O tratamento é direcionado para a causa subjacente quando a coreia ocorre como complicação de distúrbios clínicos gerais, como tireotoxicose, policitemia vera rubra, lúpus eritematoso sistêmico, hipocalcemia e cirrose hepática. A coreia induzida por fármacos é tratada com suspensão da substância agressora, que pode ser levodopa, um fármaco antimuscarínico, anfetamina, lítio, fenitoína ou um contraceptivo oral. Os fármacos neurolépticos também produzem discinesia aguda ou tardia (discutida adiante). A coreia de Sydenham é temporária e, em geral, tão leve que não há necessidade de tratamento farmacológico da discinesia; todavia, os fármacos bloqueadores da dopamina são efetivos para suprimi-la.

Balismo

A base bioquímica do balismo não é conhecida, porém a abordagem farmacológica ao tratamento é a mesma da coreia. O tratamento com tetrabenazina, haloperidol, perfenazina ou outros fármacos bloqueadores da dopamina pode ser útil.

Atetose e distonia

A base farmacológica desses distúrbios não é conhecida, e não existe nenhum tratamento clínico satisfatório para eles. Um subgrupo de pacientes responde de modo satisfatório à

booksmedicos.org

levodopa (distonia responsiva à dopa), justificando, portanto, uma prova terapêutica. Alguns pacientes com distonia respondem ao diazepam, à amantadina, a fármacos antimuscarínicos (em alta dose), à carbamazepina, ao baclofeno, ao haloperidol ou a fenotiazinas. Justifica-se uma prova terapêutica com essas abordagens farmacológicas, embora com frequência sem sucesso. Pacientes com distonias focais, como blefarospasmo ou torcicolo, beneficiam-se de injeções de toxina botulínica nos músculos hiperativos. A estimulação cerebral profunda é útil nos casos clinicamente refratários.

Tiques

A base fisiopatológica dos tiques permanece desconhecida. Tiques múltiplos e crônicos (**síndrome de Gilles de la Tourette**) podem exigir tratamento sintomático se o distúrbio for grave ou se tiver um impacto significativo na vida do paciente. A educação dos pacientes, de sua família e de professores é importante. A terapia farmacológica pode ser necessária quando os tiques interferem na vida social ou comprometem as atividades da vida diária.

O tratamento consiste em fármacos que bloqueiam os receptores de dopamina ou que causam depleção das reservas de dopamina, como a flufenazina, a pimozida e a tetrabenazina. Esses fármacos reduzem a frequência e a intensidade dos tiques em cerca de 60%. A **pimozida**, um antagonista dos receptores de dopamina, pode ser útil em pacientes como tratamento de primeira linha ou naqueles que não respondem ou que são intolerantes aos outros agentes mencionados.

O tratamento é iniciado com 1 mg/dia, e a dose é aumentada em 1 mg a cada 5 dias; a maioria dos pacientes necessita de 7 a 16 mg/dia. A pimozida apresenta efeitos colaterais semelhantes aos do haloperidol, porém pode causar irregularidades do ritmo cardíaco. O **haloperidol** foi usado durante muitos anos para o tratamento dos transtornos de tique. Os pacientes são mais capazes de tolerar esse fármaco quando se inicia o tratamento com uma pequena dose (p. ex., 0,25 ou 0,5 mg/dia), que é aumentada de modo gradual (p. ex., em 0,25 mg a cada 4 ou 5 dias) durante as semanas seguintes, dependendo da resposta e da tolerância do paciente. A maioria dos pacientes acaba necessitando de uma dose diária total de 3 a 8 mg. Os efeitos adversos consistem em distúrbios de movimento extrapiramidais, sedação, ressecamento da boca, visão turva e distúrbios gastrintestinais. O **aripiprazol** (ver Capítulo 29) também demonstrou ser efetivo no tratamento dos tiques.

Embora não sejam aprovados pela FDA para o tratamento dos tiques ou da síndrome de Tourette, certos agonistas α_2-adrenérgicos podem ser preferidos como tratamento inicial, visto que têm menos tendência a causar efeitos colaterais extrapiramidais do que os agentes neurolépticos. A **clonidina** reduz os tiques motores ou vocais em cerca de 50% das crianças tratadas. O fármaco pode atuar ao reduzir a atividade nos neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*. A clonidina é introduzida em uma dose de 2 a 3 mcg/kg/dia, com aumento para 4 mcg/kg/dia depois de duas semanas e, em seguida, se necessário, para 5 mcg/kg/dia. Pode causar uma queda transitória inicial da pressão arterial. O efeito colateral mais comum consiste em sedação; outros efeitos colaterais incluem salivação reduzida ou excessiva e diarreia. A **guanfacina**, outro agonista α_2-adrenérgico, também tem sido utilizada. Ambos os fármacos podem ser particularmente úteis para sintomas comportamentais, como os transtornos do controle de impulsos.

Os antipsicóticos atípicos, como a risperidona e o aripiprazol, podem ser particularmente úteis para pacientes com problemas comportamentais significativos. O clonazepam e a carbamazepina também têm sido utilizados. As propriedades farmacológicas desses fármacos são discutidas em outra parte deste livro.

A injeção de toxina botulínica A no local dos tiques problemáticos é algumas vezes útil em tiques simples focais. O tratamento de qualquer transtorno de déficit de atenção associado (p. ex., adesivo de clonidina, guanfacina, pemolina, metilfenidato ou dextroanfetamina) ou de transtorno obsessivo-compulsivo (inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou clomipramina) pode ser necessário. Algumas vezes, a estimulação cerebral profunda é válida em casos refratários nos demais aspectos, porém é mais bem considerada no momento como abordagem de pesquisa.

Discinesias induzidas por fármacos

Os agonistas da levodopa ou da dopamina produzem diversas discinesias como fenômeno relacionado com a dose em pacientes com doença de Parkinson; a redução da dose leva a sua reversão. Pode ocorrer também desenvolvimento de coreia em pacientes em uso de fenitoína, carbamazepina, anfetaminas, lítio e contraceptivos orais, havendo resolução com a suspensão da medicação agressora. A distonia tem ocorrido em consequência da administração de agentes dopaminérgicos, lítio, inibidores da recaptação de serotonina, carbamazepina e metoclopramida, ao passo que o tremor postural resulta do uso de teofilina, cafeína, lítio, ácido valproico, hormônio tireoidiano, antidepressivos tricíclicos e isoproterenol.

A base farmacológica da discinesia aguda ou distonia algumas vezes precipitadas pelas primeiras doses de uma fenotiazina não está esclarecida. Na maioria dos casos, a administração parenteral de um fármaco antimuscarínico, como a benzatropina (2 mg por via intravenosa), a difenidramina (50 mg por via intravenosa) ou o biperideno (2 a 5 mg por via intravenosa ou intramuscular), alivia os movimentos anormais.

A **discinesia tardia**, um distúrbio caracterizado por uma variedade de movimentos anormais, constitui uma complicação comum do tratamento em longo prazo com neurolépticos ou metoclopramida (ver Capítulo 29). Sua base farmacológica precisa não está esclarecida. Uma redução da dose da medicação agressora, um bloqueador do receptor de dopamina, costuma agravar a discinesia, já o aumento da dose pode suprimi-la. Os fármacos que mais tendem a produzir benefício sintomático imediato são os que interferem na função dopaminérgica por depleção (p. ex., reserpina, tetrabenazina) ou por bloqueio dos receptores (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas). Paradoxalmente, os fármacos bloqueadores dos receptores são os que também causam a discinesia.

A **distonia tardia** costuma ser segmentar ou focal; a distonia generalizada é menos comum e ocorre em pacientes mais jovens. O tratamento é igual ao da discinesia tardia, porém os fármacos anticolinérgicos também podem ser úteis; as distonias focais também podem responder à injeção local de toxina botulínica A. A **acatisia tardia** é tratada de modo semelhante ao parkinsonismo induzido por fármacos. A **síndrome do coelho**, outro distúrbio induzido por neurolépticos, manifesta-se por movimentos verticais rítmicos ao redor da boca; pode responder a fármacos anticolinérgicos.

Tendo em vista que as síndromes tardias que se desenvolvem em adultos com frequência são irreversíveis e não apresentam nenhum tratamento satisfatório, é preciso ter cuidado

booksmedicos.org

para se reduzir a probabilidade de sua ocorrência. Deve-se prescrever medicação antipsicótica apenas quando necessário, e ela deve ser periodicamente suspensa para se avaliar a necessidade de tratamento continuado e revelar uma discinesia incipiente. A tioridazina, uma fenotiazina com cadeia lateral de piperidina, é um agente antipsicótico efetivo que parece ter menos tendência do que a maioria dos outros antipsicóticos a causar reações extrapiramidais, talvez pelo fato de exercer pouco efeito sobre os receptores de dopamina no sistema estriatal. Por fim, os fármacos antimuscarínicos não devem ser prescritos rotineiramente a pacientes em uso de neurolépticos, visto que a combinação aumenta a probabilidade de discinesia.

A **síndrome neuroléptica maligna**, uma rara complicação do tratamento com neurolépticos, caracteriza-se por rigidez, febre, alterações do estado mental e disfunção autônoma (ver Tabela 16-4). Tipicamente, os sintomas surgem no decorrer de 1 a 3 dias (em vez de minutos a horas, conforme observado na hipertermia maligna) e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. O tratamento consiste em suspensão dos fármacos antipsicóticos, lítio e anticolinérgicos; redução da temperatura corporal e reidratação. O dantroleno, os agonistas da dopamina, a levodopa ou a amandatina são úteis, porém a síndrome neuroléptica maligna está associada a uma taxa de mortalidade elevada (até 20%).

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas caracteriza-se por um desconforto progressivo que parece surgir de regiões profundas das pernas e, em certas ocasiões, dos braços. Os sintomas ocorrem particularmente quando os pacientes estão relaxados, sobretudo quando deitados ou sentados e levam a uma necessidade premente de se mover. Esses sintomas podem retardar o início do sono. Além disso, pode ocorrer um distúrbio do sono associado a movimentos periódicos durante o sono. Não se conhece a causa, porém o distúrbio é particularmente comum entre mulheres grávidas, bem como entre pacientes urêmicos ou diabéticos com neuropatia. Na maioria dos pacientes, não se identifica nenhuma causa predisponente óbvia, porém vários lócus genéticos foram associados à síndrome.

Os sintomas podem desaparecer com a correção de anemia ferropriva coexistente e, com frequência, respondem a agonistas da dopamina, levodopa, diazepam, clonazepam, gabapentina ou opiáceos. A terapia dopaminérgica constitui o tratamento preferido para a síndrome das pernas inquietas e deve ser iniciada com agonistas da dopamina de ação longa (p. ex., **pramipexol,** 0,125 a 0,75 mg, ou **ropinirol,** 0,25 a 4 mg, uma vez ao dia) ou com adesivo cutâneo de rotigotina para evitar a exacerbação que pode estar associada particularmente ao uso de levodopa-carbidopa (100/25 ou 200/50, cerca de 1 hora antes de deitar). A exacerbação refere-se ao início mais precoce ou intensificação dos sintomas, ao início mais precoce dos sintomas em repouso e à resposta mais curta à medicação. Quando ocorre exacerbação com a levodopa, ela deve ser substituída por um agonista da dopamina. Quando surge em pacientes em uso de agonista, a dose diária deve ser fracionada, deve-se tentar outro agonista, ou o fármaco deve ser substituído por outras medicações. A terapia com agonista da dopamina pode estar associada ao desenvolvimento de transtornos do controle de impulsos. A gabapentina mostra-se efetiva para reduzir a gravidade da síndrome das pernas inquietas e é administrada uma ou duas vezes ao dia (à tarde e antes do deitar). A dose inicial é de 300 mg ao dia, com aumento da dose dependendo da resposta e da tolerância do paciente (para aproximadamente 1.800 mg ao dia). A gabapentina enacarbil oral (600 ou 1.200 mg uma vez ao dia) também pode ser útil. Um estudo recente sugere que a pregabalina, um fármaco relacionado, também é efetiva em uma dose diária total de 150 a 300 mg, tomada em doses fracionadas. O **clonazepam**, 1 mg ao dia, também é algumas vezes útil, particularmente para pacientes com sintomas intermitentes. Quando há necessidade de opiáceos, devem-se usar aqueles com meias-vidas longas ou baixo potencial de adição. A oxicodona com frequência é efetiva, e a dose, individualizada.

Doença de Wilson

A doença de Wilson, um distúrbio de herança recessiva (13q14.3-q21.1) do metabolismo do cobre, caracteriza-se bioquimicamente pela redução das concentrações séricas de cobre e ceruloplasmina, patologicamente por um aumento acentuado da concentração de cobre no cérebro e nas vísceras, e clinicamente por sinais de disfunção hepática e neurológica. Os sinais neurológicos consistem em tremor, movimentos coreiformes, rigidez, hipocinesia e disartria e disfagia. Deve-se efetuar uma triagem dos irmãos de pacientes afetados quanto à doença de Wilson assintomática.

O tratamento envolve a remoção do excesso de cobre, seguida de manutenção do equilíbrio do cobre. O cobre de origem nutricional também deve ser mantido abaixo de 2 mg ao dia. A **penicilamina** (dimetilcisteína) vem sendo usada há muitos anos como principal agente para remoção do cobre. Trata-se de um agente quelante, que forma um complexo em anel com o cobre. É facilmente absorvida pelo trato gastrintestinal, sofrendo rápida excreção na urina. Uma dose inicial comum em adultos é de 500 mg, três ou quatro vezes ao dia. Após ocorrer remissão, é possível reduzir a dose de manutenção, geralmente para não menos de 1 g por dia, que, em seguida, deve ser continuada indefinidamente. Os efeitos colaterais consistem em náuseas, vômitos, síndrome nefrótica, síndrome semelhante ao lúpus, pênfigo, miastenia, artropatia, neuropatia óptica e várias discrasias sanguíneas. Em cerca de 10% dos casos, ocorre agravamento neurológico com a penicilamina. O tratamento deve ser monitorado com exame frequente de urina e hemograma completo.

O **cloridrato de trientina**, outro agente quelante, é preferido à penicilamina por muitos, em virtude da menor probabilidade de reações medicamentosas ou agravamento neurológico. Pode ser usado em uma dose diária de 1 a 1,5 g. A trientina parece ter poucos efeitos colaterais, além de anemia discreta devido à deficiência de ferro em alguns pacientes. O **tetratiomolibdato** pode ser superior à trientina na preservação da função neurológica em pacientes com comprometimento neurológico e é administrado tanto durante como entre as refeições. Ainda não está comercialmente disponível.

O acetato de zinco, administrado por via oral, aumenta a excreção fecal de cobre e pode ser usado em associação com esses outros fármacos. A dose é de 50 mg três vezes ao dia. O sulfato de zinco (200 mg/dia por via oral) também tem sido usado para diminuir a absorção de cobre. O zinco bloqueia a absorção do cobre pelo trato gastrintestinal ao induzir a metalotioneína nas células intestinais. Sua principal vantagem é a sua baixa toxicidade em comparação com a de outros agentes anticobre, embora possa causar irritação gástrica quando introduzido.

O transplante de fígado é algumas vezes necessário. No momento, está sendo investigada a função do transplante de hepatócitos e da terapia gênica.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados nos distúrbios do movimento

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
LEVODOPA E COMBINAÇÕES				
• Levodopa	Transportada no SNC e convertida em dopamina (que não penetra no SNC); também convertida em dopamina na periferia	Melhora todos os sintomas da doença de Parkinson e produz efeitos dopaminérgicos periféricos significativos (ver o texto)	Doença de Parkinson: terapia mais eficaz, porém nem sempre usada como primeiro fármaco, devido ao desenvolvimento de flutuações da resposta incapacitante com o passar do tempo	Oral • efeito de ~ 6-8 h • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, arritmias, discinesias, fenômenos de liga-desliga e de desgaste, transtornos do comportamento • *Interações*: o uso com carbidopa diminui acentuadamente a dose necessária e constitui o padrão atual • o uso com inibidores da COMT ou MAO-B prolonga a duração do efeito
• *Levodopa + carbidopa: a carbidopa inibe o metabolismo periférico da levodopa a dopamina e diminui a dose necessária e a toxicidade; a carbidopa não penetra no SNC*				
• *Levodopa + carbidopa + entacapona: a entacapona é um inibidor da COMT (ver adiante)*				
AGONISTAS DA DOPAMINA				
• Pramipexol	Agonista direto nos receptores D_3, não é um derivado do esporão do centeio	Diminui os sintomas do parkinsonismo • atenua as flutuações na resposta à levodopa	Doença de Parkinson: pode ser usado como terapia inicial • também efetivo no fenômeno de liga-desliga	Oral • efeito de ~ 8 h • *Toxicidade*: náuseas, vômitos, hipotensão postural, discinesias, confusão, transtornos do controle de impulso, sonolência
• *Ropinirol: semelhante ao pramipexol; não é derivado do esporão do centeio; agonista D_2 relativamente puro*				
• *Bromocriptina: derivado do esporão do centeio; potente agonista dos receptores D_2; mais tóxica do que o pramipexol ou o ropinirol; hoje em dia, raramente usada para efeito antiparkinsoniano*				
• *Apomorfina: não é derivado do esporão do centeio; a via subcutânea é útil para tratamento de resgate na discinesia induzida por levodopa; alta incidência de náuseas e vômitos*				
INIBIDORES DA MAO				
• Rasagilina	Inibe seletivamente a MAO-B; em doses mais altas, inibe também a MAO-A	Aumenta as reservas de dopamina nos neurônios; pode ter efeitos protetores	Doença de Parkinson: adjuvante da levodopa • atenua a resposta à levodopa	Oral • *Toxicidade e interações:* pode causar síndrome serotoninérgica com a petidina e, teoricamente, também com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos
• *Selegilina: semelhante à rasagilina, uso adjuvante com levodopa; pode ser menos potente do que a rasagilina*				
INIBIDORES DA COMT				
• Entacapona	Inibe a COMT na periferia • não penetra no SNC	Diminui o metabolismo da levodopa e prolonga a sua ação	Doença de Parkinson	Oral • *Toxicidade*: toxicidade aumentada da levodopa • náuseas, discinesias, confusão
• *Tolcapona: igual à entacapona, porém penetra no SNC; alguma evidência de hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas*				
AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS				
• Benzatropina	Antagonista nos receptores M nos núcleos da base	Diminui o tremor e a rigidez • pouco efeito sobre a bradicinesia	Doença de Parkinson	Oral • *Toxicidade*: efeitos antimuscarínicos típicos – sedação, midríase, retenção urinária, constipação intestinal, confusão, boca seca
• *Biperideno, orfenadrina, prociclidina, triexifenidil: agentes antimuscarínicos semelhantes com efeitos no SNC*				
FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA DE HUNTINGTON				
• Tetrabenazina, reserpina	Causa depleção dos transmissores de amina, particularmente dopamina, das terminações nervosas	Diminui a gravidade da coreia	Doença de Huntington • outras aplicações, ver Capítulo 11	Oral • *Toxicidade*: hipotensão, sedação, depressão, diarreia • a tetrabenazina é ligeiramente menos tóxida do a reserpina
• *Haloperidol, flufenazina, outros neurolépticos, olanzapina: bloqueadores dos receptores de dopamina, algumas vezes úteis*				
FÁRMACOS USADOS NA SÍNDROME DE TOURETTE				
• Pimozida, haloperidol	Bloqueiam os receptores D_2 centrais	Diminuem a frequência e a gravidade dos tiques vocais e motores	Síndrome de Tourette • outras aplicações, ver Capítulo 29	Oral • *Toxicidade*: parkinsonismo, outras discinesias • sedação • visão embaçada • ressecamento da boca • distúrbios gastrintestinais • a pimozida pode causar distúrbios do ritmo cardíaco
• *Clonidina, guanfacina: efetiva em cerca de 50% dos pacientes; ver o Capítulo 11 para farmacologia básica*				
• *Fenotiazinas, antipsicóticos atípicos, clonazepam, carbamazepina: algumas vezes úteis*				

SNC, sistema nervoso central; COMT, catecol-O-metiltransferase; MAO, monoaminoxidase.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Amantadina
Apomorfina
Benzatropina
Biperideno
Bromocriptina
Carbidopa
Carbidopa/levodopa
Carbidopa/levodopa/entacapona
Entacapona
Levodopa
Orfenadrina
Penicilamina
Pergolida[1]
Pramipexol
Prociclidina
Rasagilina
Ropinirol
Selegilina
Tetrabenazina
Tolcapona
Trientina
Triexifenidil

[1]Não disponível nos Estados Unidos.

REFERÊNCIAS

Allain H et al: Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2008;84:25.

Aminoff MJ: Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. Ann Neurol 2006;59:562.

Angot E et al: Are synucleinopathies prion-like disorders? Lancet Neurol 2010;9:1128.

Antonini A et al: Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. CNS Drugs 2010;24:829.

Bestha DP et al: Management of tics and Tourette's disorder: An update. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1813.

Brewer GJ: The use of copper-lowering therapy with tetrathiomolybdate in medicine. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:89.

Bronstein JM et al: Deep brain stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. Arch Neurol 2010;68:165.

Christine CW et al: Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. Neurology 2009;73:1662.

Cornelius JR et al: Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: A case control study. Sleep 2010;33:81.

Earley CJ et al: Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep. Handb Clin Neurol 2011;99:913.

Elias WJ et al: A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. N Engl J Med 2013;369:640.

Evans AH et al: Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:1561.

Follett KA et al: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362:2077.

Frank S: Tetrabenazine as anti-chorea therapy in Huntington disease: An open-label continuation study. Huntington Study Group/TETRA-HD Investigators. BMC Neurol 2009;9:62.

Frank S, Jankovic J: Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. Drugs 2010;70:561.

Garcia-Borreguero D et al: Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: A double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2010;74:1897.

Gottwald MD, Aminoff MJ: Therapies for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson disease. Ann Neurol 2011;69:919.

Hartmann A, Worbe Y: Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. Neurosci Biobehav Rev 2013;37:1157.

Hauser RA et al: Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:541.

Huster D: Wilson disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:531.

Jankovic J: Medical treatment of dystonia. Mov Disord 2013;28:1001.

Kimber TE: An update on Tourette syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2010;10:286.

Kordower JH et al: Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: A second case report. Mov Disord 2008;23:2303.

LeWitt PA et al: AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. Lancet Neurol 2011;10:309.

Lorincz MT: Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci 2010;1184:173.

Lyons KE, Pahwa R: Outcomes of rotigotine clinical trials: Effects on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Neurol Clin 2013;31(3 Suppl):S51.

Marks WJ Jr et al: Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: A double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:1164.

Olanow CW et al: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009;361:1268.

Perez-Lloret et al: Adverse drug reactions to dopamine agonists: a comparative study in the French Pharmacovigilance Database. Mov Disord 2010;25:1876.

Sadeghi R, Ondo WG: Pharmacological management of essential tremor. Drugs 2010;70:2215.

Schilsky ML: Wilson disease: Current status and the future. Biochimie 2009;91:1278.

Scott LJ: Gabapentin enacarbil: In patients with restless legs syndrome. CNS Drugs 2012;26:1073.

Seeberger LC, Hauser RA: Levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease. Expert Rev Neurother 2009;9:929.

Servello D et al: Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: The surgery and stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:136.

Singer HS: Treatment of tics and Tourette syndrome. Curr Treat Options Neurol 2010;12:539.

Stocchi F et al: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010;68:18.

Tamara P et al: Tourette syndrome and other tic disorders of childhood. Handb Clin Neurol 2013;112:853.

Taylor RM et al: Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: Experience at King's College Hospital and review of the literature. Eur J Pediatr 2009;168:1061.

Thomas R, Cavanna AE: The pharmacology of Tourette syndrome. J Neural Transm 2013;120:689.

Trenkwalder C, Paulus W: Restless legs syndrome: Pathophysiology, clinical presentation and management. Nat Rev Neurol 2010;6:337.

Van Holst et al: Brain imaging studies in pathological gambling. Curr Psychiatry Rep 2010;12:418.

Videnovic A: Treatment of Huntington disease. Curr Treat Options Neurol 2013;15:424.

Vilas D et al: Impulse control disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18, Suppl 1:S80.

Voon V et al: Impulse control disorders in Parkinson's disease: A multicenter case-control study. Ann Neurol 2011;69:986.

Weaver FM et al: Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. Neurology 2012;79:55.

Weintraub D et al: Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010;67:589.

Welter ML et al: Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. Arch Neurol 2008; 65:952.

Wiggelinkhuizen M et al: Systematic review: Clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:947.

Zesiewicz TA et al: Update on treatment of essential tremor. Curr Treat Options Neurol 2013;15:410.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A relação do tremor com a atividade (tremor em repouso) neste caso constitui uma característica do parkinsonismo. O exame revela os achados clássicos da doença de Parkinson – tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e distúrbio da marcha; é comum haver uma assimetria das anormalidades observadas na doença de Parkinson. O prognóstico é que, com o passar do tempo, os sintomas se tornarão mais generalizados.

O tratamento farmacológico deve consistir em um agonista da dopamina (pramipexol ou ropinirol), porém talvez não haja necessidade de se iniciar o tratamento neste exato momento, a não ser que o paciente esteja incomodado com os sintomas. O paciente desenvolveu um transtorno do controle de impulsos (jogo patológico) após iniciar um agonista, e isso pode exigir uma redução da dose ou a interrupção do agonista.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

29 Agentes antipsicóticos e lítio

Charles DeBattista, MD*

ESTUDO DE CASO

Um estudante de ensino médio de 17 anos é encaminhado a uma clínica psiquiátrica para avaliação de suspeita de esquizofrenia. Após o estabelecimento do diagnóstico, o haloperidol é prescrito em uma dose gradualmente crescente, de modo ambulatorial. O fármaco diminui os sintomas positivos do paciente, porém acaba causando efeitos colaterais intoleráveis. Apesar de seu custo mais elevado, a risperidona é então prescrita; no decorrer de várias semanas de tratamento, a risperidona atenua os sintomas e é tolerada pelo paciente. Quais os sinais e sintomas que sustentam um diagnóstico inicial de esquizofrenia? No tratamento da esquizofrenia, quais são os benefícios oferecidos pelos fármacos antipsicóticos atípicos em comparação com os agentes tradicionais, como o haloperidol? Além do tratamento da esquizofrenia, que outras indicações clínicas exigem a consideração de fármacos nominalmente classificados como antipsicóticos?

AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Os agentes antipsicóticos têm a capacidade de reduzir os sintomas psicóticos em uma variedade de condições, inclusive esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão psicótica, psicoses senis, várias psicoses orgânicas e psicoses induzidas por substâncias. Além disso, são capazes de melhorar o humor e de reduzir a ansiedade e os distúrbios do sono, porém não constituem o tratamento de escolha quando esses sintomas representam o transtorno primário em pacientes não psicóticos. Um **neuroléptico** é um subtipo de agente antipsicótico que provoca elevada incidência de efeitos colaterais extrapiramidais (EEP) em doses clinicamente efetivas ou catalepsia em animais de laboratório. Os **fármacos antipsicóticos "atípicos"** constituem, na atualidade, o tipo mais usado de antipsicótico.

História

A reserpina e a clorpromazina foram os primeiros fármacos que demonstraram utilidade na redução dos sintomas psicóticos na esquizofrenia. A reserpina foi usada apenas por um breve período de tempo com esse propósito e não é mais de interesse como agente antipsicótico. A clorpromazina é um agente neuroléptico, ou seja, provoca catalepsia em roedores e EEP nos seres humanos. A descoberta de que sua ação antipsicótica relaciona-se com o bloqueio dos receptores de dopamina (D ou DA) levou à identificação de outros compostos como antipsicóticos entre as décadas de 1950 e 1970. A descoberta da clozapina em 1959 levou ao reconhecimento de que os antipsicóticos não precisam causar EEP em seres humanos em doses clinicamente efetivas. A clozapina foi designada como agente antipsicótico atípico devido a essa dissociação; provoca menos EEP em doses antipsicóticas equivalentes tanto nos seres humanos como em animais de laboratório. Em consequência, houve uma grande mudança na prática clínica, que passou a substituir os antipsicóticos típicos pelo uso de um número cada vez mais crescente de fármacos atípicos, que também apresentam outras vantagens. A introdução de fármacos antipsicóticos resultou em modificações pronunciadas no tratamento da doença, inclusive hospitalização de curta duração, em lugar de vitalícia. Esses fármacos também demonstraram grande valia no estudo da fisiopatologia da esquizofrenia e outras psicoses. É preciso ressaltar que muitas autoridades não acreditam mais que a esquizofrenia e o transtorno bipolar sejam transtornos separados, porém parte de um *continuum* de transtornos cerebrais com características psicóticas.

*O autor agradece a Herbert Meltzer, MD, PhD, por suas contribuições no capítulo em edições anteriores.

booksmedicos.org

Natureza da psicose e da esquizofrenia

O termo "psicose" denota uma variedade de transtornos mentais: a presença de delírios (crenças falsas), vários tipos de alucinações, geralmente auditivas ou visuais, porém algumas vezes táteis ou olfatórias, e desorganização manifesta do pensamento no contexto de um sensório claro. A esquizofrenia é um tipo particular de psicose, caracterizada principalmente por sensório claro, porém com transtorno pronunciado do pensamento. A psicose não é exclusiva da esquizofrenia e não está sempre presente em todos os pacientes com esquizofrenia.

A esquizofrenia é considerada um transtorno de neurodesenvolvimento. Isso significa a presença de alterações estruturais e funcionais do cérebro até mesmo *in utero* em alguns pacientes, ou o seu desenvolvimento na infância e adolescência, ou ambos. Estudos de gêmeos, de adoção e de famílias, estabeleceram que a esquizofrenia é um transtorno genético com alta hereditariedade. Não existe um único gene envolvido. As teorias atuais sustentam a participação de múltiplos genes, com mutações comuns e raras, incluindo grandes deleções e inserções (variações no número de cópias), combinando-se para produzir uma apresentação clínica e evolução muito variegadas.

HIPÓTESE SEROTONINÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

A descoberta de que alucinógenos indólicos, como o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) e a mescalina, são agonistas da serotonina (5-HT) levou à pesquisa de alucinógenos endógenos na urina, no sangue e no cérebro de pacientes com esquizofrenia. Essa tentativa foi infrutífera, porém a identificação de muitos subtipos do receptor de 5-HT propiciou a descoberta fundamental de que a estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e, possivelmente, 5-HT_{2C} constitui a base dos efeitos alucinatórios desses agentes.

Foi constatado que o bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} representa um fator-chave no mecanismo de ação da principal classe de agentes antipsicóticos atípicos, dos quais a clozapina é o protótipo, e que incluem, por ordem de introdução na prática médica mundial, a melperona, risperidona, zotepina, blonanseína, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, sertindol, paliperidona, iloperidona, asenapina e lurasidona. Esses fármacos são *agonistas inversos* do receptor 5-HT_{2A}, isto é, bloqueiam a atividade constitutiva desses receptores. Esses receptores modulam a liberação de dopamina, norepinefrina, glutamato, GABA e acetilcolina, entre outros neurotransmissores, no córtex, na região límbica e no estriado. A estimulação dos receptores 5-HT_{2A} leva à despolarização dos neurônios glutamatérgicos, mas também à estabilização dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) nos neurônios pós-sinápticos. Recentemente, foi constatado que os alucinógenos são capazes de modular a estabilidade de um complexo constituído por receptores 5-HT_{2A} e NMDA.

A estimulação dos receptores 5-HT_{2C} proporciona um meio adicional de modular a atividade dopaminérgica cortical e límbica. A estimulação dos receptores 5-HT_{2C} leva à inibição da liberação cortical e límbica de dopamina. Muitos agentes antipsicóticos atípicos, por exemplo, a clozapina, a asenapina e a olanzapina, são agonistas inversos do 5-$HT_{2C.}$. Os agonistas do 5-HT_{2C} estão sendo estudados como agentes antipsicóticos.

HIPÓTESE DOPAMINÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia foi o segundo conceito formulado baseado em neurotransmissores, porém deixou de ser considerada adequada como explicação para todos os aspectos da esquizofrenia, em particular o prejuízo cognitivo. Entretanto, continua muito relevante para a compreensão das principais dimensões da esquizofrenia, como sintomas positivos e negativos (embotamento emocional, isolamento social, falta de motivação), comprometimento cognitivo e, possivelmente, depressão. É também essencial para entender os mecanismos de ação da maioria e, provavelmente, de todos os fármacos antipsicóticos.

Várias evidências sugerem que a atividade dopaminérgica límbica excessiva desempenha uma função na psicose: (1) muitos fármacos antipsicóticos bloqueiam acentuadamente os receptores D_2 pós-sinápticos no sistema nervoso central (SNC), sobretudo no sistema mesolímbico e no estriatal-frontal, o que inclui agonistas parciais da dopamina, como o aripiprazol e o bifeprunox; (2) os fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica, como a levodopa, as anfetaminas e a bromocriptina e apomorfina, agravam a esquizofrenia ou produzem psicose *de novo* em alguns pacientes; (3) foi constatado que a densidade de receptores de dopamina *post mortem* está aumentada nos cérebros de esquizofrênicos que não foram tratados com fármacos antipsicóticos; (4) alguns estudos *post mortem* de indivíduos esquizofrênicos, mas nem todos, relataram um aumento dos níveis de dopamina e da densidade de receptores D_2 no *nucleus accumbens*, caudado e putame; (5) os exames de imagem demonstraram uma liberação aumentada de dopamina estriatal induzida por anfetaminas, aumento da ocupação basal dos receptores D_2 estriatais pela dopamina extracelular e outras medidas compatíveis com aumento da síntese e liberação de dopamina estriatal.

Entretanto, a hipótese dopaminérgica está muito longe de fornecer uma explicação completa de todos os aspectos da esquizofrenia. Foi sugerido que a *diminuição* da atividade dopaminérgica cortical ou hipocampal está subjacente ao prejuízo cognitivo e sintomas negativos da esquizofrenia. Exames de imagem *post mortem* e *in vivo* da neurotransmissão dopaminérgica cortical, límbica, nigral e estriatal em indivíduos esquizofrênicos forneceram achados compatíveis com uma atividade dopaminérgica diminuída nessas regiões. Em estudos *post mortem*, foi relatada uma diminuição da inervação dopaminérgica no córtex temporal medial, córtex pré-frontal dorsolateral e hipocampo, bem como níveis diminuídos de DOPAC, um metabólito da dopamina, no cingulado anterior. Os exames de imagem realizados revelaram níveis aumentados de receptor D_1 pré-frontal, correlacionados com prejuízo da memória de trabalho.

O fato de que vários dos fármacos antipsicóticos atípicos exercem muito menos efeito sobre os receptores D_2, embora ainda sejam efetivos na esquizofrenia, redirecionou a atenção para a atuação dos demais receptores de dopamina e de outros receptores. Os receptores de serotonina – em particular o subtipo de receptor 5-HT_{2A} – podem mediar os efeitos sinérgicos ou proteger contra as consequências extrapiramidais do antagonismo de D_2. Como resultado dessas considerações, a pesquisa passou a focar compostos passíveis de atuação sobre vários

booksmedicos.org

sistemas de transmissores-receptores, como a serotonina e o glutamato. Os fármacos antipsicóticos atípicos compartilham a propriedade de antagonismo fraco dos receptores D_2 e bloqueio mais potente dos receptores 5-HT_{2A}.

HIPÓTESE GLUTAMATÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro (ver Capítulo 21). A fenciclidina (PCP) e a cetamina são inibidores não competitivos do receptor NMDA, que exacerbam tanto o comprometimento cognitivo como a psicose em pacientes com esquizofrenia. A PCP e uma substância relacionada, MK-801, aumentam a atividade locomotora e, de forma aguda ou crônica, uma variedade de prejuízos cognitivos em roedores e primatas. Esses efeitos foram amplamente utilizados como meio para desenvolver novos fármacos antipsicóticos capazes de aumentar a atividade cognitiva. Os antagonistas seletivos de 5-HT_{2A}, bem como os fármacos antipsicóticos atípicos, são muito mais potentes do que os antagonistas D_2 no bloqueio desses efeitos da PCP e MK-801. Esse foi o ponto inicial para a hipótese de que a hipofunção dos receptores NMDA, localizados nos interneurônios GABAérgicos, resultando em diminuição das influências inibitórias na função neuronal, contribui para a esquizofrenia. A diminuição da atividade GABAérgica pode induzir uma desinibição da atividade glutamatérgica distal, podendo levar a uma hiperestimulação dos neurônios corticais por meio de receptores não NMDA. As evidências preliminares sugerem que o LY2140023, um fármaco que atua como agonista do receptor de glutamato metabotrópico 2/3 (mGLuR2/3), pode ser efetivo na esquizofrenia.

O receptor NMDA, um canal iônico, necessita da glicina para a sua atividade integral. Foi sugerido que, em pacientes com esquizofrenia, o sítio de glicina do receptor NMDA não está totalmente saturado. Foram efetuados vários ensaios clínicos com altas doses de glicina para promover a atividade glutamatérgica, porém os resultados estão longe de serem convincentes. Na atualidade, inibidores do transporte da glicina estão em fase de desenvolvimento como possíveis agentes antipsicóticos.

As ampaquinas são fármacos que potencializam as correntes mediadas pelos receptores de glutamato do tipo AMPA. Em testes comportamentais, as ampaquinas mostram-se efetivas na correção de comportamentos em vários modelos animais de esquizofrenia e depressão. Eles protegem os neurônios de agressões neurotóxicas, em parte ao mobilizarem fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, ver também Capítulo 30).

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Tipos químicos

Diversas estruturas químicas foram associadas a propriedades antipsicóticas. Os fármacos podem ser classificados em vários grupos, como mostram as Figuras 29-1 e 29-2.

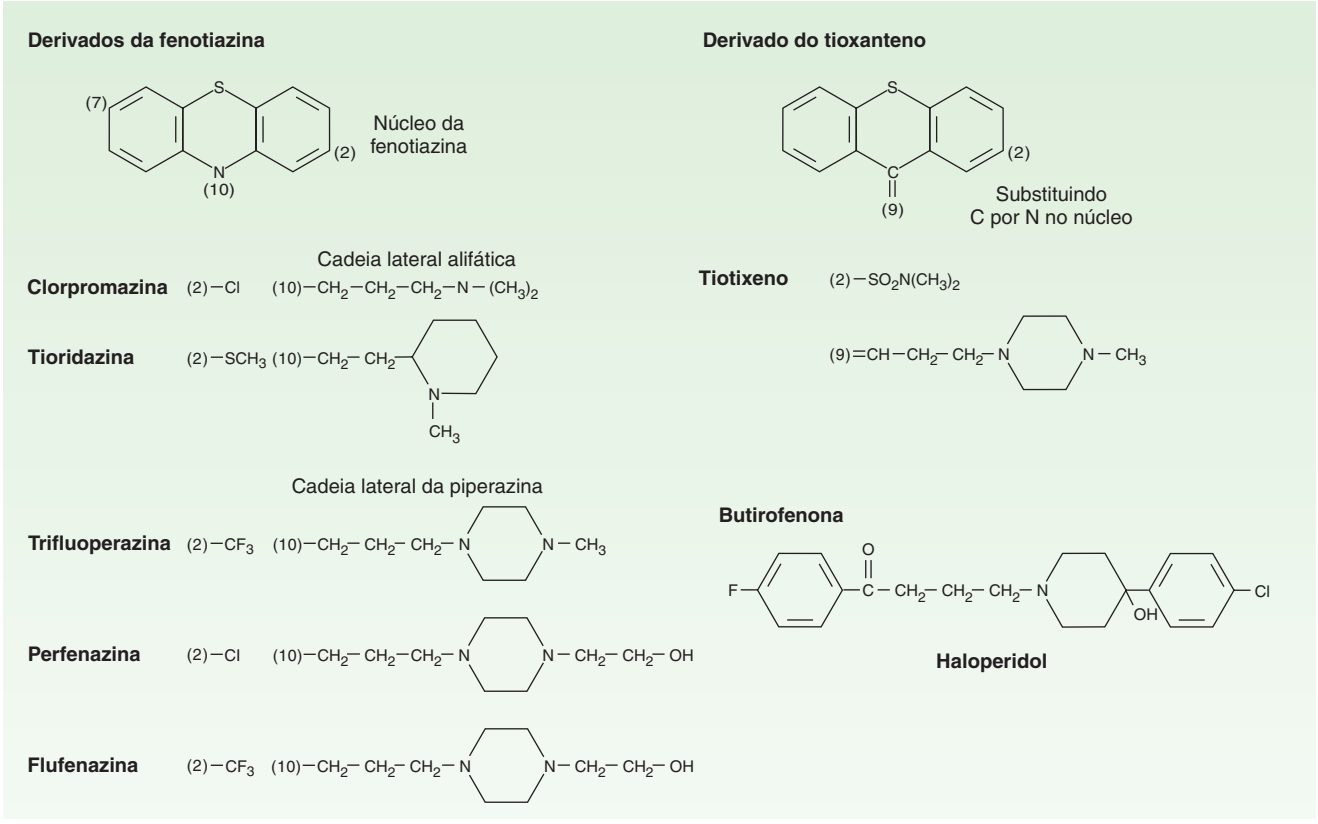


FIGURA 29-1 Fórmulas estruturais de alguns dos agentes antipsicóticos mais antigos: fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas. Apenas membros representativos de cada tipo são mostrados.

booksmedicos.org

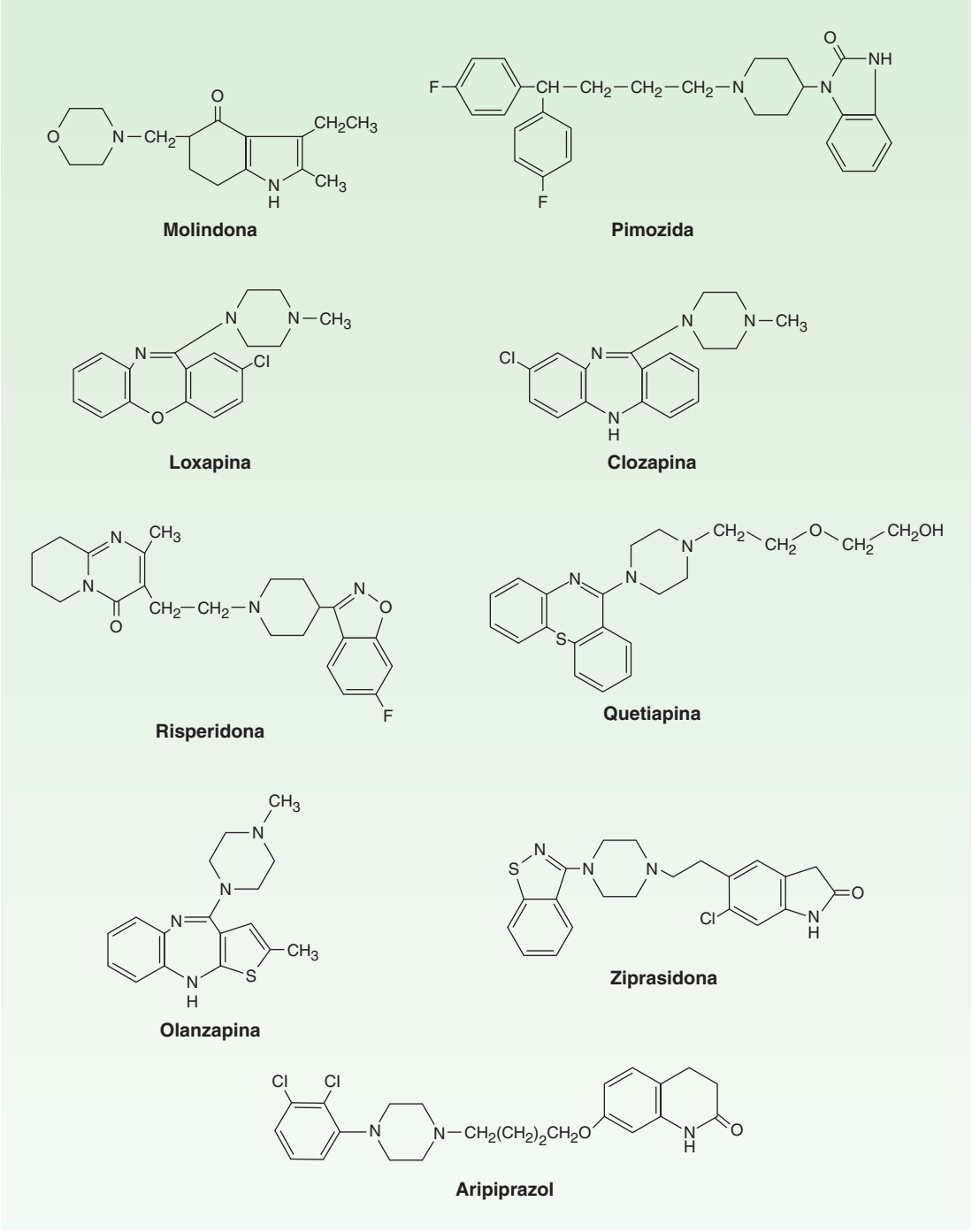


FIGURA 29-2 Fórmulas estruturais de alguns fármacos antipsicóticos mais recentes.

A. Derivados da fenotiazina

Três subfamílias de fenotiazinas, baseadas sobretudo na cadeia lateral da molécula, já foram, entre os agentes antipsicóticos, os mais usados. Os derivados alifáticos (p. ex., **clorpromazina**) e os derivados da piperidina (p. ex., **tioridazina**) são os menos potentes. Esses fármacos produzem mais sedação e ganho de peso. Os derivados da piperazina são mais potentes (efetivos em doses mais baixas, porém não necessariamente mais eficazes). Os derivados da piperazina também são mais seletivos nos efeitos farmacológicos (Tabela 29-1).

Os Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), financiados pelo National Institute of Mental Health (NIMH), relataram que a **perfenazina,** um derivado da piperazina, foi tão efetiva quanto os fármacos antipsicóticos atípicos, com a modesta exceção da olanzapina, e concluíram que os fármacos antipsicóticos típicos constituem o tratamento de escolha para a esquizofrenia, com base em seu menor custo. Entretanto, houve inúmeras falhas no planejamento, na execução e na análise do estudo, razão pela qual só teve um impacto modesto na prática clínica. Em particular, deixou de considerar

booksmedicos.org

TABELA 29-1 Fármacos antipsicóticos: relação entre estrutura química, potência e toxicidades

Classe química	Fármaco	Razão D_2/5-HT_{2A}[1]	Potência clínica	Toxicidade extrapiramidal	Ação sedativa	Ação hipotensora
Fenotiazinas						
Alifática	Clorpromazina	Alta	Baixa	Média	Alta	Alta
Piperazina	Flufenazina	Alta	Alta	Alta	Baixa	Muito baixa
Tioxanteno	Tiotixeno	Muito alta	Alta	Média	Média	Média
Butirofenona	Haloperidol	Média	Alta	Muito alta	Baixa	Muito baixa
Dibenzodiazepina	Clozapina	Muito baixa	Média	Muito baixa	Baixa	Média
Benzisoxazol	Risperidona	Muito baixa	Alta	Baixa[2]	Baixa	Baixa
Tienobenzodiazepina	Olanzapina	Baixa	Alta	Muito baixa	Média	Baixa
Dibenzotiazepina	Quetiapina	Baixa	Baixa	Muito baixa	Média	Baixa a média
Di-hidroindolona	Ziprasidona	Baixa	Média	Muito baixa	Baixa	Muito baixa
Di-hidrocarbostiril	Aripiprazol	Média	Alta	Muito baixa	Muito baixa	Baixa

[1]Razão entre afinidade pelos receptores D_2 e afinidade pelos receptores 5-HT_{2A}.

[2]Em doses abaixo de 8 mg/dia.

questões como dosagem da olanzapina, inclusão de pacientes resistentes ao tratamento, incentivo de pacientes a mudarem para medicações inerentes no planejamento, risco de discinesia tardia após uso prolongado de antipsicóticos típicos, até mesmo em baixas doses, e necessidade de tamanho grande das amostras em estudos de equivalência.

B. Derivados do tioxanteno

Esse grupo de fármacos é exemplificado principalmente pelo **tiotixeno**.

C. Derivados da butirofenona

Esse grupo, do qual o **haloperidol** é o mais usado, apresenta uma estrutura muito diferente daquela dos dois grupos precedentes. O haloperidol, uma butirofenona, é o fármaco antipsicótico típico mais usado, apesar de seu elevado nível de EEP em relação aos fármacos antipsicóticos típicos. As difenilbutilpiperidinas são compostos estreitamente relacionados. As butirofenonas e congêneres tendem a ser mais potentes e a ter menos efeitos autônomos, porém apresentam maiores efeitos extrapiramidais do que as fenotiazinas (ver Tabela 29-1).

D. Outras estruturas

A **pimozida** e a **molindona** são fármacos antipsicóticos típicos. Não existe nenhuma diferença significativa quanto à eficácia entre esses fármacos antipsicóticos típicos mais recentes e os mais antigos.

E. Fármacos antipsicóticos atípicos

Clozapina, asenapina, olanzapina, quetiapina, paliperidona, risperidona, sertindol, ziprasidona, zotepina e **aripiprazol** são fármacos antipsicóticos atípicos (alguns dos quais são mostrados na Figura 29-2). A clozapina é o protótipo. A paliperidona é a 9-hidroxi-risperidona, o metabólito ativo da risperidona. A risperidona é rapidamente convertida em 9-hidroxi-risperidona *in vivo* na maioria dos pacientes, à exceção de cerca de 10% deles, que são metabolizadores fracos. O sertindol está aprovado em alguns países da Europa, mas não nos Estados Unidos.

Esses fármacos apresentam farmacologia complexa, porém compartilham uma maior capacidade de alterar a atividade dos receptores 5-HT_{2A} do que de interferir na ação dos receptores D_2. Na maioria dos casos, atuam como agonistas parciais no receptor 5-HT_{1A}, produzindo efeitos sinérgicos com antagonismo dos receptores 5-HT_{2A}. A maioria consiste em antagonistas dos receptores 5-HT_6 ou 5-HT_7.

A sulprida e a sulpirida constituem outra classe de agentes atípicos. Apresentam potência equivalente para os receptores D_2 e D_3, mas também são antagonistas 5-HT_7. Dissociam os EEP e a eficácia antipsicótica. Todavia, produzem também um aumento pronunciado nos níveis séricos de prolactina e não são tão desprovidos do risco de discinesia tardia quanto outros fármacos, como a clozapina e a quetiapina. Não foram aprovados nos Estados Unidos.

A **cariprazina** representa outra classa de agentes atípicos. Além do antagonismo D_2/5-HT_2, a cariprazina também é um agonista D_3 parcial com seletividade para o receptor D_3. A seletividade da cariprazina pelo receptor D_3 pode estar associada a maiores efeitos sobre os sintomas negativos da esquizofrenia.

F. Antipsicóticos glutamatérgicos

Atualmente, não existe nenhum agente específico do glutamato aprovado para o tratamento da esquizofrenia. Entretanto, vários fármacos estão em fase avançada de testes clínicos. Entre eles está a **bitopertina**, um inibidor do receptor do transportador de glicina 1 (GlyT1). A glicina é um coagonista necessário com o glutamato nos receptores NMDA. Estudos de fase 2 indicaram que a bitopertina usada de modo adjuvante com antipsicóticos convencionais melhorou significativamente os sintomas negativos da esquizofrenia. A **sarcosserina** (*N*-metilglicina), outro inibidor do GlyT1, em associação com um antipsicótico convencional, também demonstrou ter benefício, melhorando os sintomas tanto positivos como negativos da esquizofrenia em pacientes agudamente enfermos e pacientes mais crônicos com esquizofrenia.

Outra classe de agentes antipsicóticos em fase de investigação inclui os agonistas dos receptores de glutamato metabotrópicos. Oito receptores de glutamato metabotrópicos são divididos em três grupos: o grupo I (mGluR1,5), o grupo II (mGluR2,3) e o grupo III (mGluR4,6,7,8). O mGluR2,3 inibe a liberação

booksmedicos.org

pré-sináptica de glutamato. Vários agentes mGluR2,3 estão sendo pesquisados no tratamento da esquizofrenia. Um deles, pomaglumetade metionila, mostrou ter eficácia antipsicótica em ensaios clínicos iniciais de fase 2; todavia, ensaios clínicos subsequentes não conseguiram demonstrar qualquer benefício no tratamento dos sintomas positivos ou negativos da esquizofrenia. Outros agonistas dos receptores de glutamato metabotrópicos estão sendo explorados para o tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

Farmacocinética

A. Absorção e distribuição

Os fármacos antipsicóticos são, em sua maioria, absorvidos rapidamente, porém de modo incompleto. Além disso, muitos sofrem metabolismo de primeira passagem significativo. Por conseguinte, doses orais de clorpromazina e tioridazina apresentam uma disponibilidade sistêmica de 25 a 35%, ao passo que o haloperidol, cujo metabolismo de primeira passagem é menor, apresenta uma disponibilidade sistêmica média de cerca de 65%.

A maioria dos fármacos antipsicóticos é altamente lipossolúvel e liga-se às proteínas (92 a 99%). Esses fármacos tendem a ter grandes volumes de distribuição (geralmente mais de 7 L/kg). Em geral, apresentam uma duração de ação clínica muito mais longa do que seria estimado a partir de suas meias-vidas plasmáticas. Isso se equipara à ocupação prolongada dos receptores de dopamina D_2 no cérebro pelos fármacos antipsicóticos típicos.

Os metabólitos da clorpromazina podem ser excretados na urina várias semanas após a última dose do fármaco administrado cronicamente. As formulações injetáveis de ação longa podem causar algum bloqueio dos receptores D_2 no decorrer de 3 a 6 meses após a última injeção. O intervalo de tempo até a ocorrência de recidiva dos sintomas psicóticos é muito variável após a interrupção dos fármacos antipsicóticos. O tempo médio para a ocorrência de recidiva é de 6 meses em pacientes estáveis com esquizofrenia que interrompem o uso de medicação. A clozapina é uma exceção, visto que a ocorrência de recidiva após a sua suspensão é geralmente rápida e grave. Por conseguinte, a clozapina nunca deve ser interrompida de modo abrupto, a não ser que haja necessidade clínica devido à ocorrência de efeitos colaterais, como miocardite e agranulocitose, que constituem verdadeiras emergências médicas.

B. Metabolismo

Os fármacos antipsicóticos são, em sua maioria, quase totalmente metabolizados por oxidação ou desmetilação, catalisadas por enzimas microssômicas hepáticas do microssomo P450. A CYP2D6, a CYP1A2 e a CYP3A4 são as principais isoformas envolvidas (ver Capítulo 4). Deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas quando os fármacos antipsicóticos são combinados com outros agentes psicóticos ou fármacos – como o cetoconazol – que inibem várias enzimas do citocromo P450. Nas doses clínicas típicas, os fármacos antipsicóticos não costumam interferir no metabolismo de outros fármacos.

Farmacodinâmica

Os primeiros fármacos antipsicóticos fenotiazínicos, cujo protótipo é a clorpromazina, demonstraram ampla variedade de efeitos no sintoma nervoso central, autônomo e endócrino. Embora a eficácia desses fármacos seja principalmente impulsionada pelo bloqueio do receptor D_2, suas ações adversas foram atribuídas aos efeitos bloqueadores de uma ampla variedade de receptores, inclusive de receptores α-adrenérgicos e muscarínicos, histamínicos H_1 e 5-HT_2.

A. Sistemas dopaminérgicos

Cinco sistemas ou vias dopaminérgicas são importantes para a compreensão da esquizofrenia e do mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos. A primeira via – aquela mais estreitamente relacionada com o comportamento e com a psicose – é a via **mesolímbica-mesocortical**, que se projeta dos corpos celulares no tegmento ventral em feixes distintos de axônios até o sistema límbico e o neocórtex. O segundo sistema – a via **nigroestriatal** – consiste em neurônios que se projetam da substância negra para o estriado dorsal, que inclui o caudado e o putame; essa via está envolvida na coordenação do movimento voluntário. O bloqueio dos receptores D_2 na via nigroestriatal é responsável pelos EEP. A terceira via – o sistema **tuberoinfundibular** – surge nos núcleos arqueados e neurônios periventriculares e libera dopamina na circulação portal hipofisária. A dopamina liberada por esses hormônios inibe fisiologicamente a secreção de prolactina pela adeno-hipófise. O quarto sistema dopaminérgico – a via **medular-periventricular** – consiste em neurônios do núcleo motor do vago, cujas projeções não estão bem definidas. Esse sistema pode estar envolvido no comportamento alimentar. A quinta via – a **incerto-hipotalâmica** – estabelece conexões a partir da zona incerta medial até o hipotálamo e as amígdalas. Parece regular a fase motivacional antecipada do comportamento copulatório nos ratos.

Após a identificação da dopamina como neurotransmissor em 1959, foi constatado que seus efeitos sobre a atividade elétrica nas sinapses centrais e sobre a produção do segundo mensageiro AMPc sintetizado pela adenililciclase poderiam ser bloqueados por fármacos antipsicóticos, como a clorpromazina, o haloperidol e o tiotixeno. Essas evidências levaram à conclusão, no início da década de 1960, de que esses fármacos deveriam ser considerados como **antagonistas dos receptores de dopamina** e constituiriam um fator-chave no desenvolvimento da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, descrita anteriormente. Hoje, acredita-se que a ação antipsicótica seja produzida (pelo menos em parte) por sua capacidade de bloquear a dopamina para inibir a atividade da adenililciclase no sistema mesolímbico.

B. Receptores de dopamina e seus efeitos

No momento, já foram descritos cinco receptores de dopamina, consistindo em duas famílias separadas, os grupos de receptores semelhantes a D_1 e a D_2. O receptor D_1, que é codificado por um gene no cromossomo 5, aumenta o AMPc pela ativação acoplada à G_s da adenililciclase e está localizado sobretudo no putame, no *nucleus accumbens* e no tubérculo olfatório. O outro membro dessa família, D_5, codificado por um gene no cromossomo 4, também aumenta o AMPc e é encontrado no hipocampo e no hipotálamo. A potência terapêutica dos fármacos antipsicóticos não se correlaciona com a sua afinidade pela ligação ao receptor D_1 (Figura 29-3, parte superior), e tampouco um antagonista D_1 seletivo demonstra ser um antipsicótico efetivo em pacientes com esquizofrenia. O receptor D_2, codificado no cromossomo 11, diminui o AMPc (por inibição acoplada à G_i da adenililciclase) e inibe os canais de cálcio, porém abre os de potássio. É encontrado em neurônios pré e pós-sinápticos no caudado-putame, no *nucleus accumbens* e no tubérculo

booksmedicos.org

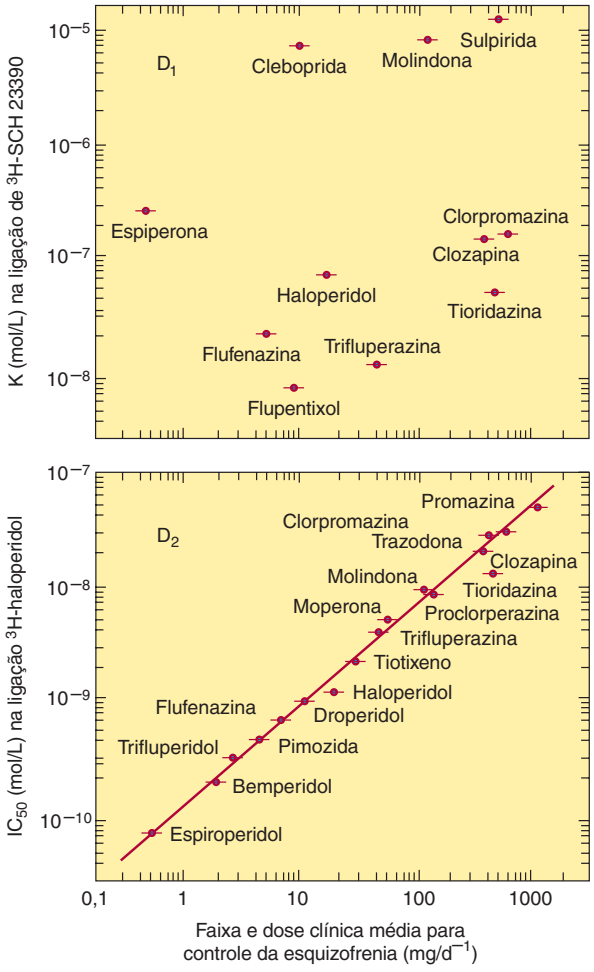


FIGURA 29-3 Correlações entre a potência terapêutica dos fármacos antipsicóticos e sua afinidade pela ligação aos receptores de dopamina D_1 (*parte superior*) ou D_2 (*parte inferior*). A potência está indicada nos eixos horizontais e diminui para a direita. A afinidade de ligação pelos receptores D_1 foi medida deslocando-se o ligante D_1-seletivo SCH 23390; a afinidade pelos receptores D_2 foi medida de forma semelhante, deslocando-se o ligante D_2 seletivo, o haloperidol. A afinidade de ligação diminui para cima. (Reimpressa, com autorização, de Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc., from Seeman P: Dopamine receptors and the dopamine hypotesis of schizophrenia. Synapse 1987;1:133.)

olfatório. Acredita-se que um segundo membro dessa família, o receptor D_3, também codificado por um gene no cromossomo 11, diminui o AMPc e localiza-se no córtex frontal, no bulbo e no mesencéfalo. Os receptores D_4 também diminuem o AMPc e estão concentrados no córtex.

Os agentes antipsicóticos típicos bloqueiam os receptores D_2 em sua maior parte de modo estereosseletivo, e a sua afinidade de ligação correlaciona-se fortemente com a potência antipsicótica clínica e extrapiramidal (Figura 29-3, parte inferior). Exames de imagem *in vivo* de ocupação dos receptores D_2 indicam que, quanto à sua eficácia antipsicótica, os fármacos antipsicóticos típicos devem ser administrados em doses suficientes para alcançar uma ocupação de pelo menos 60% nos receptores D_2 estriatais. Isso não é necessário no caso de fármacos antipsicóticos atípicos, como a clozapina e a olanzapina, que são efetivos em níveis mais baixos de ocupação, de 30 a 50%, provavelmente devido à elevada ocupação concomitante dos receptores 5-HT_{2A}. Os fármacos antipsicóticos típicos produzem EEP quando a ocupação dos receptores D_2 estriatais alcança 80% ou mais.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) com aripiprazol mostra uma ocupação muito alta dos receptores D_2; todavia, esse fármaco não provoca EEP, visto que se trata de um agonista parcial dos receptores D_2. O aripiprazol também apresenta eficácia terapêutica por meio do antagonismo 5-HT_{2A} e, possivelmente, agonismo parcial de 5-HT_{1A}.

Esses achados foram incorporados na hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. Todavia, outros fatores complicam a interpretação dos dados sobre os receptores de dopamina. Por exemplo, os receptores de dopamina existem em formas de alta e baixa afinidade, e não se sabe se a esquizofrenia ou os fármacos antipsicóticos alteram as proporções de receptores nessas duas formas.

Não foi demonstrado de modo convincente que o antagonismo de qualquer receptor de dopamina, exceto o receptor D_2, possa desempenhar uma função na ação dos fármacos antipsicóticos. Os antagonistas seletivos e relativamente específicos dos receptores D_1, D_3 e D_4 foram repetidamente testados, sem qualquer evidência de ação antipsicótica. A maioria dos agentes antipsicóticos atípicos recentes e alguns dos agentes tradicionais exibem maior afinidade com o receptor 5-HT_{2A}, do que com D_2 (Tabela 29-1), sugerindo uma função importante para o sistema 5-HT serotoninérgico na etiologia da esquizofrenia e na ação desses fármacos.

C. Diferenças entre fármacos antipsicóticos

Embora todos os fármacos antipsicóticos efetivos bloqueiem os receptores D_2, o grau desse bloqueio em relação a outras ações nos receptores varia de modo considerável entre os fármacos. Foram realizados vários experimentos de associação ligante-receptor, no esforço de descobrir uma única ação do receptor que indicasse melhor a eficácia antipsicótica. Um resumo das afinidades relativas de ligação a receptores de vários agentes importantes nessas comparações ilustra a dificuldade de formular conclusões simples a partir desses experimentos:

Clorpromazina: $\alpha_1 = 5\text{-}HT_{2A} > D_2 > D_1$
Haloperidol: $D_2 > \alpha_1 > D_4 > 5\text{-}HT_{2A} > D_1 > H_1$
Clozapina: $D_4 = \alpha_1 > 5\text{-}HT_{2A} > D_2 = D_1$
Olanzapina: $5\text{-}HT_{2A} > H1 > D_4 > D_2 > \alpha_1 > D_1$
Aripiprazol: $D_2 = 5\text{-}HT_{2A} > D_4 > \alpha_1 = H_1 >> D_1$
Quetiapina: $H_1 > \alpha_1 > M_{1,3} > D_2 > 5\text{-}HT_{2A}$

Por conseguinte, a maioria dos agentes antipsicóticos atípicos e alguns típicos são, pelo menos, tão potentes na inibição dos receptores 5-HT_2 quanto na inibição dos receptores D_2. O mais recente deles, o aripiprazol, parece ser um agonista parcial dos receptores D_2. São também observados graus variáveis de antagonismo dos receptores α_2-adrenérgicos com a risperidona, clozapina, olanzapina quetiapina e aripiprazol.

Pesquisas atuais estão direcionadas para a descoberta de compostos antipsicóticos atípicos mais seletivos para o sistema mesolímbico (com vistas à redução de seus efeitos sobre o sistema extrapiramidal) ou com efeitos sobre os receptores dos neurotransmissores centrais – como os de acetilcolina e aminoácidos excitatórios – que foram propostos como novos alvos para a ação antipsicótica.

Ao contrário da pesquisa difícil de receptores responsáveis pela *eficácia* antipsicótica, as diferenças nos efeitos dos vários

booksmedicos.org

TABELA 29-2 Efeitos farmacológicos colaterais dos fármacos antipsicóticos

Tipo	Manifestações	Mecanismo
Sistema nervoso autônomo	Perda da acomodação, boca seca, dificuldade de urinar, constipação intestinal	Bloqueio muscarínico dos receptores colinérgicos
	Hipotensão ortostática, impotência, falha na ejaculação	Bloqueio dos receptores α-adrenérgicos
Sistema nervoso central	Síndrome de Parkinson, acatisia, distonias	Bloqueio dos receptores de dopamina
	Discinesia tardia	Supersensibilidade dos receptores de dopamina
	Estado tóxico-confusional	Bloqueio muscarínico
Sistema endócrino	Amenorreia, galactorreia, infertilidade, impotência	Bloqueio dos receptores de dopamina, resultando em hiperprolactinemia
Outros	Ganho de peso	Possivelmente bloqueio H_1 e 5-HT_2 combinado

antipsicóticos nos receptores explicam efetivamente muitas de suas *toxicidades* (Tabelas 29-1 e 29-2). Em particular, a toxicidade extrapiramidal parece estar associada a uma alta potência D_2.

D. Efeitos psicológicos

A maioria dos fármacos antipsicóticos produz efeitos subjetivos desagradáveis em indivíduos não psicóticos. Os EEP leves a graves, inclusive acatisia, sonolência, inquietação e efeitos autônomos, diferem daqueles associados a sedativos ou hipnóticos mais familiares. Entretanto, são utilizadas baixas doses de alguns desses fármacos, em particular da quetiapina, para promover o início e a manutenção do sono, embora não haja nenhuma indicação aprovada quanto a esse uso.

Indivíduos sem doença psiquiátrica aos quais se administram fármacos antipsicóticos, mesmo em baixas doses, apresentam prejuízo do desempenho, com base em vários testes psicomotores e psicométricos. Entretanto, os indivíduos psicóticos podem, na verdade, demonstrar uma melhora no seu desempenho com o alívio da psicose. A capacidade dos fármacos antipsicóticos atípicos de melhorar algumas áreas da cognição em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar é controversa. Alguns indivíduos exibem uma acentuada melhora, e, por esse motivo, a cognição deve ser avaliada em todos os pacientes com esquizofrenia; deve-se considerar uma prova terapêutica com um agente atípico, mesmo se os sintomas positivos estiverem bem controlados com agentes típicos.

E. Efeitos eletrencefalográficos

Os fármacos antipsicóticos produzem desvios no padrão de frequências eletrencefalográficas (EEG), lentificando-as habitualmente e aumentando a sua sincronização. O alentecimento (hipersincronia) é algumas vezes focal ou unilateral, o que pode levar a interpretações diagnósticas errôneas. As mudanças tanto da frequência como da amplitude induzidas por fármacos psicotrópicos são evidentes de imediato e podem ser quantificadas por técnicas eletrofisiológicas sofisticadas. Alguns dos agentes neurolépticos reduzem o limiar convulsivo e induzem padrões do EEG típicos de transtornos convulsivos; todavia, com ajuste cuidadoso da dosagem, a maioria desses fármacos pode ser usada com segurança em pacientes epilépticos.

F. Efeitos endócrinos

Os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos, bem como a risperidona e a paliperidona, produzem elevações da prolactina (ver "Efeitos colaterais", adiante). Os antipsicóticos mais recentes, como a olanzapina, a quetiapina e o aripiprazol, causam elevações mínimas ou nenhum aumento da prolactina e riscos reduzidos de disfunção do sistema extrapiramidal e discinesia tardia, refletindo seu antagonismo D_2 diminuído.

G. Efeitos cardiovasculares

As fenotiazinas de baixa potência com frequência causam hipotensão ortostática e taquicardia. Ocorrem diminuição da pressão arterial média, da resistência periférica e do volume sistólico. Esses efeitos são previsíveis com base nas ações autônomas dos fármacos (Tabela 29-2). Foram registrados eletrocardiogramas anormais, sobretudo com tioridazina. As alterações consistem em prolongamento do intervalo QT e configurações anormais do segmento ST e das ondas T. Essas alterações são prontamente revertidas com a suspensão do fármaco. Entretanto, a tioridazina *não* está associada a um risco aumentado de *torsades de pointes* em comparação com outros antipsicóticos típicos, ao passo que o haloperidol, que não aumenta o QTc, está associado a esse risco.

Entre os antipsicóticos atípicos mais recentes, o prolongamento do intervalo QT ou QTc recebeu maior atenção. Como se acreditava que isso indicava um risco aumentado de arritmias perigosas, a aprovação do sertindol foi adiada, e a de ziprasidona e quetiapina foi acompanhada de advertências. Todavia, não há evidências de que isso possa realmente se traduzir em incidência aumentada de arritmias.

Os antipsicóticos atípicos também estão associados a uma síndrome metabólica, que pode aumentar o risco de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e hipertensão.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Indicações

A. Indicações psiquiátricas

A **esquizofrenia** é a principal indicação para o uso de agentes antipsicóticos. Entretanto, nessa última década, o uso de antipsicóticos no tratamento dos transtornos do humor, como o transtorno bipolar (BP1), a depressão psicótica e a depressão resistente ao tratamento eclipsou o seu uso no tratamento da esquizofrenia.

As formas **catatônicas** de esquizofrenia são mais bem tratadas com benzodiazepínicos por via intravenosa. Pode ser necessária a administração de fármacos antipsicóticos para o tratamento de componentes psicóticos, dessa forma da doença após o término da catatonia e esses fármacos continuam sendo a base do tratamento para o transtorno. Infelizmente, muitos pacientes exibem pouca resposta, e quase nenhum apresenta resposta completa.

Os fármacos antipsicóticos também estão indicados para **transtornos esquizoafetivos**, que compartilham características

booksmedicos.org

da esquizofrenia e dos transtornos afetivos. Nenhuma diferença fundamental foi demonstrada de modo confiável entre esses dois diagnósticos. É mais provável que façam parte de um *continuum* com o transtorno bipolar. Os aspectos psicóticos da doença exigem tratamento com fármacos antipsicóticos, que podem ser usados com outros fármacos, como antidepressivos, lítio ou ácido valproico.

A fase maníaca no **transtorno afetivo bipolar** com frequência exige tratamento com agentes antipsicóticos, embora o lítio ou o ácido valproico suplementado com benzodiazepínico de alta potência (p. ex., lorazepam ou clonazepam) sejam suficientes nos casos mais leves. Estudos clínicos controlados recentes sustentam a eficácia da monoterapia com antipsicóticos atípicos na fase aguda (até 4 semanas) da mania. Além disso, vários antipsicóticos de segunda geração foram aprovados para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar. Parecem ser mais efetivos na prevenção da mania do que na prevenção da depressão. À medida que a mania diminui, o fármaco antipsicótico pode ser suspenso, embora a manutenção com fármacos antipsicóticos atípicos tenha se tornado comum. Os estados não maníacos de excitação também são tratados com antipsicóticos, frequentemente em associação com benzodiazepínicos.

Um uso cada vez mais comum dos antipsicóticos consiste na monoterapia da **depressão bipolar aguda** e no seu uso adjuvante com antidepressivos no tratamento da **depressão unipolar**. Atualmente, vários antipsicóticos estão aprovados pela FDA para o tratamento da depressão bipolar, incluindo quetiapina, lurasidona e olanzapina (em associação com fluoxetina). Os antipsicóticos parecem ser mais consistentemente efetivos do que os antidepressivos no tratamento da depressão bipolar e, além disso, não aumentam o risco de induzir mania ou de aumentar a frequência de ciclagem bipolar. De forma semelhante, vários antipsicóticos, incluindo aripiprazol, quetiapina e olanzapina, já estão aprovados para o tratamento adjuvante da depressão unipolar. Embora muitos fármacos sejam associados aos antidepressivos no tratamento adjuvante da depressão maior, os antipsicóticos constituem a única classe de agentes que foram formalmente avaliados quanto à sua possível aprovação para esse propósito. Os sintomas residuais e a remissão parcial são comuns, e os antidepressivos demonstram um benefício consistente na melhora da resposta antidepressiva global.

Alguns dos antipsicóticos usados por via intramuscular foram aprovados no controle da **agitação** associada ao transtorno bipolar e à esquizofrenia. Antipsicóticos como o haloperidol foram usados durante muito tempo no ambiente da UTI para o controle da agitação em pacientes com delírio e no pós-operatório. As formas intramusculares da ziprasidona e do aripiprazol demonstraram melhorar a agitação dentro de 1 a 2 horas, com menos sintomas extrapiramidais do que os agentes típicos como o haloperidol.

Outras indicações para o uso de antipsicóticos incluem a **síndrome de Tourette** e, possivelmente, transtorno do comportamento em pacientes com **doença de Alzheimer.** Entretanto, ensaios clínicos controlados dos antipsicóticos no manejo dos sintomas comportamentais em pacientes com demência geralmente não demonstraram nenhuma eficácia desses fármacos. Além disso, os antipsicóticos de segunda geração, bem como alguns de primeira geração, foram associados a um aumento da mortalidade nesses pacientes. Os antipsicóticos não estão indicados para o tratamento de várias síndromes de abstinência, por exemplo, de opioides. Em pequenas doses, os fármacos antipsicóticos foram promovidos (erroneamente) para o alívio da ansiedade associada a transtornos emocionais menores. Os sedativos ansiolíticos (ver Capítulo 22) são preferidos em termos de segurança e de aceitabilidade pelos pacientes.

B. Indicações não psiquiátricas

Os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos, com exceção da tioridazina, apresentam, em sua maioria, acentuado efeito **antiemético**. Essa ação deve-se ao bloqueio dos receptores de dopamina, tanto central (na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo) como perifericamente (nos receptores do estômago). Alguns fármacos, como a **proclorperazina** e as **benzquinamida**, são apenas promovidos como antieméticos.

As fenotiazinas com cadeias laterais mais curtas apresentam considerável ação de **bloqueio dos receptores H_1** e têm sido usadas para alívio do prurido ou, no caso da prometazina, como sedativos pré-operatórios. O **droperidol,** uma butirofenona, é usada em associação com um opioide, a fentanila, na **neuroleptanestesia.** O uso desses fármacos na prática da anestesia é descrito no Capítulo 25.

Escolha do fármaco

A escolha entre os fármacos antipsicóticos baseia-se sobretudo nas diferenças dos efeitos colaterais e possíveis diferenças na sua eficácia. Além disso, o custo e a disponibilidade de determinado agente nos formulários também influenciam a escolha de um antipsicótico específico. Como o uso dos fármacos mais antigos ainda é disseminado, particularmente para pacientes tratados no setor público, o conhecimento de fármacos como a clorpromazina e o haloperidol continua relevante. Por conseguinte, deve-se estar familiarizado com um membro de cada uma das três subfamílias de fenotiazinas, com um membro do grupo do tioxanteno e butirofenona e com todos os compostos recentes – clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol. Cada um pode ter vantagens especiais para determinados pacientes. A Tabela 29-3 apresenta um grupo representativo de fármacos antipsicóticos.

Os fármacos antipsicóticos típicos e atípicos apresentam igual eficácia no tratamento dos sintomas positivos em cerca de 70% dos pacientes com esquizofrenia e, provavelmente, em uma proporção semelhante de pacientes com transtorno bipolar com características psicóticas. Entretanto, as evidências favorecem os fármacos atípicos quanto à obtenção de benefício para sintomas negativos e cognição, risco diminuído de discinesia tardia e outras formas de EEP e elevações menos acentuadas dos níveis de prolactina.

Alguns dos fármacos antipsicóticos atípicos produzem mais ganho de peso e aumento dos lipídeos em comparação com alguns fármacos antipsicóticos típicos. Em uma pequena porcentagem de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de diabetes melito, com mais frequência observado durante o uso de clozapina e olanzapina. A ziprasidona é o fármaco atípico que produz o menor ganho de peso. A risperidona, a paliperidona e o aripiprazol produzem habitualmente pequenos aumentos do peso corporal e dos lipídeos. A asenapina e a quetiapina apresentam efeito intermediário. Com frequência, a clozapina e a olanzapina resultam em maiores aumentos do peso corporal e dos lipídeos. Por conseguinte, esses fármacos devem ser considerados como de segunda linha, a não ser que exista alguma indicação específica. Este é o caso da clozapina, que, quando administrada em altas doses (300 a 900 mg/dia), é efetiva na

booksmedicos.org

TABELA 29-3 Alguns fármacos antipsicóticos representativos

Classe do fármaco	Fármaco	Vantagens	Desvantagens
Fenotiazinas			
Alifática	Clorpromazina[1]	Baixo custo	Muitos efeitos colaterais, particularmente autônomos
Piperidina	Tioridazina[2]	Síndrome extrapiramidal discreta	Limite de 800 mg/dia; nenhuma forma parenteral; cardiotoxicidade
Piperazina	Flufenazina[3]	Forma de depósito também disponível (enantato, decanoato)	Possível aumento da discinesia tardia
Tioxanteno	Tiotixeno	Forma parenteral também disponível; possível redução da discinesia tardia	Incertas
Butirofenona	Haloperidol	Forma parenteral também disponível	Síndrome extrapiramidal grave
Dibenzoxazepina	Loxapina	Possível ausência de ganho ponderal	Incertas
Dibenzodiazepinas	Clozapina	Possibilidade de beneficiar pacientes resistentes ao tratamento; pouca toxicidade extrapiramidal	Possibilidade de causar agranulocitose em até 2% dos pacientes; redução do limiar convulsivo relacionada com a dose
Benzisoxazol	Risperidona	Ampla eficácia; pouca ou nenhuma disfunção do sistema extrapiramidal com doses baixas	Disfunção do sistema extrapiramidal e hipotensão com doses mais altas
Tienobenzodiazepina	Olanzapina	Efetiva contra sintomas negativos, bem como positivos; pouca ou nenhuma disfunção do sistema piramidal	Ganho de peso; redução relacionada com a dose do limiar convulsivo
Dibenzotiazepina	Quetiapina	Semelhante à olanzapina, talvez com menos ganho de peso	Pode exigir doses altas se houver hipotensão associada; $t_{1/2}$ curta e administração da dose 2×/dia
Di-hidroindolona	Ziprasidona	Talvez menos ganho de peso do que com a clozapina, forma parenteral disponível	Prolongamento do QT_c
Di-hidrocarbostiril	Aripiprazol	Menor tendência ao ganho de peso, meia-vida longa, potencial de mecanismo novo	Incertas, possíveis novas toxicidades

[1]Outras fenotiazinas alifáticas: promazina, trifluprom azina.
[2]Outras fenotiazinas piperidinas: piperacetazina, mesoridazina.
[3]Outras fenotiazinas piperazinas: acetofenazina, perfenazina, carfenazina, proclorperazina, trifluoperazina.

maioria dos pacientes com esquizofrenia refratária a outros fármacos, contanto que se continue o tratamento por um período de até 6 meses. Relatos de casos e vários estudos clínicos conduzidos sugerem que a olanzapina em altas doses, isto é, em doses de 30 a 45 mg/dia, também pode ser eficaz na esquizofrenia refratária, quando administrada durante um período de 6 meses. A clozapina é o único fármaco antipsicótico atípico indicado para a redução do risco de suicídio. Todos os pacientes com esquizofrenia que efetuaram tentativas de suicídio devem ser seriamente avaliados quanto ao possível uso de clozapina.

Em alguns estudos clínicos, demonstrou-se que os fármacos antipsicóticos recentes são mais efetivos do que os antigos no tratamento dos sintomas negativos. A forma psicótica da doença acompanhada de comportamento incontrolável provavelmente responde de modo satisfatório a todos os antipsicóticos potentes, porém com frequência ainda é tratada com fármacos antigos que oferecem formulações intramusculares para tratamento agudo e crônico. Além disso, o baixo custo dos fármacos antigos contribui para o seu uso disseminado, a despeito do risco de EEP adversos. Vários dos antipsicóticos recentes, inclusive clozapina, risperidona e olanzapina, exibem uma superioridade em relação ao haloperidol em termos de resposta global em alguns estudos clínicos controlados. São necessários mais estudos comparativos com o aripiprazol para avaliar a sua eficácia relativa. Além disso, o perfil superior de efeitos colaterais dos agentes mais recentes e o risco baixo ou ausente de discinesia tardia sugerem que esses fármacos devem constituir a primeira linha de tratamento.

O melhor guia para a seleção de um fármaco para determinado paciente consiste nas respostas precedentes do paciente aos fármacos. Na atualidade, a clozapina limita-se aos pacientes que não responderam a doses substanciais de fármacos antipsicóticos convencionais. A agranulocitose e as convulsões associadas ao fármaco impedem o seu uso disseminado. O perfil superior de efeitos colaterais da risperidona (em comparação com o do haloperidol), em doses de 6 mg/dia ou menos, e o menor risco de discinesia tardia contribuíram para o seu uso disseminado. A olanzapina e a quetiapina podem apresentar um risco ainda menor e também tem o seu uso disseminado.

Dosagem

A faixa de doses efetivas entre os vários agentes antipsicóticos é ampla. As margens terapêuticas são substanciais. Em doses apropriadas, os antipsicóticos – com exceção da clozapina e, talvez, da olanzapina – apresentam eficácia igual em grupos de pacientes selecionados. Todavia, alguns pacientes que não respondem a um fármaco podem responder a outro; por esse motivo, há necessidade de se testar o uso de vários fármacos a fim de se encontrar o mais efetivo a determinado paciente. Os pacientes que se tornaram refratários a dois ou três agentes antipsicóticos administrados em doses substanciais tornam-se candidatos ao tratamento com clozapina ou olanzapina em altas doses. Verifica-se uma resposta a esses fármacos em 30 a 50% dos pacientes anteriormente refratários a doses padrão de outros fármacos antipsicóticos. Nesses casos, o risco aumentado da clozapina pode ser justificado.

Algumas relações de dosagem entre vários fármacos antipsicóticos, bem como as possíveis faixas terapêuticas, são apresentadas na Tabela 29-4.

booksmedicos.org

TABELA 29-4 Relações de doses dos antipsicóticos

	Dose terapêutica efetiva mínima (mg)	Faixa habitual de doses diárias (mg)
Clorpromazina	100	100-1.000
Tioridazina	100	100-800
Trifluoperazina	5	5-60
Perfenazina	10	8-64
Flufenazina	2	2-60
Tiotixeno	2	2-120
Haloperidol	2	2-60
Loxapina	10	20-160
Molindona	10	20-200
Clozapina	50	300-600
Olanzapina	5	10-30
Quetiapina	150	150-800
Risperidona	4	4-16
Ziprasidona	40	80-160
Aripiprazol	10	10-30

Preparações parenterais

Dispõe-se de formas parenterais bem toleradas dos fármacos de alta potência mais antigos haloperidol e flufenazina, para início rápido do tratamento, bem como para o tratamento de manutenção de pacientes que não aderem à terapia. Como os fármacos administrados por via parenteral podem ter uma biodisponibilidade muito maior do que por via oral, as doses devem corresponder a apenas uma fração daquelas administradas oralmente; além disso, deve-se consultar a literatura do fabricante. Os decanoatos de flufenazina e de haloperidol são adequados para a terapia de manutenção parenteral em longo prazo em pacientes que não conseguem ou que não irão tomar a medicação oral. Além disso, antipsicóticos de segunda geração injetáveis de ação longa (IAL) mais recentes estão hoje disponíveis, incluindo formulações de risperidona, olanzapina, aripiprazol e paliperidona. No caso de alguns pacientes, os fármacos IAL mais recentes podem ser mais bem tolerados do que os injetáveis de depósito mais antigos.

Esquemas de dosagem

Os fármacos antipsicóticos são com frequência administrados em doses diárias fracionadas, com titulação para uma dose efetiva. Deve-se tentar o uso do limite inferior da faixa posológica constante na Tabela 29-4 durante pelo menos várias semanas. Definida uma dosagem diária efetiva para determinado paciente, as doses podem ser administradas com menos frequência. Doses únicas diárias, habitualmente administradas à noite, são praticáveis para muitos pacientes durante o tratamento de manutenção crônico. A simplificação dos esquemas de dosagem leva a uma melhor adesão do paciente ao tratamento.

Tratamento de manutenção

Uma minoria de pacientes esquizofrênicos pode recuperar-se de um episódio agudo e não necessitar de tratamento farmacológico adicional por períodos prolongados. Na maioria dos casos, a escolha fica entre o aumento de doses, uso "quando necessário" ou adição de outros fármacos para tratamento de exacerbações *versus* tratamento de manutenção contínuo com doses terapêuticas integrais. A escolha depende de fatores sociais, como disponibilidade da família ou de amigos familiarizados com os sintomas de recidiva inicial e pronto acesso ao tratamento.

Combinações de fármacos

A combinação de fármacos antipsicóticos confunde a avaliação da eficácia dos fármacos utilizados. Entretanto, o uso de combinações é disseminado e consiste em uma prática sustentada por dados experimentais emergentes. Os antidepressivos tricíclicos ou, com mais frequência, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são usados comumente com agentes antipsicóticos para sintomas de depressão que complicam a esquizofrenia. A evidência quanto à utilidade dessa polifarmácia é mínima. A eletroconvulsoterapia (ECT) constitui um adjuvante útil dos fármacos antipsicóticos, não apenas para o tratamento dos sintomas de humor, mas também para o controle dos sintomas positivos. A ECT pode aumentar os efeitos da clozapina quando as doses máximas do fármaco não são efetivas. Em contrapartida, a adição de risperidona à clozapina não é benéfica. Algumas vezes, acrescenta-se lítio ou ácido valproico aos agentes antipsicóticos com benefício para os pacientes que não respondem aos últimos fármacos isoladamente. Há algumas evidências de que a lamotrigina é mais efetiva do que qualquer um dos outros estabilizadores do humor em tais casos (ver adiante). Não se sabe ao certo se esses casos de terapia de combinação bem-sucedida constituem diagnósticos errôneos de mania ou transtorno esquizoafetivo. Os benzodiazepínicos podem ser úteis para pacientes com sintomas de ansiedade ou insônia não controlados por antipsicóticos.

Efeitos colaterais

Os efeitos indesejáveis dos fármacos antipsicóticos representam, em sua maioria, extensões de suas ações farmacológicas conhecidas (Tabelas 29-1 e 29-2), porém alguns efeitos são de natureza alérgica, e outros, idiossincrásicos.

A. Efeitos comportamentais

É desagradável tomar os fármacos antipsicóticos típicos mais antigos. Muitos pacientes interrompem o uso em virtude dos efeitos colaterais, que podem ser atenuados pela administração de pequenas doses durante o dia, sendo a porção principal administrada ao deitar. Uma "pseudodepressão" causada pela acinesia induzida por fármaco costuma responder ao tratamento com fármacos antiparkinsonianos. Outras pseudodepressões são causadas por doses mais altas do que o necessário em um paciente com remissão parcial, no qual a redução da dose aliviaria os sintomas. Podem ocorrer estados tóxico-confusionais durante a administração de doses muito altas de fármacos que apresentam ações antimuscarínicas proeminentes.

B. Efeitos neurológicos

As reações extrapiramidais que ocorrem no início do tratamento com os agentes mais antigos incluem a **síndrome de Parkinson** típica, **acatisia** (inquietação incontrolável) e **reações distônicas agudas** (retrocolo espástico ou torcicolo). O parkinsonismo pode ser tratado, quando necessário, com fármacos antiparkinsonismo convencionais, do tipo antimuscarínicos ou, em raros casos, com amantadina. (A levodopa nunca deve ser utilizada nesses pacientes.) O parkinsonismo pode ser autolimitado, de modo que se deve efetuar uma tentativa de suspensão dos fármacos antiparkinsonismos a cada 3 a 4 meses. A acatisia e as reações distônicas também respondem a esse tratamento, porém muitos médicos preferem usar um

booksmedicos.org

anti-histamínico sedativo com propriedades anticolinérgicas, por exemplo, difenidramina, que pode ser administrada por via parenteral ou oral.

A **discinesia tardia**, como o próprio nome sugere, é uma síndrome de ocorrência tardia de movimentos coreatetoides anormais. Trata-se do efeito indesejável mais importante dos fármacos antipsicóticos. Foi proposto que a discinesia tardia é causada por uma deficiência colinérgica relativa, secundária à supersensibilidade de receptores de dopamina no caudado-putame. A prevalência varia enormemente, porém estima-se que a discinesia tardia tenha ocorrido em 20 a 40% dos pacientes sob tratamento crônico antes da introdução dos antipsicóticos atípicos mais recentes. O reconhecimento precoce é importante, diante da dificuldade de reversão dos casos avançados. Todo paciente com discinesia tardia tratado com um fármaco antipsicótico típico ou, possivelmente, com risperidona ou paliperidona deve passar para a quetiapina ou clozapina, os agentes atípicos com menor probabilidade de causar discinesia tardia. Muitos tratamentos foram propostos, porém a sua avaliação apresenta limitações em virtude de a evolução do transtorno ser variável e, algumas vezes, autolimitada. Pode-se considerar também a redução da dose. A maioria das autoridades concorda que a primeira etapa deve consistir na interrupção ou redução da dose do agente antipsicótico atual ou mudança para um dos fármacos atípicos mais recentes. Uma segunda etapa lógica seria eliminar todos os fármacos com ação anticolinérgica central, em particular os fármacos antiparkinsonismos e os antidepressivos tricíclicos. Essas duas etapas são, com frequência, suficientes para obtenção de uma melhora. Se falharem, a adição de diazepam em doses altas de até 30 a 40 mg/dia pode contribuir para a melhora aumentando a atividade GABAérgica.

As **convulsões**, embora reconhecidas como uma complicação do tratamento com clorpromazina, eram tão raras com os fármacos mais antigos de alta potência que merecem pouca consideração. Entretanto, podem ocorrer convulsões *de novo* em 2 a 5% dos pacientes tratados com clozapina. Na maioria dos casos, o uso de anticonvulsivante controla as convulsões.

C. Efeitos sobre o sistema nervoso autônomo

A maioria dos pacientes é capaz de tolerar os efeitos colaterais antimuscarínicos dos fármacos antipsicóticos. Os pacientes que se sentem excessivamente desconfortáveis ou que desenvolvem retenção urinária ou outros sintomas graves podem mudar para um fármaco sem ação antimuscarínica significativa. A hipotensão ortostática ou o comprometimento da ejaculação – complicações comuns da terapia com clorpromazina ou mesoridazina – devem ser tratadas pela troca por fármacos com ações bloqueadoras menos acentuadas dos receptores adrenérgicos.

D. Efeitos metabólicos e endócrinos

O ganho de peso é muito comum, sobretudo com clozapina e olanzapina, e exige monitoração da ingestão de alimentos, especialmente de carboidratos. Pode-se observar o desenvolvimento de hiperglicemia, porém ainda não foi esclarecido se ela é secundária à resistência à insulina associada ao ganho de peso ou se é causada por outros mecanismos potenciais. Pode ocorrer hiperlipidemia. O tratamento do ganho de peso, da resistência à insulina e dos níveis elevados de lipídeos deve incluir a monitoração do peso a cada visita e a medição dos níveis de glicemia e lipídeos em jejum a intervalos de 3 a 6 meses. A determinação da hemoglobina A_{1C} pode ser útil quando é impossível certificar-se da obtenção de um nível de glicemia em jejum. Foi relatada a ocorrência de cetoacidose diabética em alguns casos. A razão de triglicerídeos:HDL deve ser inferior a 3,5 nas amostras em jejum. Níveis mais altos indicam risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica.

A hiperprolactinemia em mulheres resulta em síndrome de amenorreia-galactorreia e em infertilidade; nos homens, podem ocorrer perda da libido, impotência e infertilidade. A hiperprolactinemia pode causar osteoporose, em especial em mulheres. Se não for indicada a redução da dose, ou se esta não for efetiva no controle desse padrão, recomenda-se a troca por um dos fármacos atípicos que não provocam elevação nos níveis de prolactina, como o aripiprazol.

E. Reações tóxicas ou alérgicas

Raramente, ocorrem agranulocitose, icterícia colestática e erupções cutâneas durante o uso de fármacos antipsicóticos de alta potência atualmente utilizados.

Diferentemente de outros agentes antipsicóticos, a clozapina causa agranulocitose em uma porcentagem pequena, porém significativa, de pacientes – cerca de 1 a 2% daqueles tratados. Esse efeito grave e potencialmente fatal pode desenvolver-se com rapidez, em geral entre 6 a 18 semanas de terapia. Não se sabe se representa uma reação imune, mas parece reversível com a suspensão do fármaco. *Devido ao risco de agranulocitose, os pacientes em uso de clozapina precisam efetuar hemogramas completos semanalmente nos primeiros 6 meses de tratamento e, em seguida, a cada 3 semanas.*

F. Complicações oculares

Depósitos nas porções anteriores do olho (córnea e cristalino) constituem uma complicação comum da terapia com clorpromazina. O fármaco pode acentuar o processo normal de envelhecimento do cristalino. A tioridazina é o único fármaco antipsicótico que provoca depósitos na retina, os quais, nos casos avançados, lembram a retinite pigmentosa. Os depósitos estão habitualmente associados a um "acastanhamento" da visão. A dose diária máxima de tioridazina foi limitada a 800 mg/dia para reduzir a possibilidade dessa complicação.

G. Toxicidade cardíaca

A tioridazina em doses acima de 300 mg ao dia está quase sempre associada a anormalidades menores das ondas T, facilmente reversíveis. As superdosagens de tioridazina estão associadas a arritmias ventriculares significativas, como *torsades de pointes*, bloqueio da condução cardíaca e morte súbita; não se sabe ao certo se o fármaco pode causar esses mesmos distúrbios quando administrado em doses terapêuticas. Tendo em vista as possíveis ações semelhantes à quinidina e antimuscarínicas aditivas com vários antidepressivos tricíclicos, a tioridazina só deve ser associada a esses fármacos com muita cautela. Entre os agentes atípicos, a ziprasidona comporta o maior risco de prolongamento do QT e, portanto, não deve ser associada a outros fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo a tioridazina, a pimozida e os fármacos antiarrítmicos do grupo 1A ou 3. A clozapina está algumas vezes associada à miocardite e precisa ser interrompida se houver manifestação da doença. A morte súbita causada por arritmias é comum na esquizofrenia. Nem sempre está relacionada com fármacos, e não foram conduzidos estudos que mostram definitivamente um risco aumentado decorrente de determinados fármacos. A monitoração do prolongamento do QT_c demonstrou pouca utilidade, a não ser que os valores aumentem para mais de 500 mseg, e isso seja manifestado em múltiplas faixas de ritmo ou exame com monitor Holter. Um estudo da ziprasidona *versus* olanzapina em 20.000

booksmedicos.org

pacientes mostrou um risco mínimo ou nenhum aumento de risco de *torsades de pointes* ou morte súbita em pacientes que foram randomizados para tratamento com ziprasidona.

H. Uso durante a gravidez; dismorfogênese

Embora os fármacos antipsicóticos pareçam relativamente seguros na gravidez, um pequeno aumento no risco teratogênico pode passar despercebido. Questões acerca do uso desses fármacos durante a gravidez e a decisão quanto ao aborto* em uma gravidez na qual o feto já foi exposto devem ser solucionadas individualmente. Se for possível manter uma mulher grávida sem uso de fármacos antipsicóticos durante a gravidez, essa conduta é desejável, devido aos efeitos desses medicamentos sobre os neurotransmissores envolvidos no neurodesenvolvimento.

I. Síndrome neuroléptica maligna

Esse distúrbio potencialmente fatal ocorre em pacientes extremamente sensíveis aos efeitos extrapiramidais dos agentes antipsicóticos (ver Capítulo 16). O sintoma inicial consiste em acentuada rigidez muscular. Se a sudorese estiver reduzida, como ocorre frequentemente durante o tratamento com fármacos anticolinérgicos, pode-se verificar o aparecimento de febre, que muitas vezes alcança níveis perigosos. A leucocitose por estresse e a febre alta associadas a essa síndrome podem sugerir erroneamente um processo infeccioso. Com frequência, ocorre instabilidade autônoma, com alteração da pressão arterial e frequência do pulso.

Os níveis de creatina-cinase do tipo muscular costumam estar elevados, refletindo uma lesão muscular. Acredita-se que essa síndrome resulte de um bloqueio excessivamente rápido dos receptores pós-sinápticos de dopamina. Em consequência, ocorre uma forma grave de síndrome extrapiramidal. No início da evolução, é válido o tratamento vigoroso da síndrome extrapiramidal com fármacos antiparkinsonismo. Os relaxantes musculares, em particular o diazepam, com frequência são úteis. Foi relatada a utilidade de outros relaxantes musculares, como o dantroleno, ou agonistas da dopamina, como a bromocriptina. Se houver febre, deve-se tentar o resfriamento do paciente com medidas físicas. Atualmente, são reconhecidas várias formas menores dessa síndrome. Indica-se a troca por um fármaco atípico após a recuperação.

Interações medicamentosas

Os antipsicóticos produzem interações farmacodinâmicas mais importantes do que interações farmacocinéticas devido a seus múltiplos efeitos. Observam-se efeitos aditivos quando esses fármacos são associados a outros com efeitos sedativos, ação bloqueadora dos receptores α-adrenérgicos, efeitos anticolinérgicos e – no caso de tioridazina e ziprasidona – ação semelhante à da quinidina.

Foi relatada uma variedade de interações farmacocinéticas, porém nenhuma de grande importância clínica.

Superdosagens

As intoxicações com agentes antipsicóticos (diferentemente dos antidepressivos tricíclicos) raramente são fatais, com exceção daquelas causadas por mesoridazina e tioridazina. Em geral, a sonolência evolui para o coma, com um período intermediário de agitação. A excitabilidade neuromuscular aumenta e evolui para convulsões. As pupilas são mióticas, e os reflexos tendíneos profundos estão diminuídos. A hipotensão e a hipotermia são a regra, embora possa ocorrer febre posteriormente no decorrer da evolução. Os efeitos letais da mesoridazina e da tioridazina estão relacionados com a indução de taquiarritmias ventriculares. Os pacientes devem receber o tratamento "ABCD"** habitual para intoxicações (ver Capítulo 58) e terapia de suporte. O tratamento das superdosagens de tioridazina e mesoridazina, complicadas por arritmias cardíacas, assemelha-se ao dos antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 30).

Tratamento psicossocial e recuperação cognitiva

Os pacientes com esquizofrenia necessitam de apoio psicossocial, baseado em atividades da vida diária, incluindo atividades domésticas, atividades sociais, retorno à escola, obtenção do nível ideal de trabalho passível de ser executado e restauração das interações sociais. Infelizmente, o financiamento desse componente crucial do tratamento foi reduzido nos últimos anos. Assistência individual e serviços de terapia constituem uma parte vital do programa de tratamento que deve ser oferecido a pacientes com esquizofrenia. Os pacientes com primeiro episódio necessitam particularmente desse suporte, visto que com frequência negam a doença e não aderem à medicação.

Benefícios e limitações do tratamento farmacológico

Conforme assinalado no início do capítulo, os fármacos antipsicóticos tiveram grande impacto no tratamento psiquiátrico. Em primeiro lugar, fizeram com que a maioria dos pacientes hospitalizados há um longo tempo pudesse ter uma vida em comunidade. Para muitos pacientes, essa mudança promoveu uma vida com mais qualidade em condições mais humanas e, em vários casos, tornou possível a sua vida sem o uso frequente de restrições físicas. Para outros, a tragédia de uma existência sem objetivo está sendo hoje vivida nas ruas de nossas comunidades, e não em instituições para transtornos mentais.

Em segundo lugar, esses fármacos antipsicóticos determinaram uma mudança acentuada do pensamento psiquiátrico para uma orientação mais biológica. Em parte, como resultado da pesquisa estimulada pelos efeitos desses fármacos na esquizofrenia, hoje sabemos muito mais sobre a fisiologia e a farmacologia do SNC do que sabíamos antes da introdução desses fármacos. Todavia, apesar de muitas pesquisas, a esquizofrenia continua sendo um mistério científico e um desastre pessoal para o paciente. Embora a maior parte dos pacientes esquizofrênicos obtenha algum grau de benefício com o uso desses fármacos – em alguns casos, um benefício substancial –, nenhum deles torna-se saudável.

■ LÍTIO, FÁRMACOS ESTABILIZADORES DO HUMOR E OUTROS TRATAMENTOS PARA O TRANSTORNO BIPOLAR

O transtorno bipolar, outrora conhecido como doença **maníaco-depressiva**, foi considerado como transtorno psiquiátrico distinto da esquizofrenia no final do século XIX. Antes, ambos os transtornos eram considerados parte de um *continuum*.

*N. de R.T. A legislação brasileira só permite a realização de aborto em casos de risco de morte para a mãe, estupro ou em caso de feto anencéfalo.

N. de R.T. Vias respiratórias (*airways***), ventilação (***breathing***), circulação e glicose (***dextrose***).

booksmedicos.org

Entretanto, é irônico o fato de que as evidências atuais apontem para a existência de uma acentuada sobreposição desses transtornos. Isso não significa que não haja diferença fisiopatológica importante, ou que alguns tratamentos farmacológicos sejam diferentemente efetivos nesses transtornos. De acordo com o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV), trata-se de entidades mórbidas distintas, ao passo que as pesquisas continuam definindo as dimensões dessas doenças e seus marcadores genéticos e outros marcadores biológicos.

O **lítio** foi o primeiro agente comprovadamente útil no tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar que não era também um fármaco antipsicótico. O lítio não tem nenhuma aplicação conhecida na esquizofrenia. Continua sendo usado para a fase aguda do transtorno, bem como para a prevenção de episódios maníacos e depressivos recorrentes.

Um grupo de fármacos estabilizadores do humor que também atuam como agentes anticonvulsivantes passou a ser mais amplamente usado do que o lítio. Esse grupo compreende a **carbamazepina** e o **ácido valproico** para o tratamento da mania aguda e para a prevenção de sua recidiva. A **lamotrigina** foi aprovada para uso na prevenção da recidiva. A **gabapentina**, a **oxcarbazepina** e o **topiramato** são algumas vezes usados no tratamento do transtorno bipolar, porém não estão aprovados pela FDA para essa indicação. O **aripiprazol**, a **clorpromazina**, a **olanzapina**, a **quetiapina**, a **risperidona** e a **ziprasidona** foram aprovados pela FDA para o tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar. A olanzapina e a fluoxetina em associação e a quetiapina foram aprovadas para o tratamento da depressão bipolar.

Natureza do transtorno afetivo bipolar

O transtorno afetivo bipolar acomete 1 a 3% da população adulta. Pode surgir na infância, porém a maioria dos casos é diagnosticada pela primeira vez na terceira e quarta décadas de vida. Os principais sintomas do transtorno bipolar na fase maníaca consistem em humor expansivo e irritável, hiperatividade, impulsividade, desinibição, necessidade diminuída de sono, pensamentos acelerados, sintomas psicóticos em alguns pacientes (mas não em todos eles) e comprometimento cognitivo. A depressão em pacientes com transtorno bipolar assemelha-se, fenomenologicamente, à da depressão maior, e as principais manifestações consistem em humor depressivo, variação diurna, distúrbio do sono, ansiedade e, algumas vezes, sintomas psicóticos. São também observados sintomas maníacos e depressivos mistos. Os pacientes com transtorno bipolar correm alto risco de suicídio.

A sequência, a quantidade e a intensidade dos episódios maníacos e depressivos são altamente variáveis. A causa das oscilações do humor, características do transtorno afetivo bipolar é desconhecida, embora possa haver uma preponderância de atividade relacionada com as catecolaminas. Os fármacos que aumentam essa atividade tendem a exacerbar a mania, ao passo que os que reduzem a atividade da dopamina ou norepinefrina a aliviam. A acetilcolina ou o glutamato também podem estar envolvidos. A natureza da mudança abrupta da mania para a depressão apresentada por alguns pacientes não está bem esclarecida. O transtorno bipolar tem um forte componente familiar, e há numerosas evidências de que seja geneticamente determinado.

Muitos dos genes que aumentam a vulnerabilidade ao transtorno bipolar são comuns à esquizofrenia, porém alguns genes parecem exclusivos de cada transtorno. Estudos de associação ampla de genoma do transtorno bipolar psicótico mostraram uma ligação replicada aos cromossomos 8p e 13q. Vários genes candidatos demonstraram uma associação do transtorno bipolar com manifestações psicóticas e com a esquizofrenia. Incluem genes para disbindina, *DAOA/G30*, gene interrompido na esquizofrenia 1 (*DISC-1*) e neurregulina 1.

TABELA 29-5 Farmacocinética do lítio

Absorção	Praticamente completa em 6-8 h; níveis plasmáticos máximos em 30 min a 2 h
Distribuição	Na água corporal total; entrada lenta no compartimento intracelular. O volume inicial de distribuição é de 0,5 L/kg, aumentando para 0,7 a 0,9 L/kg; ocorre algum sequestro no osso. Nenhuma ligação às proteínas
Metabolismo	Nenhum
Excreção	Praticamente toda na urina. A depuração do lítio é de cerca de 20% da creatinina. Meia-vida plasmática de cerca de 20 h
Concentração plasmática alvo	0,6-1,4 mEq/L
Dose	0,5 mEq/kg/dia em doses fracionadas

FARMACOLOGIA BÁSICA DO LÍTIO

O lítio foi usado terapeuticamente pela primeira vez em meados do século XIX em pacientes com gota. Na década de 1940, foi usado por um breve período de tempo como substituto do cloreto de sódio em pacientes hipertensos, porém foi proibido após comprovação de sua excessiva toxicidade para uso sem monitoração. Em 1949, Cade descobriu que o lítio constituía um tratamento efetivo para o transtorno bipolar, levando à realização de uma série de estudos clínicos controlados, que confirmaram a sua eficácia como monoterapia na fase maníaca do transtorno.

Farmacocinética

O lítio é um pequeno cátion monovalente. Sua farmacocinética está resumida na Tabela 29-5.

Farmacodinâmica

Apesar de consideráveis investigações, a base bioquímica das terapias estabilizadoras do humor, incluindo o lítio e os estabilizadores do humor anticonvulsivantes, ainda não está elucidada por completo. O lítio inibe diretamente duas vias de transdução de sinais. Ele suprime a sinalização do inositol pela depleção do inositol intracelular e também inibe a glicogênio sintase cinase-3 (GSK-3), uma proteína-cinase multifuncional. A GSK-3 é um componente de diversas vias de sinalização intracelulares. Estas incluem a via de sinalização da insulina/fator de crescimento semelhante à insulina, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a via Wnt. Todas levam à inibição da GSK-3. A GSK-3 fosforila a β-catenina, resultando em interação com fatores de transcrição. As vias que são facilitadas dessa maneira modulam o metabolismo energético, proporcionam neuroproteção e aumentam a neuroplasticidade.

Estudos da enzima prolioligopeptidase e do transportador mioinositol de sódio sustentam um mecanismo de depleção do inositol para a ação de estabilização do humor. O ácido valproico pode reduzir indiretamente a atividade da GSK-3 e tem a capacidade de suprarregular a expressão gênica por meio da inibição da histona desacetilase. O ácido valproico também inibe a sinalização

booksmedicos.org

do inositol por um mecanismo de depleção de inositol. Não há nenhuma evidência de inibição da GSK-3 pela carbamazepina, um segundo estabilizador do humor antiepiléptico. Em contrapartida, esse fármaco altera a morfologia neuronal por um mecanismo de depleção do inositol, conforme observado com lítio e ácido valproico. Os estabilizadores do humor também podem ter efeitos indiretos sobre os neurotransmissores e sua liberação.

A. Efeitos sobre os eletrólitos e o transporte de íons

O lítio está estreitamente relacionado com o sódio nas suas propriedades. Ele pode substituir o sódio na geração de potenciais de ação e na troca de Na^+-Na^+ através da membrana. Ele inibe este último processo, isto é, a troca de Li^+-Na^+ é gradualmente retardada após a introdução de lítio no corpo. Em concentrações terapêuticas (cerca de 1 mEq/L), o lítio não afeta significativamente a troca de Na^+-Ca^{2+} ou a bomba de Na^+/K^+-ATPase.

B. Efeitos sobre segundos mensageiros

Algumas das enzimas afetadas pelo lítio estão relacionadas na Tabela 29-6. Um dos efeitos mais bem definidos do lítio é a sua ação sobre os fosfatos de inositol. Os primeiros estudos sobre o lítio demonstraram alterações nos níveis de fosfato de inositol no cérebro, porém a importância dessas alterações só foi percebida quando os papéis de segundo mensageiro do 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) e do diacilglicerol (DAG) foram descobertos. Conforme descrito no Capítulo 2, o trifosfato de inositol e o diacilglicerol são segundos mensageiros importantes para a transmissão tanto α-adrenérgica como muscarínica. O lítio inibe a inositol monofosfatase (IMPase) e outras enzimas importantes na reciclagem normal dos fosfoinositídeos da membrana, incluindo a conversão do IP_2 (difosfato de inositol) em IP_1 (monofosfato de inositol) e a conversão do IP_1 em inositol (Figura 29-4).Esse bloqueio leva a uma depleção do inositol livre e, por fim, do 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), o precursor de membrana do IP_3 e do DAG. Com o passar do tempo, os efeitos dos transmissores sobre a célula diminuem proporcionalmente à quantidade de atividade nas vias dependentes de PIP_2. Postula-se que a atividade dessas vias esteja aumentada durante um episódio de mania. O esperado é que o tratamento com lítio pudesse diminuir a atividade desses circuitos.

TABELA 29-6 Enzimas afetadas pelo lítio em concentrações terapêuticas

Enzima	Função da enzima; ação do lítio
Inositol monofosfatase	Enzima limitadora de velocidade na reciclagem do inositol; inibida pelo lítio, resultando em depleção do substrato para a produção de IP_3 (Fig. 29-4)
Inositol polifosfato 1-fosfatase	Outra enzima na reciclagem do inositol; inibida pelo lítio, resultando em depleção do substrato para a produção de IP_3 (Fig. 29-4)
Bifosfato nucleotidase	Envolvida na produção de AMP; inibida pelo lítio; pode ser um alvo que resulta em diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio
Frutose-1,6-difosfatase	Envolvida na gliconeogênese; inibição pelo lítio de relevância desconhecida
Fosfoglicomutase	Envolvida na glicogenólise; inibição pelo lítio de relevância desconhecida
Glicogênio sintase cinase-3	Enzima constitutivamente ativa, que parece limitar os processos neurotróficos e neuroprotetores; inibida pelo lítio

AMP, monofosfato de adenosina; IP_3, 1,4,5-trifosfato de inositol

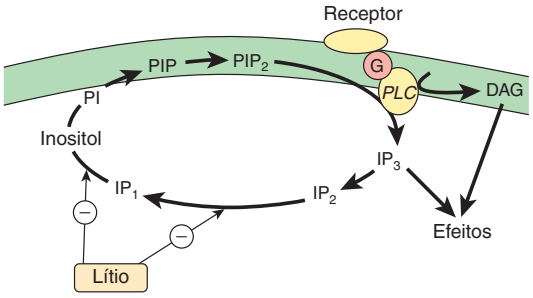


FIGURA 29-4 Efeito do lítio sobre o sistema de segundo mensageiro do IP_3 (trifosfato de inositol) e do DAG (diacilglicerol). O diagrama esquemático mostra a membrana sináptica de um neurônio. (PIP_2, 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol; PLC, fosfolipase C; G, proteína de acoplamento. Efeitos, ativação da proteína-cinase C, mobilização do Ca^{2+} intracelular, etc.) O lítio, ao inibir a reciclagem dos substratos de inositol, pode causar depleção da fonte de segundo mensageiro de PIP_2 e, portanto, reduzir a liberação de IP_3 e DAG. O lítio também pode atuar por outros mecanismos.

Estudos sobre os efeitos noradrenérgicos em tecido cerebral isolado indicam que o lítio pode inibir a adenililciclase sensível à norepinefrina. Esse efeito poderia estar relacionado com seus efeitos antidepressivos e antimaníacos. A relação desses efeitos com as ações do lítio nos mecanismos do IP_3 é desconhecida.

Tendo em vista que o lítio afeta os sistemas de segundos mensageiros envolvendo tanto a ativação da adenililciclase como a renovação do fosfoinositol, não surpreende que as proteínas G também sejam afetadas. Vários estudos sugerem que o lítio pode desacoplar os receptores de suas proteínas G; de fato, dois dos efeitos colaterais mais comuns do lítio, a poliúria e o hipotireoidismo subclínico, podem decorrer do desacoplamento da vasopressina e dos receptores de hormônio tireoestimulante (TSH) de suas proteínas G.

A principal hipótese funcional atual para explicar o mecanismo terapêutico de ação do lítio pressupõe que seus efeitos sobre a renovação do fosfoinositol, que levam a uma redução relativa inicial de mioinositol no cérebro humano, fazem parte de uma cascata de iniciação de alterações intracelulares. Os efeitos sobre isoformas específicas da proteína-cinase C podem ser mais relevantes. As alterações na sinalização mediada pela proteína-cinase C alteram a expressão gênica e a produção de proteínas implicadas em eventos neuroplásticos de longo prazo, que podem estar subjacentes à estabilização do humor em longo prazo.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DO LÍTIO

Transtorno afetivo bipolar

Até o final da década de 1990, o carbonato de lítio era o tratamento universalmente preferido para o transtorno bipolar, particularmente na fase maníaca. Com a aprovação do valproato, do aripiprazol, da olanzapina, da quetiapina, da risperidona e da ziprasidona para essa indicação, uma porcentagem menor de pacientes bipolares recebe lítio atualmente. Essa tendência é reforçada pelo início lento de ação do lítio, com frequência suplementado com o uso concomitante de fármacos antipsicóticos

booksmedicos.org

ou benzodiazepínicos potentes em pacientes em episódio de mania grave. A taxa global de sucesso na obtenção de remissão da fase maníaca do transtorno bipolar pode alcançar 80%, porém é mais baixa entre pacientes que necessitam de hospitalização. Uma situação semelhante aplica-se ao tratamento de manutenção, cuja eficácia global é de cerca de 60%, porém menor nos pacientes com enfermidade grave. Essas considerações levaram ao uso aumentado de tratamento combinado nos casos graves. Uma vez controlada a mania, o fármaco antipsicótico pode ser interrompido, e os benzodiazepínicos e o lítio são continuados como terapia de manutenção.

A fase depressiva do transtorno maníaco-depressivo necessita frequentemente do uso de outros agentes, incluindo antipsicóticos como a quetiapina ou a lurasidona. Os antidepressivos não demonstraram ter utilidade consistente e podem causar desestabilização. Os antidepressivos tricíclicos têm sido ligados à precipitação da mania, com ciclo mais rápido de oscilações do humor, embora a maioria dos pacientes não apresente esse efeito. De modo semelhante, os inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina (IRSN) (ver Capítulo 30) têm sido associados a taxas mais altas de mudança para a mania, em comparação com alguns antidepressivos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) têm menos tendência a induzir mania, mas podem apresentar eficácia limitada. A bupropiona demonstrou ser promissora; entretanto – à semelhança dos antidepressivos tricíclicos – pode induzir mania quando administrada em doses mais altas. Conforme demonstrado em estudos clínicos controlados recentes, o anticonvulsivante lamotrigina é efetivo para muitos pacientes com depressão bipolar, porém os resultados têm sido inconsistentes. Entretanto, em alguns casos, um dos inibidores de monoaminoxidase mais antigos pode ser o antidepressivo de escolha. A quetiapina e a associação de olanzapina e fluoxetina foram aprovadas para uso na depressão bipolar.

Diferentemente dos fármacos antipsicóticos ou antidepressivos, que exercem várias ações sobre o sistema nervoso central ou autônomo, o íon de lítio em concentrações terapêuticas é desprovido de efeitos bloqueadores autônomos e de ativação ou sedação, embora possa produzir náuseas e tremor. O mais importante é que o uso profilático do lítio evita tanto a mania como a depressão. Muitos especialistas acreditam que a comercialização agressiva de fármacos mais recentes produziu inapropriadamente uma troca por fármacos que são menos efetivos do que o lítio para um número substancial de pacientes.

Outras aplicações

A **depressão recorrente** com padrão cíclico é controlada pelo lítio ou pela imipramina, ambos superiores ao placebo. O litío está entre os agentes mais bem estudados usados para aumentar a resposta aos antidepressivos convencionais na **depressão maior aguda** em pacientes que tiveram uma resposta inadequada à monoterapia. Para essa aplicação, concentrações de lítio na extremidade inferior da faixa recomendada para o transtorno bipolar parecem ser adequadas.

O **transtorno esquizoafetivo**, outra condição com componente afetivo caracterizado por uma mistura de sintomas esquizofrênicos e depressão ou excitação, é tratado com fármacos antipsicóticos como única medicação ou em associação com lítio. Vários antidepressivos são adicionados se houver depressão.

O lítio como medicação única raramente é bem-sucedido no tratamento da **esquizofrenia**, porém a sua adição a um antipsicótico pode salvar um paciente resistente ao tratamento. A carbamazepina pode funcionar igualmente bem quando adicionada a um fármaco antipsicótico.

Monitoração do tratamento

Os médicos dependem das determinações das concentrações séricas de lítio para avaliar tanto a dose necessária ao tratamento da mania aguda como a de manutenção profilática. Essas mensurações são geralmente efetuadas em 10 a 12 horas após a última dose, de modo que todos os dados da literatura relativos a essas concentrações refletem esse intervalo de tempo.

Deve-se efetuar uma determinação inicial da concentração sérica de lítio cerca de 5 dias após o início do tratamento, momento em que as condições em estado de equilíbrio dinâmico devem ter sido alcançadas. Se a resposta clínica sugerir uma mudança na dosagem, um cálculo aritmético simples (nova dose igual à dose atual multiplicada pelo nível sanguíneo desejado dividido pelo nível sanguíneo atual) deve fornecer o nível desejado. A concentração sérica alcançada com a dose ajustada pode ser verificada depois de 5 dias. Uma vez alcançada a concentração desejada, os níveis podem ser medidos a intervalos crescentes, a menos que o esquema de horários seja influenciado por alguma doença intercorrente ou pela introdução de um novo fármaco no programa de tratamento.

Tratamento de manutenção

A decisão quanto ao uso do lítio como tratamento *profilático* depende de muitos fatores: frequência e gravidade dos episódios anteriores, padrão gradual de aparecimento e grau com que o paciente deseja seguir um programa de terapia de manutenção indefinida. Pacientes com história de dois ou mais ciclos de humor ou com qualquer diagnóstico de transtorno bipolar I claramente definido são prováveis candidatos ao tratamento de manutenção. Ficou cada vez mais evidente que cada ciclo recorrente de transtorno bipolar pode deixar uma lesão residual e agravar o prognóstico em longo prazo do paciente. Por conseguinte, existe um maior consenso entre especialistas sobre a necessidade de iniciar o tratamento o mais cedo possível para reduzir a frequência de recidiva. Embora alguns pacientes sejam mantidos com níveis séricos de apenas 0,6 mEq/L, os melhores resultados foram obtidos com níveis mais altos, como 0,9 mEq/L.

Interações medicamentosas

A depuração renal do lítio é reduzida em cerca de 25% por diuréticos (p. ex., tiazídicos), e pode ser necessário reduzir as doses em uma quantidade semelhante. Uma redução semelhante da depuração do lítio foi observada com vários fármacos anti-inflamatórios não esteroides mais recentes que bloqueiam a síntese de prostaglandinas. Essa interação não foi relatada com o ácido acetilsalicílico nem com o paracetamol. Todos os neurolépticos testados até o momento, com a possível exceção da clozapina e dos antipsicóticos atípicos mais recentes, são capazes de produzir síndromes extrapiramidais mais graves quando associados com o lítio.

Efeitos colaterais e complicações

Muitos efeitos colaterais associados ao tratamento com lítio ocorrem em vários momentos após o seu início. Alguns são inócuos, porém é importante estar atento para os efeitos colaterais que podem significar graves reações tóxicas iminentes.

booksmedicos.org

A. Efeitos colaterais neurológicos e psiquiátricos

O **tremor** é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento com lítio, em doses terapêuticas. O propranolol e o atenolol, cuja eficácia foi relatada no tremor essencial, também aliviam o tremor induzido pelo lítio. Outras anormalidades neurológicas relatadas incluem coreoatetose, hiperatividade motora, ataxia, disartria e afasia. Os transtornos psiquiátricos em concentrações tóxicas geralmente são marcados por confusão mental e isolamento. O aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas neurológicos ou psiquiátricos novos constitui uma indicação clara para a interrupção temporária do tratamento com lítio e monitoração rigorosa dos níveis séricos.

B. Diminuição da função da tireoide

O lítio provavelmente diminui a função da tireoide na maioria dos pacientes expostos ao fármaco; todavia, o efeito é reversível ou não progressivo. Alguns pacientes desenvolvem aumento franco da tireoide, e um número ainda menor exibe sintomas de hipotireoidismo. Embora se tenha proposto um teste inicial da tireoide, seguido de monitoração regular de sua função, esses procedimentos não são custo-efetivos. Entretanto, é prudente obter uma concentração sérica de TSH a cada 6 a 12 meses.

C. Diabetes insípido nefrogênico e outros efeitos colaterais renais

A polidipsia e a poliúria são efeitos concomitantes comuns, porém reversíveis, do tratamento com lítio em concentrações séricas terapêuticas. A principal lesão fisiológica envolvida consiste na perda de responsividade ao hormônio antidiurético (diabetes insípido nefrogênico). O diabetes insípido induzido pelo lítio é resistente à vasopressina, porém responde à amilorida.

Acumulou-se uma extensa literatura sobre outras formas de disfunção renal durante a terapia em longo prazo com lítio, incluindo nefrite intersticial crônica e glomerulopatia por lesões mínimas com síndrome nefrótica. Foram encontrados alguns casos de diminuição da taxa de filtração glomerular, porém nenhum caso de azotemia pronunciada ou de insuficiência renal.

Os pacientes que recebem lítio devem evitar a desidratação e a associada concentração aumentada de lítio na urina. Devem ser efetuados testes periódicos da capacidade de concentração renal para detectar alterações.

D. Edema

O edema constitui um efeito colateral comum do tratamento com lítio e pode estar relacionado com algum efeito do fármaco sobre a retenção de sódio. Embora se possa esperar um ganho de peso em pacientes que ficam edematosos, a retenção de água não é responsável pelo ganho de peso observado em até 30% dos pacientes em uso de lítio.

E. Efeitos colaterais cardíacos

A síndrome de bradicardia-taquicardia (doença sinusal) constitui uma contraindicação definida para o uso do lítio, visto que o íon deprime ainda mais o nodo sinusal. O achatamento da onda T com frequência é observado no eletrocardiograma, porém tem importância questionável.

F. Uso durante a gravidez

A depuração renal do lítio aumenta durante a gravidez e reverte para níveis mais baixos imediatamente após o parto. Uma paciente cuja concentração sérica de lítio está dentro de uma faixa terapêutica satisfatória durante a gravidez pode desenvolver níveis tóxicos depois do parto. Nesses períodos, é necessário dispensar cuidado especial ao monitoramento dos níveis de lítio. O lítio é transferido para o lactente por meio do leite materno, no qual é encontrado em uma concentração de cerca de um terço à metade da concentração no soro. A toxicidade do lítio no recém-nascido manifesta-se por letargia, cianose, sucção e reflexos de Moro precários e, talvez, hepatomegalia.

A questão da dismorfogênese induzida pelo lítio não está solucionada. Um relato inicial sugeriu um aumento na frequência de anomalias cardíacas – especialmente a anomalia de Ebstein – em bebês com lítio, e está relacionado como tal na Tabela 59-1 deste livro. Todavia, dados mais recentes sugerem que o lítio está associado a um risco relativamente baixo de efeitos teratogênicos. É necessário efetuar mais pesquisas nessa área importante.

G. Outros efeitos colaterais

Foram observadas erupções acneiformes transitórias no início do tratamento com lítio. Algumas delas desaparecem com a suspensão temporária do tratamento e não sofrem recidiva com o reinício. A foliculite é menos notável e, provavelmente, ocorre com mais frequência. Ocorre quase sempre leucocitose durante o tratamento com lítio, refletindo provavelmente um efeito direto na leucopoiese, mais do que uma mobilização a partir do reservatório marginal. Hoje, esse efeito colateral tornou-se um efeito terapêutico em pacientes com baixa contagem de leucócitos.

Superdosagens

As superdosagens terapêuticas de lítio são mais comuns do que as causadas por ingestão deliberada ou acidental do fármaco. As superdosagens terapêuticas tendem a ocorrer pelo acúmulo de lítio devido a alguma mudança no estado do paciente, como redução do nível sérico de sódio, uso de diuréticos ou flutuação da função renal. Como os tecidos já terão se equilibrado com o sangue, as concentrações plasmáticas de lítio podem não ser demasiado altas em proporção ao grau de toxicidade; qualquer valor acima de 2 mEq/L deve ser considerado como provável indicador de toxicidade. Por ser um pequeno íon, o lítio é dialisado de imediato. Tanto a diálise peritonial como a hemodiálise são efetivas, embora se prefira a última.

ÁCIDO VALPROICO

Foi demonstrado que o ácido valproico (valproato), discutido de modo detalhado no Capítulo 24 como antiepiléptico, exerce efeitos antimaníacos e está sendo amplamente usado para esse fim nos Estados Unidos atualmente. (A gabapentina não é efetiva, deixando o mecanismo de ação antimaníaca do valproato obscuro.) De modo geral, o ácido valproico apresenta uma eficácia equivalente àquela do lítio durante as primeiras semanas do tratamento. É significativa a observação de que o ácido valproico tem sido efetivo em alguns pacientes que não responderam ao lítio. Por exemplo, estados mistos e formas de rápida ciclagem de transtorno bipolar podem ser mais responsivos ao valproato do que ao lítio. Além disso, seu perfil de efeitos colaterais é tal que é possível aumentar rapidamente a dose no decorrer de alguns dias para produzir níveis sanguíneos na faixa terapêutica aparente, sendo as náuseas o único fator limitante em alguns pacientes. A dose inicial é de 750 mg/dia, aumentando rapidamente para a faixa de 1.500 a 2.000 mg, com uma dose máxima recomendada de 60 mg/kg/dia.

booksmedicos.org

Associações de ácido valproico com outras medicações psicotrópicas provavelmente usadas no tratamento de ambas as fases do transtorno bipolar em geral são bem toleradas. O ácido valproico constitui um tratamento de primeira linha apropriado para a mania, embora não se tenha certeza de que sua eficácia seja equivalente à do lítio como tratamento de manutenção em todos os subgrupos de pacientes. Muitos médicos defendem a associação de ácido valproico e lítio em pacientes que não respondem por completo a um ou outro agente isoladamente.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina foi considerada como alternativa razoável para o lítio quando ele não tem eficácia ideal. Entretanto, devido às interações da carbamazepina e sua tendência a induzir o metabolismo dos substratos da CYP3A4, é mais difícil usar esse fármaco com outros tratamentos padrões para o transtorno bipolar. O modo de ação da carbamazepina não está bem esclarecido, e a oxcarbazepina não é efetiva. A carbamazepina pode ser usada para o tratamento da mania aguda, bem como para terapia profilática. Em geral, os efeitos colaterais (discutidos no Capítulo 24) não são maiores e, algumas vezes, são menores do que aqueles associados ao lítio. A carbamazepina pode ser usada isoladamente ou, em pacientes refratários, associada com lítio ou, raras vezes, com valproato.

O uso da carbamazepina como estabilizador do humor assemelha-se a seu uso como anticonvulsivante (ver Capítulo 24). A dose começa habitualmente com 200 mg duas vezes ao dia, com aumentos quando necessário. A dose de manutenção assemelha-se àquela usada para o tratamento da epilepsia, isto é, 800 a 1.200 mg/dia. As concentrações plasmáticas situadas entre 3 e 14 mg/L são consideradas desejáveis, embora não se tenha estabelecido nenhuma faixa terapêutica. As discrasias sanguíneas tornaram-se proeminentes nos efeitos adversos da carbamazepina quando o fármaco é usado como anticonvulsivante, mas não têm representado um grande problema quando usado como estabilizador do humor. As superdosagens de carbamazepina constituem uma emergência importante e, em geral, devem ser tratadas como as superdosagens de antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 58).

OUTROS FÁRMACOS

A lamotrigina foi aprovada como tratamento de manutenção para o transtorno bipolar. Embora não seja efetiva no tratamento da mania aguda, parece ser efetiva para reduzir a frequência de ciclos depressivos recorrentes e pode ter alguma utilidade no tratamento da depressão bipolar. Vários agentes novos encontram-se em fase de investigação para a depressão bipolar, incluindo o riluzol, um agente neuroprotetor aprovado para uso na esclerose lateral amiotrófica; a cetamina, um antagonista NMDA não competitivo previamente discutido como fármaco que se acredita possa modelar a esquizofrenia, mas que atua supostamente ao produzir um aumento relativo na atividade do receptor AMPA; e potencializadores dos receptores AMPA.

RESUMO Fármacos antipsicóticos e lítio

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FENOTIAZINAS				
• Clorpromazina • Flufenazina • Tioridazina **TIOXANTENO** • Tiotixeno	Bloqueio dos receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Bloqueio dos receptores α (mínimo com a flufenazina) • bloqueio dos receptores muscarínicos (M) (especialmente clorpromazina e tioridazina) • bloqueio dos receptores H_1 (clorpromazina, tiotixeno) • depressão do SNC (sedação) • diminuição do limiar convulsivo • prolongamento de QT (tioridazina)	Psiquiátricas: esquizofrenia (alívio dos sintomas positivos), transtorno bipolar (fase maníaca) • não psiquiátricas: antiemético, sedação pré-operatória (prometazina) • prurido	Formas orais e parenterais, meia-vida longa com eliminação dependente do metabolismo • *Toxicidade:* extensão dos efeitos sobre os receptores α e M • o bloqueio dos receptores de dopamina pode resultar em acatisia, distonia, sintomas parkinsonianos, discinesia tardia e hiperprolactinemia
BUTIROFENONAS				
• Haloperidol	Bloqueio dos receptores D_2 >> receptores 5-HT_{2A}	Algum bloqueio α, porém bloqueio mínimo dos receptores M e sedação muito menor do que a produzida pelas fenotiazinas	Esquizofrenia (alívio dos sintomas positivos), transtorno bipolar (fase maníaca), coreia de Huntington, síndrome de Tourette	Formas orais e parenterais com eliminação dependente do metabolismo • *Toxicidade:* a disfunção extrapiramidal constitui o principal efeito colateral
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS				
• Aripiprazol • Clozapina • Olanzapina • Quetiapina • Risperidona • Ziprasidona	Bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} > bloqueio dos receptores D_2	Algum bloqueio α (clozapina, risperidona, ziprasidona) e bloqueio dos receptores M (clozapina, olanzapina) • bloqueio variável dos receptores H_1 (todos)	Esquizofrenia – melhora dos sintomas tanto positivos como negativos • transtorno bipolar (olanzapina ou risperidona como fármacos adjuvantes com lítio) • agitação em pacientes com doença de Alzheimer e de Parkinson (baixas doses) • depressão maior (aripiprazol)	*Toxicidade*: agranulocitose (clozapina), diabetes (clozapina, olanzapina), hipercolesterolemia (clozapina, olanzapina), hiperprolactinemia (risperidona), prolongamento de QT (ziprasidona), ganho de peso (clozapina, olanzapina)

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
LÍTIO	Mecanismo de ação incerto • suprime a sinalização do inositol e inibe a glicogênio sintase cinase-3 (GSK-3), uma proteína-cinase multifuncional	Nenhuma ação antagonista significativa sobre os receptores do sistema nervoso autônomo ou receptores específicos do sistema nervoso central • nenhum efeito sedativo	Transtorno afetivo bipolar – uso profilático pode impedir a ocorrência de oscilações do humor entre a mania e a depressão	Absorção oral, eliminação renal • meia-vida de 20 h • janela terapêutica estreita (monitorar os níveis sanguíneos) • *Toxicidades:* tremor, edema, hipotireoidismo, disfunção renal, disrritmias • gravidez categoria: D • *Interações:* diminuição da depuração por tiazídicos e alguns AINEs
NOVOS AGENTES PARA TRANSTORNO BIPOLAR				
• Carbamazepina • Lamotrigina • Ácido valproico	O mecanismo de ação no transtorno bipolar é incerto (ver Cap. 24 para supostas ações em distúrbios convulsivos)	Ver Capítulo 24	O ácido valproico está sendo cada vez mais usado como primeira escolha na mania aguda • a carbamazepina e a lamotrigina também são usadas na mania aguda e para profilaxia na fase depressiva	Absorção oral • dose única diária • a carbamazepina forma um metabólito ativo • a lamotrigina e o ácido valproico formam conjugados • *Toxicidades:* hematotoxicidade e indução do metabolismo dos fármacos P450 (carbamazepina), exantema (lamotrigina), tremor, disfunção hepática, ganho de peso, inibição do metabolismo de fármacos (ácido valproico)

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
AGENTES ANTIPSICÓTICOS
Aripiprazol
Asenapina
Clorpromazina
Clozapina
Decanoato de flufenazina
Éster de haloperidol
Flufenazina
Haloperidol
Loxapina
Lurasidona
Molindona
Olanzapina
Paliperidona
Perfenazina
Pimozida
Proclorperazina
Quetiapina
Risperidona
Tioridazina
Tiotixeno
Trifluoperazina
Ziprasidona
ESTABILIZADORES DO HUMOR
Ácido valproico
Carbamazepina
Carbonato de lítio
Divalproex
Lamotrigina
Topiramato

REFERÊNCIAS

Fármacos antipsicóticos

Bhattacharjee J, El-Sayeh HG: Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;16;(3):CD006617.

Caccia S et al: A new generation of antipsychotics: Pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. Ther Clin Risk Manag 2013; 9:319.

Chue P: Glycine reuptake inhibition as a new therapeutic approach in schizophrenia: Focus on the glycine transporter 1 (GlyT1). Curr Pharm Des 2013;19:1311.

Citrome L: Cariprazine in bipolar disorder: Clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. Adv Ther 2013 Feb;30:102.

Citrome L: Cariprazine in schizophrenia: Clinical efficacy, tolerability, and place in therapy. Adv Ther 2013 Feb;30:114.

Citrome L: Cariprazine: Chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013 Feb;9:193.

Citrome L: A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: An evidence-based medicine approach. CNS Drugs 2013;27:879.

Coyle JT: Glutamate and schizophrenia: Beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol 2006;26:365.

Escamilla MA, Zavala JM: Genetics of bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci 2008;10:141.

Fountoulakis KN, Vieta E: Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:999.

Freudenreich O, Goff DC: Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: A review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand 2002;106:323.

Glassman AH: Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 6):5.

Grunder G, Nippius H, Carlsson A: The 'atypicality' of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 2009;8:197.

Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002;62:1649.

Harrison PJ, Weinberger DR: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. Mol Psychiatry 2005;10:40.

Hashimoto K et al: Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:367.

Herman EJ et al: Metabotropic glutamate receptors for new treatments in schizophrenia. Handb Exp Pharmacol 2012;213:297.

booksmedicos.org

Hovelsø N et al: Therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulators. Curr Neuropharmacol 2012;10:12.
Javitt DC: Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia. Handb Exp Pharmacol 2012;213:367.
Karam CS et al: Signaling pathways in schizophrenia: Emerging targets and therapeutic strategies. Trend Pharmacol Sci 2010;31:381.
Lieberman JA et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209.
Lieberman JA et al: Antipsychotic drugs: Comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacol Rev 2008;60:358.
McKeage K, Plosker GL: Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs 2004;18:933.
Meltzer HY: Treatment of schizophrenia and spectrum disorders: Pharmacotherapy, psychosocial treatments, and neurotransmitter interactions. Biol Psychiatry 1999;46:1321.
Meltzer HY, Massey BW: The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. Curr Opin Pharmacol 2011;11:59.
Meltzer HY et al: A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 2008;69:274.
Newcomer JW, Haupt DW: The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry 2006;51:480.
Schwarz C et al: Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD004028.
Urichuk L et al: Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Curr Drug Metab 2008;9:410.
Walsh T et al: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. Science 2008;320:539.
Zhang A, Neumeyer JL, Baldessarini RJ: Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. Chem Rev 2007;107:274.

Estabilizadores do humor

Baraban JM, Worley PF, Snyder SH: Second messenger systems and psychoactive drug action: Focus on the phosphoinositide system and lithium. Am J Psychiatry 1989;146:1251.
Bowden CL, Singh V: Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. Acta Psychiatr Scand Suppl 2005;(426):13.
Catapano LA, Manji HK: Kinases as drug targets in the treatment of bipolar disorder. Drug Discov Today 2008;13:295.
Fountoulakis KN, Vieta E: Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:999.
Jope RS: Anti-bipolar therapy: Mechanism of action of lithium. Mol Psychiatry 1999;4:117.
Mathew SJ, Manji HK, Charney DS: Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. Neuropsychopharmacology 2008;33:2080.
Quiroz JA et al: Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: Clues from the molecular pathophysiology. Mol Psychiatry 2004; 9:756.
Vieta E, Sanchez-Moreno J: Acute and long-term treatment of mania. Dialogues Clin Neurosci 2008;10:165.
Yatham LN et al: Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. J Clin Psychiatry 2002;63:275.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO*

A esquizofrenia caracteriza-se pela desintegração dos processos cognitivos e da responsividade emocional. Os sintomas consistem, em geral, em alucinações auditivas, delírios paranoides ou bizarros, desorganização do pensamento e da fala e disfunção social e ocupacional. Para muitos pacientes, os agentes típicos (p. ex., haloperidol) e atípicos (p. ex., risperidona) são de igual eficácia no tratamento dos sintomas positivos. Com frequência, os fármacos atípicos são mais efetivos para o tratamento dos sintomas negativos e comprometimento cognitivo e apresentam menor risco de discinesia tardia e hiperprolactinemia. Outras indicações para o uso de antipsicóticos selecionados incluem transtorno bipolar, depressão psicótica, síndrome de Tourette, comprometimento do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer e, no caso de fármacos mais antigos (p. ex., clorpromazina), tratamento dos vômitos e do prurido.

*Resposta do estudo de caso redigida com a colaboração de A.J. Trevor.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

30 Agentes antidepressivos

Charles DeBattista, MD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 47 anos apresenta-se a seu médico com queixa principal de fadiga. Explica que foi promovida a gerente sênior na empresa, há aproximadamente 11 meses. Embora a promoção tenha sido desejada e acompanhada de um aumento significativo de salário, a paciente precisou se afastar do escritório e do grupo de colegas de quem gostava muito. Além disso, houve um notável aumento no nível de responsabilidade com o cargo assumido. A paciente relata que, nas últimas sete semanas, passou a acordar todas as noites às 3 horas da madrugada e foi incapaz de voltar a dormir. Ela tem pavor das horas do dia e do estresse no local de trabalho. Em consequência, não está se alimentando tão bem quanto deveria e teve uma perda de peso de 7% nos últimos três meses. Relata que está se sentindo tão estressada, que acaba chorando ocasionalmente no escritório e, com frequência, alega estar doente. Quando volta para casa, percebe que está menos motivada com as tarefas domésticas e sem motivação, interesse ou energia para procurar atividades recreativas que outrora gostava de praticar, como caminhadas. Ela se descreve como uma pessoa "cronicamente infeliz e preocupada o tempo todo". Sua história clínica é notável por uma dor cervical crônica em decorrência de um acidente automobilístico, para a qual está sendo tratada com tramadol e petidina. Além disso, está tomando hidroclorotiazida e propranolol para a hipertensão. A paciente tem história de um episódio depressivo após divórcio, o qual foi tratado com sucesso com fluoxetina. O exame médico, inclusive hemograma completo, provas de função da tireoide e painel bioquímico, não revela nenhuma anormalidade. Prescreve-se fluoxetina para um suposto episódio depressivo maior e a paciente é encaminhada para terapia cognitivo-comportamental. Quais interações com CYP450 e farmacodinâmicas podem estar associadas ao uso de fluoxetina nessa paciente? Que classes de antidepressivos estariam contraindicadas nesse caso?

O diagnóstico de depressão depende principalmente de uma entrevista clínica. O **transtorno depressivo maior** (**TDM**) caracteriza-se por humor deprimido na maior parte do dia, durante pelo menos duas semanas, ou por perda de interesse ou prazer na maioria das atividades ou por ambos. Além disso, a depressão caracteriza-se por distúrbio do sono e do apetite e por déficits na cognição e perda de energia. Pensamentos de culpa, inutilidade e suicidas são comuns. A doença arterial coronariana, o diabetes e o acidente vascular encefálico (AVE) parecem mais comuns em pacientes deprimidos, e a depressão pode agravar consideravelmente o prognóstico de pacientes com uma variedade de condições clínicas comórbidas.

De acordo com os Centers for Disease Control (CDC), os antidepressivos estão consistentemente entre as três classes de medicações mais comumente prescritas nos Estados Unidos. A validade desse uso disseminado dos antidepressivos é controversa. Entretanto, é evidente que os médicos norte-americanos vêm sendo cada vez mais inclinados a usar antidepressivos no tratamento de inúmeras condições, e que os pacientes, por sua vez, vêm sendo cada vez mais receptivos a seu uso.

A principal indicação para o uso de agentes antidepressivos consiste no tratamento do TDM. A depressão maior, com uma prevalência ao longo da vida de cerca de 17% nos Estados Unidos e uma prevalência pontual de 5% está associada a morbidade e mortalidade significativas. O TDM representa uma das causas mais comuns de incapacidade nos países desenvolvidos. Além disso, a depressão maior está comumente associada a uma variedade de condições clínicas – desde dor crônica até doença arterial coronariana. Quando a depressão coexiste com outras condições clínicas, a carga da doença do paciente aumenta, e a qualidade de vida – e, com frequência, o prognóstico para o tratamento efetivo – diminui de modo significativo.

booksmedicos.org

Parte do aumento observado no uso dos antidepressivos pode estar relacionada com a ampla aplicação desses agentes para outras condições além da depressão maior. Por exemplo, os antidepressivos receberam a aprovação da FDA para o tratamento do transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Além disso, os antidepressivos são comumente usados para o tratamento de distúrbios dolorosos, como a dor neuropática e a dor associada à fibromialgia. Alguns antidepressivos são usados no tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), no alívio dos sintomas vasomotores da menopausa e no tratamento da incontinência urinária por estresse. Por conseguinte, os antidepressivos apresentam um amplo espectro de aplicações na prática clínica. Entretanto, seu uso principal continua sendo no tratamento do TDM.

Fisiopatologia da depressão maior

No decorrer dessa última década houve uma acentuada mudança na compreensão da fisiopatologia da depressão maior. Além do conceito mais antigo, segundo o qual a ocorrência de um déficit na função ou na quantidade de monoaminas (a **hipótese monoaminérgica**) é fundamental na biologia da depressão, há evidências de que os fatores neurotróficos e endócrinos desempenham uma importante função (a **hipótese neurotrófica**). Estudos histológicos, pesquisas estruturais e funcionais com imagens do cérebro, achados em genética e pesquisas de esteroides sugerem a existência de uma complexa fisiopatologia do TDM, com importantes implicações no tratamento farmacológico.

Hipótese neurotrófica

Há evidências substanciais sobre a importante função desempenhada por fatores de crescimento dos nervos, como o **fator neurotrófico derivado do encéfalo** (**BDNF**, de *brain-derived neurotrophic factor*), na regulação da plasticidade neural, resiliência e neurogênese. Os dados sugerem que a depressão está associada a uma perda do suporte neurotrófico, e que as terapias antidepressivas efetivas aumentam a neurogênese e a conexão sináptica nas áreas corticais, como o hipocampo. Acredita-se que o BDNF exerça a sua influência sobre a sobrevida neuronal e efeitos de crescimento ao ativar a tirosina-cinase do receptor B tanto nos neurônios como na glia (Figura 30-1).

Várias linhas de evidências corroboram a hipótese neurotrófica. Estudos realizados em animais e em seres humanos indicam que o estresse e a dor estão associados a uma queda dos níveis de BDNF, e que essa perda de suporte neurotrófico contribui para a ocorrência de alterações estruturais atróficas no hipocampo e, talvez, em outras áreas, como o córtex frontal medial e o cingulado anterior. Sabe-se que o hipocampo é importante tanto na memória contextual como na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). De forma semelhante, o cingulado

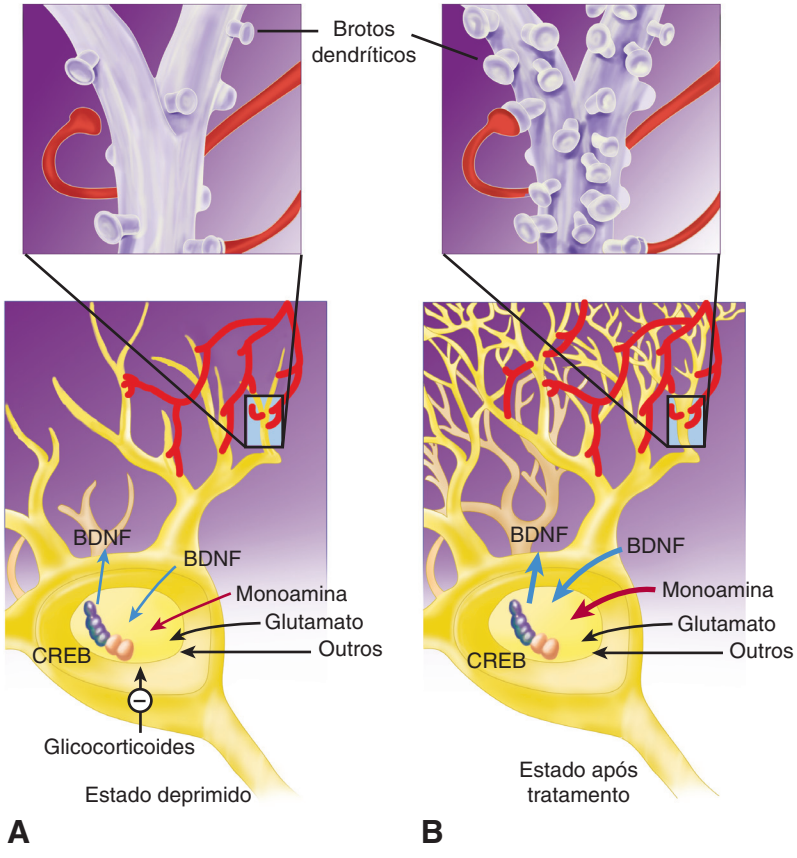


FIGURA 30-1 A hipótese neurotrófica da depressão maior. Alterações nos fatores tróficos (particularmente o BDNF) e hormônios parecem desempenhar um importante papel no desenvolvimento da depressão maior (**A**). O tratamento bem-sucedido resulta em alterações desses fatores (**B**). CREB, (proteína) de ligação dos elementos de resposta ao AMPc. BDNF, fator neurotrófico derivado do encéfalo. (Reproduzida, com autorização, de Nestler EJ: Neurobiology of depression. Neuron 2002;34[1]:13-25. Copyright Elsevier.)

booksmedicos.org

anterior desempenha uma função na integração dos estímulos emocionais e funções de atenção, enquanto se acredita também que o córtex frontal orbital medial desempenha um papel na memória, na aprendizagem e nas emoções.

Mais de 30 exames de imagens estruturais sugerem que a depressão maior está associada a uma perda de 5 a 10% do volume do hipocampo, embora alguns estudos não tenham reproduzido esse achado. A depressão e os estados crônicos de estresse também têm sido associados a uma perda substancial de volume do cingulado anterior e do córtex frontal orbital medial. A perda de volume em estruturas como o hipocampo também parece aumentar em função da duração da doença e quantidade de tempo durante o qual a depressão permanece sem tratamento.

Outra fonte de evidências que sustentam a hipótese neurotrófica da depressão provém de estudos dos efeitos diretos do BDNF sobre a regulação emocional. A infusão direta de BDNF no mesencéfalo, no hipocampo e nos ventrículos laterais de roedores tem um efeito semelhante ao dos antidepressivos em modelos animais. Além disso, todas as classes conhecidas de antidepressivos estão associadas a um aumento dos níveis de BDNF em modelos animais com a administração crônica (mas não aguda). Esse aumento nos níveis de BDNF está consistentemente associado ao aumento da neurogênese no hipocampo nos modelos animais. Outras intervenções consideradas efetivas no tratamento da depressão maior, inclusive a eletroconvulsoterapia, também parecem estimular acentuadamente os níveis de BDNF e a neurogênese no hipocampo de modelos animais.

Os estudos conduzidos em seres humanos parecem confirmar os dados obtidos de animais sobre a função dos fatores neurotróficos nos estados de estresse. A depressão parece estar associada a uma queda dos níveis de BDNF no líquido cerebrospinal e no soro, bem como a uma redução na atividade da tirosina-cinase do receptor B. Por outro lado, a administração de antidepressivos aumenta os níveis de BDNF em ensaios clínicos e pode estar associada a um aumento de volume do hipocampo em alguns pacientes.

Grande parte das evidências sustenta a hipótese neurotrófica da depressão, porém nem todas são condizentes com esse conceito. Estudos realizados em camundongos com nocaute (supressão) para o BDNF nem sempre demonstraram aumento do comportamento depressivo ou ansioso esperado no caso de deficiência de BDNF. Além disso, alguns estudos conduzidos em animais verificaram uma elevação dos níveis de BDNF após alguns tipos de estresse social e um aumento, em vez de redução, dos comportamentos depressivos com injeções de BDNF nos ventrículos laterais.

Uma explicação proposta para os achados discrepantes na função dos fatores neurotróficos na depressão reside na existência de polimorfismos para o BDNF, que poderiam produzir efeitos muito diferentes. Constatou-se que mutações no gene *BDNF* estão associadas a uma alteração do comportamento de ansiedade e do comportamento depressivo em estudos tanto de animais como de seres humanos.

Por conseguinte, a hipótese neurotrófica continua sendo intensamente pesquisada e tem produzido novas perspectivas e alvos potenciais do tratamento do TDM.

Monoaminas e outros neurotransmissores

A hipótese monoaminérgica da depressão (Figura 30-2) sugere que a depressão está relacionada com uma deficiência na quantidade ou na função da serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) corticais e límbicas.

As evidências que sustentam a hipótese monoaminérgica provêm de várias fontes. Sabe-se, há muitos anos, que o tratamento com reserpina, que provoca depleção das monoaminas, está associado à ocorrência de depressão em um subgrupo de pacientes. De forma semelhante, pacientes deprimidos que respondem a antidepressivos serotoninérgicos, como a fluoxetina, com frequência sofrem rapidamente recidiva quando recebem dietas desprovidas de triptofano, um precursor da síntese de serotonina. Os pacientes que respondem aos antidepressivos não adrenérgicos, como a desipramina, têm menos tendência a sofrer recidiva com uma dieta desprovida de triptofano. Além disso, a depleção das catecolaminas em pacientes deprimidos que anteriormente responderam a agentes não adrenérgicos também tende a estar associada à ocorrência de recidiva. A administração de um inibidor da síntese de norepinefrina também está associada a um rápido retorno dos sintomas depressivos em pacientes que respondem a antidepressivos noradrenérgicos, mas não necessariamente naqueles que respondem a antidepressivos serotoninérgicos.

Outra linha de evidências favoráveis à hipótese monoaminérgica provém de estudos genéticos. Existe um polimorfismo funcional na região promotora do gene do transportador de serotonina, que regula a quantidade disponível da proteína transportadora. Os indivíduos homozigotos para o alelo s (curto) podem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de depressão maior e comportamentos suicida em resposta ao estresse. Além disso, os homozigotos para o alelo s também podem ter menos tendência a responder aos antidepressivos serotoninérgicos e a tolerá-los. Por outro lado, indivíduos com o alelo l (longo) tendem a ser mais resistentes ao estresse e a responder a antidepressivos serotoninérgicos.

Estudos de pacientes deprimidos verificaram algumas vezes a existência de alteração na função das monoaminas. Por exemplo, alguns estudos forneceram evidências de uma alteração no número de receptores de serotonina (5-HT_{1A} e $5HT_{2C}$) ou de norepinefrina (α_2) em pacientes deprimidos e suicidas, porém esses achados não têm sido consistentes. Uma redução no principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxi-indolacético, no líquido cerebrospinal está associada a comportamento violento e impulsivo, incluindo tentativas violentas de suicídio. Entretanto, esse achado não é específico da depressão maior e está associado mais geralmente a um comportamento violento e impulsivo.

Por fim, talvez a linha mais convincente de evidências favoráveis à hipótese monoaminérgica seja o fato de que (no momento em que esse capítulo está sendo redigido) todos os antidepressivos disponíveis parecem exercer efeitos significativos sobre o sistema monoaminérgico. Todas as classes de antidepressivos parecem aumentar a disponibilidade sináptica de 5-HT, norepinefrina ou dopamina. As tentativas de desenvolver antidepressivos capazes de atuar em outros sistemas de neurotransmissores não foram efetivas até o momento.

A hipótese monoaminérgica, à semelhança da hipótese neurotrófica, é, na melhor das perspectivas, incompleta. Muitos estudos não encontraram qualquer alteração na função ou nos níveis de monoaminas em pacientes deprimidos. Além disso, alguns agentes antidepressivos candidatos em fase de estudo não atuam diretamente sobre o sistema monoaminérgico.

Além das monoaminas, o neurotransmissor excitatório glutamato parece ser importante na fisiopatologia da depressão.

booksmedicos.org

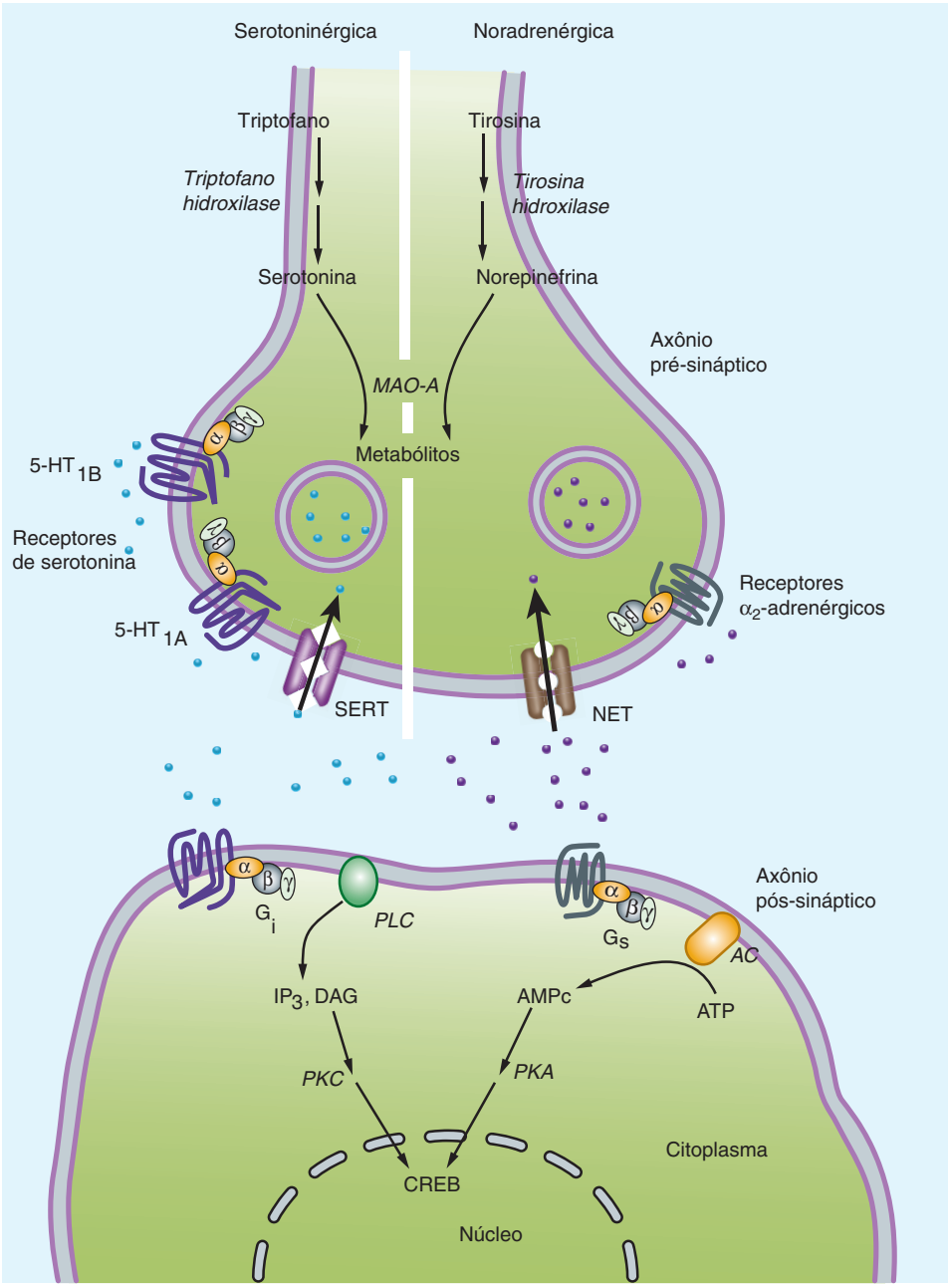


FIGURA 30-2 A hipótese aminérgica da depressão maior. A depressão parece estar associada a alterações na sinalização da serotonina ou da norepinefrina no cérebro (ou ambas), com efeitos distais significativos. A maioria dos antidepressivos produz alterações na sinalização das aminas. AC, adenililciclase; 5-HT, serotonina; CREB, (proteína) de ligação aos elementos de resposta do AMPc; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; MAO, monoaminoxidase; NET, transportador de norepinefrina; PK, proteína-cinase; PLC, fosfolipase C; SERT, transportador de serotonina. (Adaptada de Belmaker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:59.)

Vários estudos realizados em pacientes deprimidos constataram níveis elevados de glutamato no líquido cerebrospinal de pacientes deprimidos e uma redução da razão glutamina/glutamato no plasma. Além disso, estudos *post mortem* revelaram aumentos significativos no córtex frontal e pré-frontal dorsolateral de pacientes deprimidos. De forma semelhante, exames de neuroimagem estruturais detectaram consistentemente alterações volumétricas nas áreas cerebrais de pacientes deprimidos onde os neurônios de glutamato e suas conexões são mais abundantes, incluindo a amígdala e o hipocampo.

Sabe-se que os antidepressivos têm impacto na neurotransmissão glutamatérgica de diversas maneiras. Por exemplo, o uso crônico de antidepressivos está associado a uma redução da transmissão glutamatérgica, incluindo a liberação pré-sináptica de glutamato no hipocampo e nas áreas corticais. De modo semelhante, a administração crônica de antidepressivos reduz significativamente a liberação de glutamato evocada por despolarização em modelos animais. Sabe-se que o estresse aumenta a liberação de glutamato em roedores, e os antidepressivos inibem a liberação pré-sináptica de glutamato induzida por estresse nesses modelos.

booksmedicos.org

Tendo em vista o efeito dos antidepressivos sobre o sistema glutamatérgico, houve um interesse crescente no desenvolvimento de agentes farmacêuticos capazes de modular o sistema glutamatérgico. A cetamina é um potente antagonista não competitivo dos receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de alta afinidade, que tem sido usado em anestesia e que constitui uma substância de abuso em algumas partes do mundo. Vários estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a cetamina possui rápidos efeitos antidepressivos. Diversos estudos sugeriram que uma dose única de cetamina por via intravenosa em doses subanestésicas produz rápido alívio da depressão, mesmo em pacientes resistentes a tratamento, que pode persistir por uma semana ou mais. Infelizmente, a cetamina está associada a propriedades cognitivas, dissociativas e psicotomiméticas que impedem o seu uso em longo prazo para a depressão. Contudo, vários outros antagonistas dos receptores NMDA, antagonistas parciais e moduladores dos receptores de glutamato metabotrópicos (ver Capítulo 29) estão em fase de investigação como antidepressivos potenciais.

Fatores neuroendócrinos na fisiopatologia da depressão

Sabe-se que a depressão está associada a diversas anormalidades hormonais. Entre os mais importantes desses achados, estão anormalidades do eixo HHSR em pacientes com TDM. Além disso, o TDM está associado a níveis elevados de cortisol (Figura 30-1), não supressão da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no teste de supressão com dexametasona e elevação crônica dos níveis do hormônio de liberação da corticotrofina. A importância dessas anormalidades do eixo HHSR não está bem esclarecida, porém acredita-se que indiquem uma desregulação do eixo dos hormônios do estresse. É mais comum que tipos mais graves de depressão, como a psicótica, associem-se a anormalidades do eixo HHSR do que formas mais leves. Sabe-se que tanto os glicocorticoides exógenos como a elevação do cortisol endógeno estão associados a sintomas de humor e déficits cognitivos semelhantes àqueles observados no TDM.

Foi também relatada a ocorrência de desregulação da glândula tireoide em pacientes deprimidos. Até 25% dos pacientes deprimidos apresentam função anormal da tireoide. Essas anormalidades incluem redução da resposta da tireotrofina ao hormônio de liberação da tireotrofina e a elevações dos níveis circulantes de tiroxina durante estados deprimidos. Com frequência, o hipotireoidismo clínico ocorre com sintomas depressivos, que desaparecem com a suplementação com hormônio tireoidiano. Os hormônios tireoidianos também são usados em associação com antidepressivos convencionais para aumento dos efeitos terapêuticos desses últimos.

Por fim, os esteroides sexuais também estão implicados na fisiopatologia da depressão. Acredita-se que os estados de deficiência de estrogênio, que ocorrem nos períodos pós-parto e pós-menopausa, desempenham uma função na etiologia da depressão em algumas mulheres. De forma semelhante, a deficiência grave de testosterona nos homens está algumas vezes associada a sintomas depressivos. A terapia de reposição hormonal em homens e mulheres com hipogonadismo pode estar associada à melhoria do humor e à diminuição dos sintomas depressivos.

Integração das hipóteses sobre a fisiopatologia da depressão

As várias hipóteses fisiopatológicas descritas não são mutuamente exclusivas. É evidente que os sistemas monoaminérgico, neuroendócrino e neurotrófico estão inter-relacionados de maneira significativa. Por exemplo, as anormalidades do eixo HHSR e dos esteroides podem contribuir para a supressão da transcrição do gene *BDNF*. Receptores de glicocorticoides são encontrados em alta densidade no hipocampo. A ligação desses receptores de glicocorticoides no hipocampo pelo cortisol durante estados crônicos de estresse, como a depressão maior, pode diminuir a síntese de BDNF e resultar em perda de volume de regiões sensíveis ao estresse, como o hipocampo. A ativação crônica dos receptores de monoaminas pelos antidepressivos parece ter o efeito oposto do estresse, resultando em aumento da transcrição do BDNF. Além disso, a ativação dos receptores de monoamina parece infrarregular o eixo HHSR, podendo normalizar a função HHSR.

Um dos pontos fracos da hipótese monoaminérgica reside no fato de que os níveis de aminas aumentam imediatamente com o uso de antidepressivos, porém os efeitos benéficos máximos dos fármacos não são observados por várias semanas. O tempo necessário para a síntese de fatores neurotróficos foi proposto para a demora dos efeitos antidepressivos. A síntese proteica apreciável de produtos como o BDNF geralmente leva duas semanas ou mais e coincide com o curso do tratamento com antidepressivos.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Química e subgrupos

Os antidepressivos atualmente disponíveis compreendem uma notável variedade de tipos químicos. Essas diferenças e as diferenças de seus alvos moleculares é que proporcionam a base para a distinção dos vários subgrupos.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) representam uma classe quimicamente diversa de agentes cuja principal ação consiste na inibição do transportador de serotonina (SERT; Figura 30-3). A fluoxetina foi introduzida nos Estados Unidos em 1998 e tornou-se rapidamente uma das medicações de prescrição mais comum na prática clínica. O desenvolvimento da fluoxetina surgiu da pesquisa de substâncias químicas que apresentavam alta afinidade com receptores de monoamina, mas que careciam da afinidade com histamina, acetilcolina e receptores α-adrenérgicos observados com os antidepressivos tricíclicos (ADTs). Na atualidade, há seis ISRSs que constituem os antidepressivos mais comuns de uso clínico. Além de seu uso na depressão maior, os ISRSs têm indicações para TAG, TEPT, TOC, transtornos de pânico, TDPM e bulimia. A **fluoxetina**, a **sertralina** e o **citalopram** existem como isômeros e são formulados nas formas racêmicas, ao passo que a **paroxetina** e a **fluvoxamina** não são opticamente ativas. O **escitalopram** é o enantiômero (*S*) do citalopram. À semelhança de todos os antidepressivos, os ISRSs são altamente lipofílicos. A popularidade dos ISRSs deve-se, em grande parte, à facilidade de seu uso, segurança em superdosagem, tolerabilidade relativa, custo (todos estão disponíveis em forma genérica) e amplo espectro de usos.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina

Duas classes de antidepressivos atuam como inibidores combinados da recaptação de serotonina e norepinefrina: os inibidores da **recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs)** e os **ADTs**.

booksmedicos.org

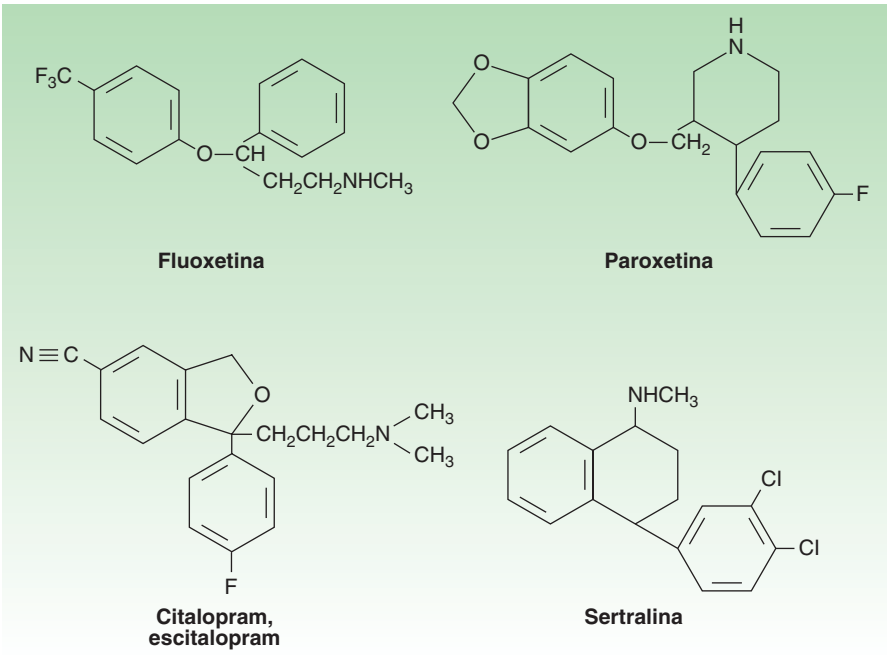
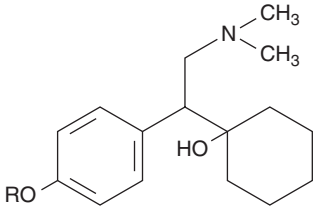


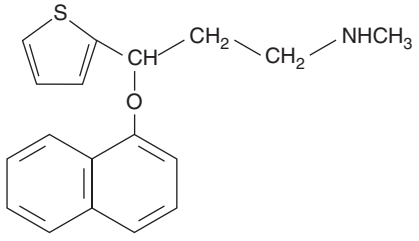
FIGURA 30-3 Estrutura de vários inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).

1. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina – Os IRSNs incluem a **venlafaxina**, o seu metabólito, a **desvenlafaxina**, a **duloxetina** e a **levomilnaciprana**. A levomilnaciprana é o enantiômero ativo de um IRSN racêmico, a **milnaciprana**. A milnaciprana foi aprovada para o tratamento da fibromialgia nos Estados Unidos e vem sendo usada na Europa para o tratamento da depressão há muitos anos. Além de seu uso na depressão maior, os IRSNs têm aplicações no tratamento dos distúrbios da dor, incluindo neuropatias e fibromialgia. Os IRSNs são usados, ainda, no tratamento da ansiedade generalizada, incontinência urinária por estresse e sintomas vasomotores da menopausa.



R = CH_3 : **Venlafaxina**
R = H : **Desvenlafaxina**

Os IRSNs não são quimicamente relacionados entre si. A venlafaxina foi descoberta no processo de avaliação de substâncias químicas para inibir a ligação da imipramina. Os efeitos da venlafaxina *in vivo* assemelham-se aos da imipramina, porém com um perfil mais favorável de efeitos colaterais. Todos os IRSNs ligam-se aos transportadores de serotonina (SERT) e de norepinefrina (NET), da mesma maneira que os ADTs. Entretanto, diferentemente dos ADTs, os IRSNs não exibem muita afinidade com outros receptores. A venlafaxina e a desvenlafaxina são compostos bicíclicos, já a duloxetina é uma estrutura em três anéis não relacionada com os ADTs. A milnaciprana contém um anel de ciclopropano e é apresentada como mistura racêmica.



Duloxetina

2. Antidepressivos tricíclicos – Os ADTs eram a classe dominante de antidepressivos até a introdução dos ISRSs nas décadas de 1980 e 1990. Nove ADTs estão disponíveis nos Estados Unidos, e todos apresentam um núcleo iminodibenzil (tricíclico) (Figura 30-4). As diferenças químicas entre os ADTs são relativamente sutis. Por exemplo, a **imipramina**, o protótipo dos ADTs, e o seu metabólito, a **desipramina**, diferem apenas por um grupo metila na cadeia lateral de propilamina. Todavia, essa diferença mínima resulta em uma mudança substancial do perfil farmacológico. A imipramina é bastante anticolinérgica e atua como inibidor relativamente forte da recaptação de serotonina, bem como de norepinefrina. Em contrapartida, a desipramina é muito menos anticolinérgica e atua como inibidor mais potente e ligeiramente mais seletivo da recaptação de norepinefrina em comparação com a imipramina.

No momento, os ADTs são usados principalmente na depressão que não responde aos antidepressivos de uso mais comum, como os ISRSs ou os IRSNs. Sua perda de popularidade provém, em grande parte, de sua tolerabilidade relativamente menor em comparação com agentes mais recentes, da dificuldade de seu uso e de sua letalidade em superdosagem. Outras aplicações dos ADTs incluem o tratamento de distúrbios de dor, enurese e insônia.

booksmedicos.org

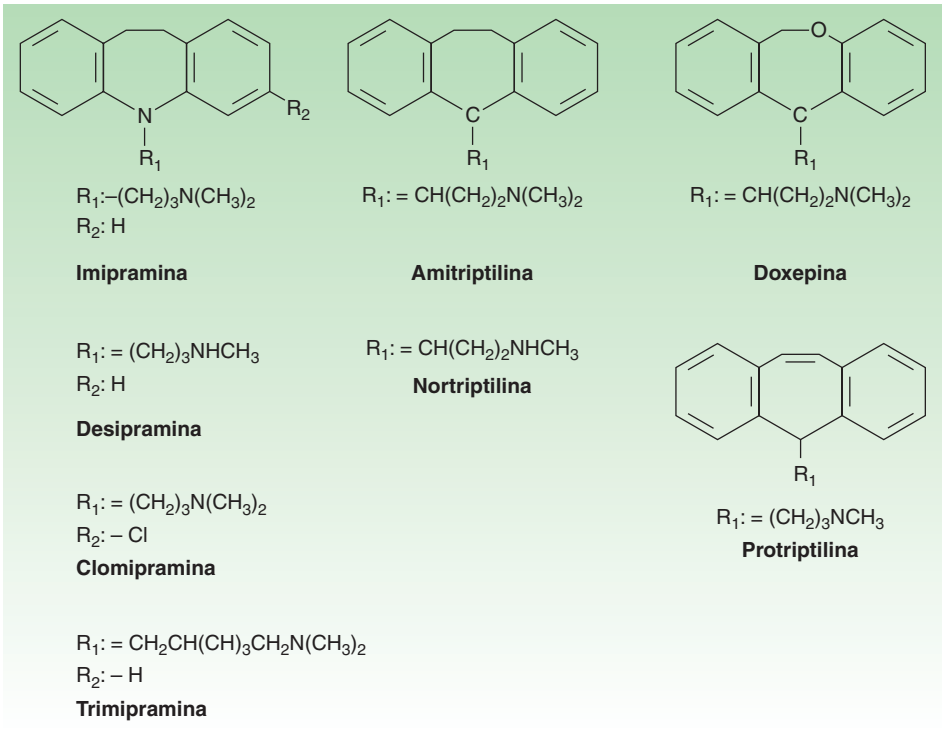
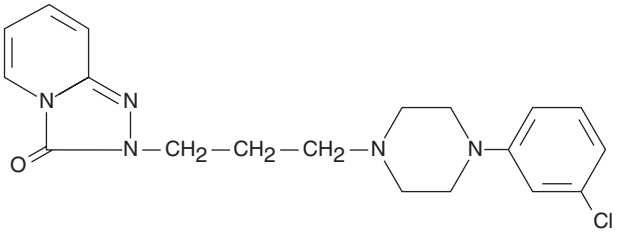


FIGURA 30-4 Estruturas de alguns antidepressivos tricíclicos (ADTs).

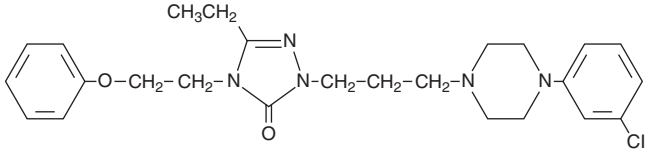
C. Moduladores dos receptores 5-HT$_2$

Acredita-se que dois antidepressivos atuem principalmente com antagonistas do receptor 5-HT$_2$: a **trazodona** e a **nefazodona**. A estrutura da trazodona inclui uma porção triazol, que se acredita possa conferir efeitos antidepressivos. O principal metabólito, a m-clorfenilpiperazina (m-cpp), é um potente antagonista dos receptores 5-HT$_2$. A trazodona foi um dos antidepressivos mais prescritos até ser suplantada pelos ISRSs, no final da década de 1980. Na prática atual, a trazodona é mais usada como hipnótico em uso não oficializado sem indicação na bula, por ser altamente sedativa e não estar associada à tolerância ou dependência.



Trazodona

A nefazodona é quimicamente relacionada com a trazodona. Seus principais metabólitos, a hidroxinefazodona e a m-cpp, são inibidores dos receptores 5-HT$_2$. A FDA estabeleceu uma tarja preta de alerta para a nefazodona, em 2001, em virtude da hepatotoxicidade do fármaco, incluindo casos letais de insuficiência hepática. Embora ainda esteja disponível como genérico, a nefazodona não é muito prescrita. As principais indicações para nefazodona e trazodona consistem em depressão maior, embora ambos os fármacos também tenham sido usados no tratamento de transtornos de ansiedade.



Nefazodona

A vortioxetina é um agente mais recente, que atua como antagonista dos receptores 5-HT$_3$, 5-HT$_7$ e 5-HT$_{1D}$, como agonista parcial do receptor 5-HT$_{1B}$ e como agonista do receptor 5-HT$_{1A}$. Além disso, inibe o transportador de serotonina, porém suas ações não estão relacionadas principalmente com a inibição do SERT e, portanto, não é classificada como ISRS. A vortioxetina demonstrou ter eficácia na depressão maior em vários estudos clínicos controlados. Além disso, há algumas evidências preliminares que o fármaco também pode melhorar alguns aspectos da cognição em pacientes deprimidos.

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

Vários antidepressivos não se encaixam perfeitamente nas outras classes. Entre esses fármacos estão a **bupropiona**, a **mirtazapina**, a **amoxapina**, a **vilazodona** e a **maprotilina** (Figura 30-5). A bupropiona tem uma estrutura de aminocetona unicíclica. Sua estrutura singular resulta em um perfil de efeitos colaterais diferente daquele da maioria dos antidepressivos (descritos adiante). A bupropiona assemelha-se à anfetamina na sua estrutura química e, tal como o estimulante, apresenta propriedades ativadoras do sistema nervoso central (SNC).

A mirtazapina foi introduzida em 1994 e, como a bupropiona, é um dos poucos antidepressivos que não estão comumente associados a efeitos sexuais. Possui uma estrutura química tetracíclica e pertence ao grupo compostos de piperazino-azepina.

booksmedicos.org

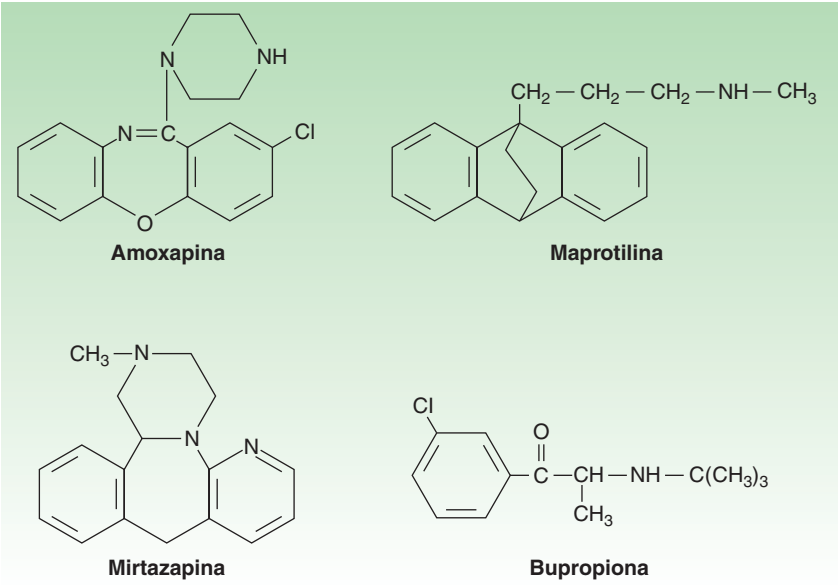


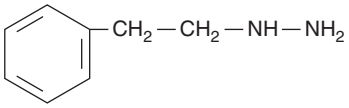
FIGURA 30-5 Estruturas dos agentes tetracíclicos, amoxapina, maprotilina e mirtazapina, e do agente unicíclico, a bupropiona.

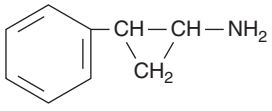
A mirtazapina, a amoxapina e a maprotilina possuem estruturas tetracíclicas. A amoxapina é um metabólito *N*-metilado da loxapina, um fármaco antipsicótico mais antigo. A amoxapina e a maprotilina compartilham semelhanças estruturais e efeitos colaterais comparáveis aos dos ADTs. Em consequência, esses agentes tetracíclicos não costumam ser prescritos na prática atual. São utilizados sobretudo no TDM que não responde a outros agentes. A vilazodona possui uma estrutura em múltiplos anéis, que possibilita a sua forte ligação ao transportador de serotonina, porém com ligação mínima ao transportador de dopamina e norepinefrina.

E. Inibidores da monoaminoxidase

A primeira classe de antidepressivos modernos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), foi introduzida na década de 1950; entretanto, hoje, esses fármacos raramente são usados na prática clínica, devido à sua toxicidade e interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais. Na atualidade, esses fármacos são usados sobretudo no tratamento da depressão que não responde a outros antidepressivos. Todavia, os IMAOs também têm sido usados historicamente no tratamento de estados de ansiedade, inclusive ansiedade social e transtorno de pânico. Além disso, a selegilina é usada no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 28).

Os IMAOs atuais incluem os derivados da hidrazina, a **fenelzina** e a **isocarboxazida**, e as não hidrazinas, a **tranilcipromina**, a **selegilina** e a **moclobemida** (essa última não está disponível nos Estados Unidos). As hidrazinas e a tranilcipromina ligam-se de modo irreversível e não seletivo à MAO-A e MAO-B, ao passo que outros IMAOs podem ter propriedades mais seletivas ou reversíveis. Alguns dos IMAOs, como a tranilcipromina, assemelham-se à anfetamina na sua estrutura química, já outros IMAOs, como a selegilina, apresentam metabólitos semelhantes à anfetamina. Em consequência, esses IMAOs tendem a exercer efeitos estimulantes significativos no SNC.





Farmacocinética

Os antidepressivos compartilham várias características farmacocinéticas (Tabela 30-1). A maioria apresenta absorção oral razoavelmente rápida, alcança níveis plasmáticos em 2 a 3 horas, liga-se com firmeza às proteínas plasmáticas, sofre metabolismo hepático e apresenta depuração renal. Entretanto, mesmo dentro das classes, a farmacocinética de cada antidepressivo varia de modo considerável.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

O protótipo do ISRS, a fluoxetina, difere dos outros ISRSs em alguns aspectos importantes (Tabela 30-1). A fluoxetina é metabolizada a um produto ativo, a norfluoxetina, cujas concentrações plasmáticas podem ser mais altas do que as da fluoxetina. A meia-vida de eliminação da norfluoxetina é cerca de três vezes maior do que a da fluoxetina e contribui para a meia-vida mais longa entre todos os ISRSs. Em consequência, é necessário suspender a fluoxetina quatro semanas ou mais antes da administração de um IMAO, a fim de diminuir o risco de síndrome serotoninérgica.

A fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da isoenzima CYP2D6, o que contribui para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais (ver "Interações medicamentosas").

booksmedicos.org

TABELA 30-1 Perfis farmacocinéticos de antidepressivos selecionados

Classe, fármaco	Biodisponibilidade (%)	$t_{1/2}$ plasmática (horas)	$t_{1/2}$ do metabólito ativo (horas)	Volume de distribuição (L/kg)	Ligação às proteínas (%)
ISRSs					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetina	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamina	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetina	50	20-23	ND	28-31	94
Sertralina	45	22-27	62-104	20	98
IRSNs					
Duloxetina	50	12-15	ND	10-14	97
Milnaciprana	85-90	6-8	ND	5-6	13
Venlafaxina[1]	45	8-11	9-13	4-10	27
Tricíclicos					
Amitriptilina	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramina	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramina	40	9-24	14-62	15-30	84
Moduladores da 5-HT					
Nefazodona	20	2-4	ND	0,5-1	99
Trazodona	95	3-6	ND	1-3	96
Vortioxetina	75	66	ND	ND	98
Tetracíclicos e unicíclicos					
Amoxapina	ND	7-12	5-30	0,9-1,2	85
Bupropiona	70	11-14	15-25	20-30	85
Maprotilina	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapina	50	20-40	20-40	3-7	85
Vilazodona	72	25	ND	ND	ND
IMAOs					
Fenelzina	ND	11	ND	ND	ND
Selegilina	4	8-10	9-11	8-10	99

[1] A desvenlafaxina apresenta propriedades semelhantes, porém sofre metabolismo menos completo.

IMAOs, inibidores da monoaminoxidase; ND, nenhum dado encontrado; IRSNs, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina: ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Por outro lado, a fluvoxamina é um inibidor da CYP3A4, ao passo que o citalopram, o escitalopram e a sertralina apresentam interações mais modestas com CYP.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina

1. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina – A venlafaxina é extensamente metabolizada no fígado pela isoenzima CYP2D6 em *O*-desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina). Ambas apresentam meias-vidas semelhantes de cerca de 8 a 11 horas. Apesar das meias-vidas relativamente curtas, ambos os fármacos estão disponíveis em formulações que possibilitam a sua administração uma vez ao dia. Entre todos os antidepressivos, a venlafaxina e a desvenlafaxina são as que apresentam menor ligação às proteínas (27 a 30%). Diferentemente da maioria dos antidepressivos, a desvenlafaxina é conjugada e não sofre extenso metabolismo oxidativo. Pelo menos 45% da desvenlafaxina é excretada em sua forma inalterada na urina, em comparação com 4 a 8% da venlafaxina.

A duloxetina é bem absorvida e apresenta meia-vida de cerca de 12 a 15 horas, porém é administrada uma vez ao dia. Liga-se firmemente às proteínas (97%) e sofre extenso metabolismo oxidativo por meio da CYP2D6 e CYP1A2. O comprometimento hepático altera significativamente os níveis de duloxetina, ao contrário da desvenlafaxina.

Tanto a milnaciprana como a levomilnaciprana são bem absorvidas após a administração de uma dose oral. Ambas apresentam meias-vidas mais curtas e menor ligação às proteínas do que a venlafaxina (Tabela 30-1). A milnaciprana e a levomilnaciprana são excretadas, em grande parte, em sua forma inalterada na urina. A levomilnaciprana também sofre destilação por meio da 3A3/4.

booksmedicos.org

2. Antidepressivos tricíclicos – Os ADTs tendem a ser bem absorvidos e a apresentar meias-vidas longas (Tabela 30-1). Em consequência, a maioria é administrada uma vez ao dia, à noite, em virtude de seus efeitos sedativos. Os ADTs sofrem extenso metabolismo por desmetilação, hidroxilação aromática e conjugação com glicuronídeo. Apenas cerca de 5% dos ADTs são excretados em sua forma inalterada na urina. Os ADTs são substratos do sistema CYP2D6, e os níveis séricos desses agentes tendem a ser substancialmente influenciados pela administração concomitante de fármacos, como a fluoxetina. Além disso, o polimorfismo genético de CYP22D6 pode resultar em metabolismo reduzido ou extenso dos ADTs.

Os ADTs de amina secundária, inclusive a desipramina e a nortriptilina, carecem de metabólitos ativos e apresentam uma cinética bastante linear. Esses ADTs têm uma ampla janela terapêutica, e os níveis séricos são confiáveis na previsão de resposta e toxicidade.

C. Moduladores dos receptores 5-HT

A trazodona e a nefazodona são rapidamente absorvidas e sofrem metabolismo hepático. Ambos os fármacos ligam-se às proteínas e apresentam biodisponibilidade limitada, devido ao metabolismo extenso. Devido às suas meias-vidas curtas, é geralmente necessário fracionar a dose quando esses fármacos são usados como antidepressivos. Todavia, a trazodona é com frequência prescrita em dose única à noite como hipnótico, em doses mais baixas do que aquelas usadas no tratamento da depressão. Tanto a trazodona como a nefazodona apresentam metabólitos ativos que também exibem antagonismo dos receptores 5-HT_2. A nefazodona é um potente inibidor do sistema CYP3A4 e pode interagir com fármacos metabolizados por essa enzima (ver "Interações medicamentosas"). A vortioxetina não é um inibidor potente das isoenzimas CYP. Todavia, é extensamente metabolizada por meio de oxidação pela CYP2D6 e outros isoenzimas e, em seguida, sofre conjugação subsequente com ácido glicurônico. Liga-se firmemente às proteínas e apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose.

D. Agentes tetracíclicos e unicíclicos

A bupropiona é rapidamente absorvida e apresenta uma ligação média às proteínas de 85%. Sofre extenso metabolismo hepático e apresenta um efeito de primeira passagem substancial. Possui três metabólitos ativos, incluindo a hidroxibupropiona; esta última está sendo desenvolvida como antidepressivo. A bupropiona tem uma eliminação bifásica, em que a primeira fase dura cerca de 1 hora, e a segunda, 14 horas.

A amoxapina também é rapidamente absorvida, com ligação às proteínas de cerca de 85%. A meia-vida é variável, e o fármaco é com frequência administrado em doses fracionadas. A amoxapina sofre extenso metabolismo hepático. Um dos metabólitos ativos, a 7-hidroxiamoxapina, é um potente bloqueador D_2 que está associado a efeitos antipsicóticos. A maprotilina também é bem absorvida por via oral, e 88% de uma dose liga-se às proteínas. O fármaco sofre extenso metabolismo hepático.

A mirtazapina é desmetilada, seguida de hidroxilação e conjugação com glicuronídeo. Várias isozimas CYP estão envolvidas no metabolismo da mirtazapina, inclusive 2D6, 3A4 e 1A2. A meia-vida da mirtazapina é de 20 a 40 horas, e o fármaco é comumente administrado em uma única dose à noite, devido a seus efeitos sedativos.

A vilazodona é bem absorvida (Tabela 30-1), e a sua absorção aumenta quando administrada com uma refeição gordurosa. É extensamente metabolizada pela CYP3A4, com contribução menor da CYP2C19 e da CYP2D6. Apenas 1% é excretado de modo inalterado na urina.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os diferentes IMAO são metabolizados por vias distintas, porém tendem a apresentar extenso efeito de primeira passagem, o que pode diminuir substancialmente a sua biodisponibilidade. A tranilcipromina tem o seu anel hidroxilado e *N*-acetilado, ao passo que a acetilação parece constituir uma via menor para a fenelzina. A selegilina é *N*-desmetilada e, a seguir, hidroxilada. Os IMAO são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal.

Devido aos efeitos de primeira passagem proeminentes e à tendência desses fármacos a inibir a MAO no intestino (resultando em efeitos pressores da tiramina), estão sendo desenvolvidas vias alternativas de administração. Por exemplo, a selegilina está disponível em formas tanto transdérmicas como sublinguais, que evitam o intestino e o fígado. Essas vias diminuem o risco de interações alimentares e possibilitam um aumento substancial da biodisponibilidade.

Farmacodinâmica

Conforme assinalado, todos os antidepressivos atualmente disponíveis aumentam a neurotransmissão monoamínica por meio de um de vários mecanismos. O mecanismo mais comum consiste na inibição da atividade do SERT, do NET ou de ambos os transportadores de monoaminas (Tabela 30-2). Os antidepressivos que inibem o SERT, o NET ou ambos incluem os ISRSs e os IRSNs (por definição), bem como os ADTs. Outro mecanismo que aumenta a disponibilidade de monoaminas é a inibição de sua degradação enzimática (pelos IMAOs). Outras estratégias para aumentar o tônus monoamínico incluem a ligação a autorreceptores pré-sinápticos (mirtazapina) ou a receptores pós-sinápticos específicos (antagonistas dos receptores 5-HT_2 e mirtazapina). Por fim, a disponibilidade aumentada de monoaminas para ligação na fenda sináptica resulta em uma cascata de eventos que aumentam a transcrição de algumas proteínas e a inibição de outras. É a produção efetiva dessas proteínas, inclusive o BDNF, os receptores de glicocorticoides, os receptores β-adrenérgicos e outras proteínas, que parece determinar os benefícios, bem como a toxicidade de determinado agente.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

O transportador de serotonina (SERT) é uma glicoproteína com 12 regiões transmembrana localizada na terminação axônica e membranas do corpo celular dos neurônios serotoninérgicos. Quando a serotonina extracelular liga-se a receptores no transportador, ocorrem alterações na conformação do transportador, e a serotonina, o Na^+ e o Cl^- são transferidos para o interior da célula. Em seguida, a ligação do K^+ intracelular resulta na liberação de serotonina dentro da célula e retorno do transportador à sua conformação original. Os ISRSs inibem alostericamente o transportador por meio da ligação do receptor do SERT em um sítio diferente do sítio de ligação da serotonina. Em doses terapêuticas, cerca de 80% da atividade do transportador é inibida. Existem polimorfismos funcionais para o SERT, que determinam a atividade do transportador (Tabela 30-2).

Os ISRSs possuem efeitos modestos sobre outros neurotransmissores. Diferentemente dos ADTs e dos IRSNs, há poucas evidências de que os ISRSs tenham efeitos proeminentes sobre os receptores β-adrenérgicos ou o NET. A ligação ao

booksmedicos.org

TABELA 30-2 Efeitos dos antidepressivos sobre vários receptores e transportadores

Antidepressivo	ACh M	α_1	H_1	5-HT_2	NET	SERT
Amitriptilina	+++	+++	++	0/+	+	++
Amoxapina	+	++	+	+++	++	+
Bupropiona	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, escitalopram	0	0	0		0	+++
Clomipramina	+	++	+	+	+	+++
Desipramina	+	+	+	0/+	+++	+
Doxepina	++	+++	+++	0/+	+	+
Fluoxetina	0	0	0	0/+	0	+++
Fluvoxamina	0	0	0	0	0	+++
Imipramina	++	+	+	0/+	+	++
Maprotilina	+	+	++	0/+	++	0
Mirtazapina	0	0	+++	+	+	0
Nefazodona	0	+	0	++	0/+	+
Nortriptilina	+	+	+	+	++	+
Paroxetina	+	0	0	0	+	+++
Protriptilina	+++	+	+	+	+++	+
Sertralina	0	0	0	0	0	+++
Trazodona	0	++	0/+	++	0	+
Trimipramina	++	++	+++	0/+	0	0
Venlafaxina	0	0	0	0	+	++
Vortioxetina[1]	ND	ND	ND	ND	+	+++

[1]A vortioxetina é um agonista ou agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, um antagonista nos receptores 5-HT_3 e 5-HT_7 e um inibidor do SERT.

ACh M, receptor muscarínico de acetilcolina; α_1, receptor alfa 1 adrenérgico; H_1, receptor de histamina 1; 5-HT_2, receptor 5-HT_2 de serotonina; NET, transportador de norepinefrina; SERT, transportador de serotonina; ND, nenhum dado.

0/+, afinidade mínima; + afinidade leve; ++, afinidade moderada; +++, alta afinidade.

transportador de serotonina está associada a uma inibição tônica do sistema dopaminérgico, embora exista uma variabilidade interpessoal substancial nesse efeito. Os ISRSs não se ligam ativamente aos receptores de histamina, muscarínicos ou outros receptores.

B. Fármacos que bloqueiam os transportadores de serotonina e de norepinefrina

Inúmeros antidepressivos exercem efeitos inibitórios mistos sobre ambos os transportadores de serotonina e de norepinefrina. Os agentes mais recentes dessa classe (venlafaxina e duloxetina) são denominados IRSNs; os do grupo mais antigo são designados como ADTs, com base em suas estruturas.

1. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina **–** Os IRSN ligam-se aos transportadores de serotonina e de norepinefrina. O NET é muito semelhante estruturalmente ao transportador de 5-HT. À semelhança do transportador de serotonina, trata-se de um complexo de domínios 12-transmembrana, que se liga alostericamente à norepinefrina. O NET também exibe afinidade moderada com a dopamina.

A venlafaxina é um inibidor fraco do NET, ao passo que a desvenlafaxina, a duloxetina, a milnaciprana e a levomilnaciprana são inibidores mais balanceados do SERT e do NET. Entretanto, a afinidade da maioria dos IRSNs tende a ser muito maior com o SERT do que com o NET. Os IRSNs diferem dos ADTs, visto que carecem dos potentes efeitos anti-histamínicos, bloqueadores α-adrenérgicos e anticolinérgicos dos ADTs. Em consequência, os IRSNs tendem a ser preferidos aos ADTs no tratamento do TDM e das síndromes de dor, em virtude de sua melhor tolerabilidade.

2. Antidepressivos tricíclicos **–** Os ADTs assemelham-se aos IRSNs na sua função, e acredita-se que a sua atividade antidepressiva esteja relacionada principalmente com a inibição da recaptação de 5-HT e norepinefrina. Dentro da classe dos ADTs, observa-se uma considerável variabilidade na afinidade com SERT *versus* NET. Por exemplo, a clomipramina apresenta uma afinidade relativamente muito pequena com NET, porém liga-se fortemente ao SERT. Essa seletividade quanto ao transportador de serotonina contribui para os benefícios conhecidos da clomipramina no tratamento do TOC. Por outro lado, os ADTs de aminas secundárias, a desipramina e a nortriptilina, são relativamente mais seletivos quanto ao NET. Embora a imipramina, um ADT de amina terciária, exerça mais efeitos serotoninérgicos no início, o seu metabólito, a desipramina, equilibra esse efeito com maior inibição do NET.

Os efeitos colaterais comuns dos ADTs, incluindo boca seca e constipação intestinal, são atribuíveis aos potentes efeitos antimuscarínicos de muitos desses fármacos. Os ADTs também tendem a ser antagonistas potentes do receptor de histamina H_1. Algumas vezes, os ADTs, como a doxepina, são prescritos como hipnóticos e usados no tratamento do prurido, em virtude de suas propriedades anti-histamínicas. O bloqueio dos receptores α-adrenérgicos pode resultar em hipotensão ortostática significativa, particularmente em pacientes mais velhos.

booksmedicos.org

C. Moduladores dos receptores 5-HT

A principal ação da nefazodona e da trazodona parece consistir em bloqueio do receptor 5-HT_{2A}. A inibição desse receptor em estudos realizados em animais e seres humanos está associada a efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos substanciais. Em contrapartida, os agonistas do receptor 5-HT_{2A}, por exemplo, o ácido lisérgico (LSD) e a mescalina, com frequência são alucinógenos e ansiogênicos. O receptor 5-HT_{2A} é acoplado à proteína G e está distribuído por todo o neocórtex.

A nefazodona é um inibidor fraco do SERT e do NET, porém atua como potente antagonista do receptor 5-HT_{2A} pós-sináptico, assim como seus metabólitos. A trazodona também é um inibidor fraco, porém seletivo, do SERT, com pouco efeito sobre o NET. O seu principal metabólito, a m-cpp, é um potente antagonista 5-HT_2, e grande parte dos benefícios da trazodona como antidepressivo pode ser atribuída a esse efeito. A trazodona também apresenta propriedades bloqueadoras α-adrenérgicas pré-sinápticas fracas a moderadas e atua como antagonista modesto do receptor H_1.

Conforme descrito anteriormente, a vortioxetina tem efeitos multimodais sobre uma variedade de receptores 5-HT e é um inibidor alostérico do SERT. Não apresenta nenhuma atividade direta conhecida sobre os receptores de norepinefrina ou de dopamina.

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

As ações da bupropiona ainda estão pouco elucidadas. A bupropiona e seu principal metabólito, a hidroxibupropiona, são inibidores modestos a moderados da recaptação de norepinefrina e de dopamina em estudos realizados em animais. Todavia, esses efeitos parecem menores do que aqueles associados ao benefício antidepressivo. Um efeito mais significativo da bupropiona consiste na liberação pré-sináptica das catecolaminas. Em estudos realizados em animais, a bupropiona parece aumentar substancialmente a disponibilidade pré-sináptica de norepinefrina e, em menor grau, de dopamina. A bupropiona praticamente não tem nenhum efeito direto sobre o sistema serotoninérgico.

A mirtazapina possui uma farmacologia complexa. Atua como antagonista do autorreceptor α_2 pré-sináptico e aumenta a liberação tanto de norepinefrina quanto de 5-HT. Além disso, a mirtazapina é um antagonista dos receptores 5-HT_2 e 5-HT_3. Por fim, a mirtazapina atua como potente antagonista H_1, que está associado aos efeitos sedativos do fármaco.

As ações da amoxapina e da maprotilina assemelham-se àquelas dos ADTs, como a desipramina. Ambas são inibidores potentes do NET e menos potentes do SERT. Além disso, possuem propriedades anticolinérgicas. Diferentemente dos ADTs e de outros antidepressivos, a amoxapina é um inibidor moderado do receptor D_2 pós-sináptico. Com essa ação, a amoxapina possui algumas propriedades antipsicóticas.

A vilazodona é um potente inibidor da recaptação de serotonina e um agonista parcial do receptor de 5-HT_{1A}. Acredita-se que os agonistas parciais do receptor 5-HT_{1A}, como a buspirona, tenham propriedades antidepressivas e ansiolíticas leves a moderadas.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAOs atenuam as ações da monoaminoxidase no neurônio e aumentam o conteúdo de monoaminas. Existem duas formas de monoaminoxidase. A MAO-A é encontrada nos neurônios de dopamina e de norepinefrina e ocorre principalmente no cérebro, no intestino, na placenta e no fígado; seus principais substratos são a norepinefrina, a epinefrina e a serotonina. A MAO-B é encontrada sobretudo nos neurônios serotoninérgicos e histaminérgicos e ocorre no cérebro, no fígado e nas plaquetas. A MAO-B atua principalmente sobre a dopamina, a tiramina, a feniletiramina e a benzilamina. Tanto a MAO-A como a MAO-B metabolizam a triptamina.

Os IMAOs são classificados de acordo com a sua especificidade em relação a MAO-A e a MAO-B e seus efeitos irreversíveis ou reversíveis. A fenelzina e a tranilcipromina são exemplos de IMAOs não seletivos irreversíveis. A moclobemida é um inibidor reversível e seletivo da MAO-A, que não está disponível nos Estados Unidos. A moclobemida pode ser deslocada da MAO-A pela tiramina, o que diminui o risco de interações alimentares. A selegilina é um agente irreversível e específico da MAO-B em baixas doses. A selegilina mostra-se útil no tratamento da doença de Parkinson nessas baixas doses; entretanto, com doses mais altas, torna-se um IMAO não seletivo, semelhante a outros agentes.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Indicações clínicas

A. Depressão

A indicação da FDA para o uso dos antidepressivos no tratamento da depressão maior é bastante ampla. Os antidepressivos estão aprovados, em sua maioria, para o tratamento tanto agudo como em longo prazo da depressão maior. Os episódios agudos de TDM tendem a durar cerca de 6 a 14 meses sem tratamento, porém pelo menos 20% dos episódios duram 2 anos ou mais.

O tratamento agudo do TDM tem por objetivo a remissão de todos os sintomas. Como os antidepressivos podem não ser capazes de produzir o seu benefício máximo durante 1 a 2 meses ou mais, não é raro que se efetue uma prova de 8 a 12 meses de duração com doses terapêuticas. Os antidepressivos são capazes de produzir uma remissão bem-sucedida em cerca de 30 a 40% dos pacientes com uma única prova terapêutica de 8 a 12 semanas. Se for obtida uma resposta inadequada, a terapia com frequência é modificada, utilizando outro agente, ou ampliada, com o acréscimo de outro fármaco. Por exemplo, a bupropiona, um antipsicótico atípico, ou a mirtazapina podem ser adicionadas a um ISRS ou IRSN para aumentar o benefício antidepressivo quando a monoterapia não é bem-sucedida. Cerca de 70 a 80% dos pacientes podem ter remissão com estratégias de aumento sequencial ou mudança de fármacos. Obtida uma resposta adequada, recomenda-se a continuação do tratamento por um período mínimo de 6 a 12 meses a fim de reduzir o risco substancial de recidiva.

Cerca de 85% dos pacientes com um único episódio de TDM irão sofrer pelo menos uma recidiva durante a vida. Muitos pacientes têm múltiplas recidivas, e essas recidivas podem evoluir para episódios mais graves, crônicos e resistentes ao tratamento. Por conseguinte, não é incomum que o paciente necessite de tratamento de manutenção para evitar recidivas. Embora estudos de tratamento de manutenção de mais de cinco anos sejam incomuns, os estudos em longo prazo com ADTs, IRSNs e ISRSs sugerem um benefício protetor significativo quando esses fármacos são administrados de modo crônico. Por conseguinte,

booksmedicos.org

é comum a recomendação de que os pacientes considerem o tratamento de manutenção em longo prazo se tiverem apresentado dois ou mais episódios graves de TDM nos cinco anos precedentes, ou três ou mais episódios graves durante a vida.

Ainda não foi estabelecido claramente se os antidepressivos são úteis para todos os tipos de depressão. Por exemplo, pacientes com depressão bipolar podem não obter muito benefício dos antidepressivos, mesmo quando acrescentados a estabilizadores do humor. Com efeito, os antidepressivos estão algumas vezes associados a mudanças para a mania ou a uma ciclagem mais rápida. Houve também alguma controvérsia sobre a eficácia global dos antidepressivos na depressão unipolar, e algumas metanálises mostram grandes efeitos, já outras revelam efeitos mais modestos. Embora essa controvérsia provavelmente não seja solucionada de imediato, há pouca discordância quanto ao fato de que os antidepressivos têm benefícios importantes para a maioria dos pacientes.

As intervenções de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental, parecem tão efetivas quanto o tratamento com antidepressivos nos casos de depressão leve a moderada. Entretanto, a terapia cognitivo-comportamental tende a levar mais tempo para ser efetiva e, em geral, é de custo mais alto do que o tratamento com antidepressivos. Com frequência, a psicoterapia é combinada com tratamento antidepressivo, e a combinação parece ser mais efetiva do que uma das estratégias isoladamente.

B. Transtornos de ansiedade

Depois da depressão maior, os transtornos de ansiedade representam a aplicação mais comum dos antidepressivos. Diversos ISRSs e IRSNs foram aprovados para todos os transtornos de ansiedade maior, inclusive TEPT, TOC, transtorno de ansiedade social, TAG e transtorno de pânico. O transtorno de pânico caracteriza-se por episódios recorrentes de ansiedade excessiva de curta duração, que com frequência ocorrem sem fator precipitante. Os pacientes começam a temer um ataque, ou evitam situações nas quais poderiam ter um ataque. Por sua vez, o TAG caracteriza-se por ansiedade flutuante crônica e excessiva preocupação, que tende a ser de natureza crônica. Embora os antidepressivos mais antigos e os fármacos da classe dos sedativos-hipnóticos ainda sejam usados em certas ocasiões para o tratamento dos transtornos de ansiedade, foram substituídos, em grande parte, pelos ISRSs e IRSNs.

Os benzodiazepínicos (ver Capítulo 22) produzem um alívio muito mais rápido da ansiedade generalizada e do pânico do que qualquer um dos antidepressivos. Entretanto, os antidepressivos parecem pelo menos tão efetivos e, talvez, mais efetivos do que os benzodiazepínicos no tratamento em longo prazo dos transtornos de ansiedade. Além disso, os antidepressivos não estão associados ao risco de dependência e de tolerância associado aos benzodiazepínicos.

Sabe-se que o TOC responde a antidepressivos serotoninérgicos. O TOC caracteriza-se por pensamentos recorrentes que provocam ansiedade (obsessões) ou por comportamentos repetitivos destinados a reduzir a ansiedade (compulsões). A clomipramina e vários dos ISRSs foram aprovados para o tratamento do TOC, com eficácia moderada. A terapia comportamental é habitualmente associada ao antidepressivo com vistas à obtenção de benefícios adicionais.

O transtorno de ansiedade social é raramente diagnosticado, porém bastante comum – o paciente sente uma intensa ansiedade nas interações sociais. Essa ansiedade pode limitar sua capacidade de funcionamento adequado no emprego ou nas relações interpessoais. Vários ISRSs e a venlafaxina foram aprovados para o tratamento da ansiedade social. A eficácia dos ISRSs nesse transtorno é maior em alguns estudos do que a sua eficácia no tratamento do TDM.

O TEPT manifesta-se quando um evento traumático ou que comporta risco de vida resulta em pensamentos ou imagens intrusivos, que provocam ansiedade, hipervigilância, pesadelos e esquiva das situações que lembram ao paciente o trauma. Os ISRSs são considerados o tratamento de primeira linha para o TEPT e podem ser benéficos para diversos sintomas, inclusive pensamentos ansiosos e hipervigilância. Outros tratamentos, como intervenções psicoterapêuticas, são habitualmente necessários, além dos antidepressivos.

C. Distúrbios de dor

Sabe-se, há mais de 40 anos, que os antidepressivos possuem propriedades analgésicas, independentemente de seus efeitos sobre o humor. Os ADTs têm sido usados no tratamento de condições neuropáticas e outras condições de dor desde a década de 1960. Os medicamentos que apresentam propriedades bloqueadoras da recaptação de norepinefrina e 5-HT com frequência são úteis no tratamento dos distúrbios de dor. As vias monoaminérgicas corticospinais ascendentes parecem importantes no sistema analgésico endógeno. Além disso, as condições de dor crônica estão comumente associadas à depressão maior. Os ADTs continuam sendo prescritos comumente para algumas dessas condições, ao passo que os IRSNs estão sendo cada vez mais utilizados. Em 2010, a duloxetina foi aprovada para o tratamento da dor articular e muscular crônica. Conforme assinalado anteriormente, a milnaciprana foi aprovada para o tratamento da fibromialgia nos Estados Unidos e para o TDM em outros países. Outros IRSNs, como a desvenlafaxina, estão sendo investigados quanto ao seu uso no tratamento de uma variedade de condições de dor, desde neuralgia pós-herpética até dor lombar crônica.

D. Transtorno disfórico pré-menstrual

Cerca de 5% das mulheres de idade fértil apresentam sintomas de humor e físicos proeminentes durante a fase lútea final de quase todos os ciclos menstruais. Esses sintomas consistem em ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônia, fadiga e uma variedade de outros sinais físicos. Esses sintomas são mais graves do que aqueles clinicamente observados na síndrome pré-menstrual (SPM) e podem ser muito prejudiciais para as atividades ocupacionais e interpessoais. Sabe-se que os ISRSs são benéficos para muitas mulheres com TDPM, e a fluoxetina e a sertralina foram aprovadas para essa indicação. O tratamento durante duas semanas por mês na fase lútea é tão efetivo quanto o tratamento contínuo. O efeito rápido dos ISRSs no TDPM pode estar associado ao rápido aumento dos níveis de pregnenolona.

E. Abandono do tabagismo

A bupropiona foi aprovada em 1997 para o tratamento do tabagismo. Cerca de duas vezes mais pessoas tratadas com bupropiona do que as que receberam placebo apresentaram redução do desejo intenso de fumar. Além disso, pacientes em uso de bupropiona parecem ter menos sintomas de humor e possivelmente menos ganho de peso durante a abstinência de nicotina. A bupropiona parece aproximadamente tão efetiva quanto os adesivos de nicotina no abandono do tabagismo. O mecanismo pelo qual a bupropiona mostra-se útil nessa aplicação não é conhecido, porém o fármaco pode simular os efeitos da nicotina

booksmedicos.org

sobre a dopamina e sobre a norepinefrina e antagonizar os receptores nicotínicos. Sabe-se também que a nicotina possui efeitos antidepressivos em algumas pessoas e que a bupropiona pode substituir esse efeito.

Outros antidepressivos também contribuem para o tratamento do tabagismo. Foi demonstrada a utilidade da nortriptilina no abandono do tabagismo, porém os efeitos não foram tão consistentes quanto os observados com a bupropiona.

F. Transtornos alimentares

A bulimia e a anorexia nervosa são transtornos potencialmente devastadores. A bulimia caracteriza-se pelo consumo episódico de grandes quantidades de alimento (ingestão compulsiva), seguido de purgação ritualista pela indução de vômito, uso de laxantes ou outros métodos. As complicações clínicas da purgação, como hipopotassemia, são comuns e perigosas. A anorexia é um transtorno em que a redução da ingestão de alimento resulta em perda de 15% ou mais do peso corporal ideal, e a pessoa tem medo mórbido de ganhar peso, bem como uma imagem corporal altamente distorcida. A anorexia com frequência é crônica e pode ser fatal em 10% ou mais dos casos.

Os antidepressivos parecem úteis no tratamento da bulimia, mas não da anorexia. A fluoxetina foi aprovada para o tratamento da bulimia em 1996, e outros antidepressivos também demonstraram benefícios na redução do ciclo de compulsão alimentar-purgação. No momento, o principal tratamento para a anorexia consiste em realimentação, terapia familiar e terapia cognitivo-comportamental.

A bupropiona pode ter algum benefício no tratamento da obesidade. Pacientes obesos não deprimidos tratados com bupropiona foram capazes de perder um pouco mais de peso e manter essa perda em relação a uma população semelhante tratada com placebo. Entretanto, a perda de peso não foi significativa, e parecem existir opções mais efetivas com essa finalidade.

G. Outros usos dos antidepressivos

Os antidepressivos são usados em muitas outras aplicações com e sem indicações na bula. A enurese em crianças constitui uma indicação oficial de alguns ADTs, porém esses fármacos são, hoje, menos usados em virtude de seus efeitos colaterais. A duloxetina, um IRSN, foi aprovada na Europa para o tratamento da incontinência urinária por estresse. Muitos dos antidepressivos serotoninérgicos parecem úteis no tratamento dos sintomas vasomotores na perimenopausa. A desvenlafaxina está sendo considerada para aprovação pela FDA no tratamento desses sintomas vasomotores, e os estudos realizados sugeriram que os ISRSs, a venlafaxina e a nefazodona também podem proporcionar algum benefício. Embora os antidepressivos serotoninérgicos estejam comumente associados a efeitos sexuais adversos, alguns desses efeitos poderiam ser úteis para alguns transtornos sexuais. Por exemplo, sabe-se que os ISRSs retardam o orgasmo em alguns pacientes. Por esse motivo, os ISRSs são algumas vezes usados no tratamento da ejaculação precoce. Além disso, a bupropiona foi usada no tratamento dos efeitos sexuais colaterais associados ao uso de ISRS, embora a sua eficácia nesse contexto não tenha sido consistentemente demonstrada em estudos clínicos controlados.

Escolha do antidepressivo

A escolha de um antidepressivo depende, em primeiro lugar, da indicação. Nem todas as condições respondem igualmente a todos os antidepressivos. Entretanto, no tratamento do TDM, é difícil demonstrar que determinado antidepressivo é mais efetivo do que outro. Por conseguinte, a escolha de um antidepressivo no tratamento da depressão baseia-se sobretudo em considerações práticas, como custo, disponibilidade, efeitos colaterais, interações medicamentosas potenciais, história de resposta ou ausência de resposta do paciente e preferência dele. Outros fatores, como idade, sexo e condições clínicas do paciente, também orientam a seleção de um antidepressivo. Por exemplo, pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos dos ADTs. Os efeitos inibitórios da fluvoxamina, um ISRS, sobre a CYP3A4 podem torná-la uma escolha problemática em alguns pacientes idosos, visto que esse fármaco interage com muitas outras medicações talvez necessárias ao indivíduo idoso. Há indícios de que as mulheres respondem e toleram os antidepressivos serotoninérgicos melhor do que os noradrenérgicos ou ADT, porém os dados que corroboram essas diferenças de sexo não têm sido consistentes. Pacientes com glaucoma de ângulo estreito podem sofrer exacerbação com o uso de antidepressivos noradrenérgicos; a bupropiona e outros antidepressivos reduzem comprovadamente o limiar convulsivo em pacientes com epilepsia.

No momento, os ISRSs são os agentes de primeira linha mais prescritos no tratamento do TDM e dos transtornos de ansiedade. Devem sua popularidade à facilidade de seu uso, tolerabilidade e segurança em superdosagem. A dose inicial de ISRSs é habitualmente igual à dose terapêutica para a maioria dos pacientes, de modo que talvez não haja necessidade de titulação. Além disso, os ISRSs estão disponíveis em sua maioria na forma de genéricos, de baixo custo. Outros agentes, inclusive os IRSNs, a bupropiona e a mirtazapina, também constituem agentes de primeira linha razoáveis para o tratamento do TDM. A bupropiona, a mirtazapina e a nefazodona são os antidepressivos que apresentam menor associação com efeitos colaterais sexuais, razão pela qual são prescritos com frequência. Entretanto, não se acredita que a bupropiona seja efetiva no tratamento dos transtornos de ansiedade e pode ser pouco tolerada no paciente ansioso. A principal indicação da bupropiona consiste no tratamento da depressão maior, incluindo a sazonal (do inverno). Os usos não oficiais da bupropiona (sem indicação na bula) incluem o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). A bupropiona costuma ser associada a outros antidepressivos a fim de aumentar a resposta terapêutica. A principal indicação da mirtazapina consiste no tratamento da depressão maior. Entretanto, suas notáveis propriedades anti-histamínicas contribuíram para o seu uso ocasional como hipnótico e como tratamento adjuvante de antidepressivos mais ativos.

Na atualidade, os ADTs e os IMAOs estão relegados ao tratamento de segunda ou de terceira linha do TDM. Tanto os ADTs como os IMAOs são potencialmente letais em superdosagem, exigem titulação para a obtenção de uma dose terapêutica, apresentam graves interações medicamentosas e têm inúmeros efeitos colaterais incômodos. Em consequência, o seu uso no tratamento do TDM ou da ansiedade é reservado a pacientes que não respondem a outros agentes. Evidentemente, existem pacientes cuja depressão só responde a IMAOs ou a ADTs. Por conseguinte, os ADTs e os IMAOs são provavelmente subutilizados no tratamento de pacientes com depressão resistente.

O uso de antidepressivos fora do tratamento do TDM tende a exigir agentes específicos. Por exemplo, os ADTs e os ISRNs parecem úteis no tratamento de condições de dor, ao passo que

booksmedicos.org

outras classes de antidepressivos são bem menos efetivas. Os ISRSs e a clomipramina, um ADT altamente serotoninérgico, mostram-se efetivos no tratamento do TOC, porém os antidepressivos noradrenérgicos não demonstraram ser tão úteis nesse transtorno. A bupropiona e nortriptilina mostram-se úteis no tratamento do tabagismo, porém os ISRSs não demonstraram ter utilidade. Por conseguinte, fora do tratamento da depressão, a escolha de um antidepressivo depende sobretudo do benefício conhecido de determinado antidepressivo ou classe para uma indicação específica.

Dosagem

A dose ideal de um antidepressivo depende de sua indicação e do paciente. No caso dos ISRSs, dos IRSNs e de vários agentes mais recentes, a dose inicial para o tratamento da depressão consiste habitualmente em uma dose terapêutica (Tabela 30-3). Os pacientes que apresentam pouco ou nenhum benefício depois de pelo menos 4 semanas de tratamento podem beneficiar-se de uma dose mais alta, embora tenha sido difícil demonstrar qualquer vantagem evidente de doses mais altas de ISRSs, IRSNs e outros antidepressivos mais recentes. Em geral, a dose é titulada até a dose máxima recomendada ou até a maior dose tolerada se o paciente não responder a doses mais baixas. Alguns pacientes beneficiam-se de doses mais baixas do que a dose terapêutica mínima habitual recomendada. Em geral, os ADTs e os IMAOs exigem titulação para a dose terapêutica no decorrer de várias semanas. A dosagem dos ADTs pode ser orientada pela monitoração dos níveis séricos desses fármacos.

Alguns transtornos de ansiedade exigem doses mais altas de antidepressivos do que aquelas usadas no tratamento da depressão maior. Por exemplo, para obter benefícios ótimos, pacientes com TOC frequentemente necessitam de doses máximas ou um pouco mais altas do que a dose máxima recomendada para o TDM. De forma semelhante, a dose mínima de paroxetina usada no tratamento efetivo do transtorno de pânico é mais alta do que a dose mínima necessária ao tratamento efetivo da depressão.

No tratamento dos distúrbios de dor, doses modestas de ADTs costumam ser suficientes. Por exemplo, uma dose de 25 a 50 mg/dia de imipramina é benéfica no tratamento da dor associada a uma neuropatia, porém representa uma dose subterapêutica no tratamento do TDM. Por outro lado, os IRSNs são habitualmente prescritos para distúrbios de dor nas mesmas doses empregadas no tratamento da depressão.

Efeitos colaterais

Embora alguns sejam comuns a todos os antidepressivos, os efeitos colaterais são, em sua maioria, específicos de uma subclasse de agentes e de seus efeitos farmacodinâmicos. Uma advertência da FDA aplicada a todos os antidepressivos consiste no risco de suicidalidade aumentada em pacientes com menos de 25 anos. A advertência sugere que o uso de antidepressivos está associado a ideação e tentativa de suicídio, mas não à sua execução, em até 4% dos pacientes com menos de 25 anos aos quais foram prescritos antidepressivos em estudos clínicos. Essa taxa é cerca de duas vezes aquela observada no tratamento com placebo. No caso de indivíduos com mais de 25 anos, não há nenhum risco aumentado nem reduzido de pensamentos suicidas e tentativa de suicídio durante o uso de antidepressivos, particularmente depois dos 65 anos. Embora uma pequena minoria de pacientes possa ter um aumento emergente associado ao tratamento na ideação suicida com o uso de antidepressivos, a ausência de tratamento de um episódio depressivo maior em todos os grupos etários representa um fator de risco particularmente importante de suicídio.

TABELA 30-3 Faixas posológicas dos antidepressivos

Fármaco	Dosagem terapêutica habitual (mg/dia)
ISRSs	
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-30
Fluoxetina	20-60
Fluvoxamina	100-300
Paroxetina	20-60
Sertralina	50-200
IRSNs	
Venlafaxina	75-375
Desvenlafaxina	50-200
Duloxetina	40-120
Milnaciprana	100-200
Tricíclicos	
Amitriptilina	150-300
Clomipramina	100-250
Desipramina	150-300
Doxepina	150-300
Imipramina	150-300
Nortriptilina	50-150
Protriptilina	15-60
Maleato de trimipramina	150-300
Antagonista dos 5-HT_2	
Nefazodona	300-500
Trazodona	150-300
Tetracíclicos e unicíclicos	
Amoxapina	150-400
Bupropiona	200-450
Maprotilina	150-225
Mirtazapina	15-45
IMAOs	
Isocarboxazida	30-60
Fenelzina	45-90
Selegilina	20-50
Tranilcipromina	30-60

IMAOs, inibidores da monoamioxidase; ISRNs, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina; ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os efeitos colaterais dos antidepressivos mais prescritos – os ISRSs – podem ser antecipados a partir da inibição potente do SERT. Os ISRSs aumentam o tônus serotoninérgico, não apenas no cérebro, mas em todo o corpo. O aumento da atividade serotoninérgica no trato gastrintestinal está comumente associado a náuseas, desconforto gastrintestinal, diarreia e outros sintomas gastrintestinais. Em geral, os efeitos colaterais gastrintestinais surgem precocemente durante o início do tratamento

booksmedicos.org

e tendem a diminuir depois da primeira semana. O aumento dos tônus serotoninérgico ao nível da medula espinal e acima está associado a uma diminuição da função e interesse sexuais. Em consequência, pelo menos 30 a 40% dos pacientes tratados com ISRSs queixam-se de perda da libido, orgasmo tardio ou diminuição da excitação. Com frequência, os efeitos sexuais persistem enquanto o paciente estiver tomando o antidepressivo, mas podem diminuir com o passar do tempo.

Outros efeitos colaterais relacionados com os efeitos serotoninérgicos dos ISRSs e da vortioxetina incluem aumento das cefaleias e insônia ou hipersonia. Alguns pacientes ganham peso enquanto usam ISRSs, particularmente a paroxetina. A súbita interrupção de ISRSs de meia-vida curta, como a paroxetina e a sertralina, está associada a uma *síndrome de interrupção* em alguns pacientes, que se caracteriza por tontura, parestesias e outros sintomas que surgem 1 ou 2 dias após a interrupção do fármaco e persistem por uma semana ou mais.

Os antidepressivos são, em sua maioria, agentes da categoria C de acordo com o sistema de classificação de teratógenos da FDA. Existe uma associação da paroxetina com defeitos dos septos cardíacos no primeiro trimestre. Por conseguinte, a paroxetina é um agente de categoria D. Outras associações possíveis do ISRSs com complicações pós-natais, incluindo hipertensão pulmonar, não foram claramente estabelecidas.

B. Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos

Os IRSNs apresentam muitos dos efeitos colaterais serotoninérgicos associados aos ISRSs. Além disso, os IRSNs também podem ter efeitos noradrenérgicos, incluindo aumento da pressão arterial e da função cardíaca, bem como ativação do SNC, como insônia, ansiedade e agitação. Os efeitos hemodinâmicos dos IRSNs não tendem a ser problemáticos na maioria dos pacientes. Foi observada uma elevação da pressão arterial relacionada com a dose mais comumente com a venlafaxina de liberação imediata do que com outros IRSNs. De forma semelhante, existem mais relatos de cardiotoxicidade com a superdosagem de venlafaxina do que com outros IRSNs e ISRSs. A duloxetina raramente está associada à hepatoxicidade em pacientes com história de lesão hepática. Todos os IRSNs foram associados a uma síndrome de interrupção similar àquela observada com a interrupção dos ISRSs.

Os principais efeitos colaterais dos ADTs foram descritos anteriormente. Os efeitos anticolinérgicos são, talvez, os mais comuns. Esses efeitos resultam em boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, visão embaçada e confusão. São mais comuns com os ADTs de aminas terciárias, como a amitriptilina e a imipramina, do que com os ADTs de aminas secundárias, como a desipramina e a nortriptilina. A acentuada propriedade α-bloqueadora dos ADTs frequentemente resulta em hipotensão ortostática. O antagonismo H_1 exercido pelos ADTs está associado a ganho de peso e sedação. Os ADTs são agentes antiarrítmicos da classe 1A (ver Capítulo 14) e arritmogênicos em doses mais altas. É comum a ocorrência de efeitos sexuais, em particular com os ADTs altamente serotoninérgicos, como a clomipramina. Os ADTs estão associados a uma síndrome de interrupção proeminente, caracterizada por rebote colinérgico e sintomas gripais.

C. Moduladores dos receptores 5-HT

Os efeitos colaterais mais comuns associados aos antagonistas dos receptores 5-HT_2 consistem em sedação e distúrbios gastrintestinais. Os efeitos sedativos, particularmente com a trazodona, podem ser muito pronunciados. Por conseguinte, não surpreende que o tratamento da insônia seja, atualmente, a principal aplicação da trazodona. Os efeitos gastrintestinais parecem estar relacionados com a dose e são menos pronunciados do que aqueles observados com o uso de IRSNs ou de ISRSs. Os efeitos sexuais não são comuns no tratamento com nefazodona ou trazodona em consequência dos efeitos serotoninérgicos relativamente seletivos desses fármacos no receptor 5-HT_2, e não no SERT. Todavia, a trazodona foi raramente associada à indução de priapismo. Tanto a nefazodona como a trazodona são agentes α-bloqueadores, que podem produzir hipotensão ortostática relacionada com a dose em alguns pacientes. A nefazodona tem sido associada à hepatoxicidade, inclusive raros casos fatais e de insuficiência hepática fulminante, exigindo transplante. A taxa de hepatoxicidade grave com o uso de nefazodona foi estimada em 1 em 250.000 a 1 em 300.000 pacientes-ano tratados com nefazodona.

À semelhança dos ISRSs, os efeitos colaterais mais comuns da vortioxetina são serotoninérgicos e consistem em efeitos gastrintestinais dependentes da dose, particularmente náuseas, bem como disfunção sexual. A vortioxetina em doses mais altas tende a aumentar a taxa de efeitos colaterais GI e sexuais. Os riscos teratogênicos da vortioxetina não são conhecidos; todavia, à semelhança da maioria dos outros antidepressivos, é considerada como agente de categoria C.

D. Tetracíclicos e unicíclicos

A amoxapina está algumas vezes associada a uma síndrome parkinsoniana em virtude de sua ação bloqueadora D_2. A mirtazapina possui efeito sedativo significativo. A maprotilina exibe uma afinidade moderadamente alta com o NET e pode causar efeitos adversos semelhantes aos do ADTs e, às vezes, crises convulsivas. A bupropiona está associada ocasionalmente a agitação, insônia e anorexia. A vilazodona pode apresentar taxas ligeiramente mais altas de desconforto gastrintestinal, incluindo diarreia e náuseas, em comparação com os ISRSs.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os efeitos colaterais mais comuns dos IMAOs que levam à interrupção desses fármacos consistem em hipotensão ortostática e ganho de peso. Além disso, os IMAOs não seletivos irreversíveis estão associados às maiores taxas de efeitos sexuais entre todos os antidepressivos. A anorgasmia é bastante comum com o uso de doses terapêuticas de alguns IMAOs. As propriedades semelhantes às anfetaminas de alguns IMAOs contribuem para ativação, insônia e inquietação observadas em alguns pacientes. A fenelzina tende a ser mais sedativa do que a selegilina ou a tranilcipromina. Doses mais altas de IMAOs estão algumas vezes associadas a confusão. Tendo em vista a sua capacidade de bloquear o metabolismo da tiramina e de aminas semelhantes ingeridas, os IMAOs podem causar interações perigosas com certos alimentos e fármacos serotoninérgicos (ver "Interações"). Por fim, os IMAOs têm sido associados a uma síndrome de interrupção súbita, manifestada por apresentação semelhante a delírio, com psicose, excitação e confusão.

Superdosagem

As tentativas de suicídio constituem uma consequência comum e lamentável da depressão maior. O risco de suicídio em pacientes previamente hospitalizados com TDM pode alcançar 15%.

booksmedicos.org

A superdosagem constitui o método mais comum empregado nas tentativas de suicídio, e os antidepressivos, em particular os ADTs, com frequência estão envolvidos. A superdosagem pode induzir arritmias letais, inclusive taquicardia ventricular e fibrilação. Além disso, alterações da pressão arterial e efeitos anticolinérgicos, como alteração do estado mental e crises convulsivas, são algumas vezes observados nas superdosagens de ADT. Uma dose de 1.500 mg de imipramina ou de amitriptilina (menos de 7 dias de suprimento de doses antidepressivas) é suficiente para ser letal em muitos pacientes. Crianças de até 2 anos que tomam 100 mg provavelmente irão apresentar evidências de toxicidade. Em geral, o tratamento consiste em monitoração cardíaca, suporte das vias respiratórias e lavagem gástrica. Com frequência, administra-se bicarbonato de sódio para deslocar o ADT dos canais de sódio cardíacos.

Uma superdosagem de IMAO pode produzir uma variedade de efeitos, inclusive instabilidade autônoma, sintomas hiperadrenérgicos, sintomas psicóticos, confusão, delírio, febre e convulsões. O tratamento das superdosagens de IMAO costuma envolver monitoração cardíaca, suporte dos sinais vitais e lavagem.

Quando comparados com os ADTs e IMAOs, os outros antidepressivos geralmente são mais seguros quanto à superdosagem. Os casos fatais com superdosagem de ISRS são extremamente incomuns. De forma semelhante, os IRSNs tendem a ser muito mais seguros do que os ADTs. Entretanto, a venlafaxina tem sido associada a alguma cardiotoxicidade na superdosagem e parece ser menos segura do que os ISRSs. A bupropiona está associada a convulsões em superdosagem, e a mirtazapina, à sedação, à desorientação e à taquicardia. Com os agentes mais recentes, as superdosagens fatais frequentemente envolvem a combinação do antidepressivo com outros fármacos, inclusive com álcool. O tratamento da superdosagem com os antidepressivos mais recentes consiste em esvaziamento do conteúdo gástrico e suporte dos sinais vitais como intervenção inicial.

Interações medicamentosas

Os antidepressivos são comumente prescritos com outros agentes psicotrópicos e não psicotrópicos. Existe o potencial de interações medicamentosas com todos os antidepressivos, porém as mais graves envolvem os IMAOs e, em menor grau, os ADTs.

A. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

As interações mais comuns com os ISRSs são farmacocinéticas. Por exemplo, a paroxetina e a fluoxetina são potentes inibidores da CYP2D6 (Tabela 30-4). Por conseguinte, a sua administração com substratos de 2D6, como os ADTs, pode resultar em elevações pronunciadas e, algumas vezes, imprevisíveis da concentração dos antidepressivos tricíclicos. O resultado pode consistir em toxicidade do ADT. De forma semelhante, a fluvoxamina, um inibidor da CYP3A4, pode causar elevação dos níveis de substratos dessa enzima administrados concomitantemente, como diltiazem, e induzir bradicardia ou hipotensão. Outros ISRSs, como o citalopram e o escitalopram, são relativamente desprovidos de interações farmacocinéticas. As interações mais graves dos ISRSs consistem em interações farmacodinâmicas com os IMAOs, produzindo uma síndrome serotoninérgica (ver adiante).

B. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos

Os IRSNs têm relativamente menos interações com a CYP450 do que os ISRSs. A venlafaxina é um substrato, mas não um inibidor da CYP2D6 ou de outras isoenzimas, enquanto a desvenlafaxina é um substrato menor da CY3A4. A duloxetina é um inibidor moderado da CYP2D6 e, portanto, pode elevar os ADTs e os níveis de outros substratos da CYP2D6. Como a milnaciprana não é um substrato nem um indutor potente das isoenzimas CYP450, e tendo em vista que ela não se liga fortemente às proteínas e é excretada, em grande parte, de modo inalterado na urina, é pouco provável que tenha interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas. Por outro lado, foi relatado que a levomilnaciprana é um substrato da CYP3A4, devendo a dose do fármaco ser reduzida quando associado a inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol. A exemplo de todos os antidepressivos serotoninérgicos, os IRSNs estão contraindicados em associação com IMAOs.

Podem ocorrer níveis elevados de ADT quando esses fármacos são associados a inibidores da CYP2D6 ou devido a fatores constitucionais. Nos Estados Unidos, cerca de 7% da população branca exibe um polimorfismo de CYP2D6 associado a um metabolismo lento dos ADTs e de outros substratos de 2D6. A associação de um inibidor conhecido da CYP2D6 com

TABELA 30-4 Algumas interações antidepressivos-CYP450

Enzima	Substratos	Inibidores	Indutores
1A2	Antidepressivos tricíclicos de aminas terciárias (ADTs), duloxetina, teofilina, fenacetina, ADTs (desmetilação), clozapina, diazepam, cafeína	Fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, ramelteona	Tabaco, omeprazol
2C19	ADTs, citalopram (parcialmente), varfarina, tolbutamida, fenitoína, diazepam	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, imipramina, cetoconazol, omeprazol	Rifampicina
2D6	ADTs, benzatropina, perfenazina, clozapina, haloperidol, codeína/oxicodona, risperidona, antiarrítmicos da classe I, β-bloqueadores, trazodona, paroxetina, maprotilina, amoxapina, duloxetina, mirtazapina (parcialmente), venlafaxina, bupropiona	Fluoxetina, paroxetina, duloxetina, hidroxibupropiona, metadona, cimetidina, haloperidol, quinidina, ritonavir	Fenobarbital, rifampicina
3A4	Citalopram, escitalopram, ADTs, glicocorticoides, androgênios/estrogênios, carbamazepina, eritromicina, bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, levomilnaciprana, inibidores da protease, sildenafila, alprazolam, triazolam, vincristina/vimblastina, tamoxifeno, zolpidem	Fluvoxamina, nefazodona, sertralina, fluoxetina, cimetidina, fluconazol, eritromicina, inibidores da protease, cetoconazol, verapamil	Barbitúricos, glicocorticoides, rifampicina, modafinila, carbamazepina

booksmedicos.org

um ADT em um paciente que é metabolizador lento pode resultar em efeitos acentuadamente aumentados. Essa interação foi implicada, ainda que raramente, em casos de toxicidade dos ADTs. Pode haver também efeitos anticolinérgicos ou anti-histamínicos aditivos quando os ADTs são associados a outros agentes que compartilham essas propriedades, como a benzatropina ou a difenidramina. De forma semelhante, os fármacos anti-hipertensivos podem exacerbar a hipotensão ortostática induzida pelos ADTs.

C. Moduladores dos receptores 5-HT

A nefazodona é um inibidor da isoenzima CYP3A4, de modo que ela tem a capacidade de elevar os níveis e, portanto, de exacerbar os efeitos colaterais de muitos fármacos dependentes de 3A4. Por exemplo, os níveis de triazolam são aumentados pela administração concomitante de nefazodona, razão pela qual se recomenda uma redução de 75% na dose de triazolam. De forma semelhante, a administração de nefazodona com sinvastatina tem sido associada a um aumento de 20 vezes nos níveis plasmáticos de sinvastatina.

A trazodona é um substrato, mas não um potente inibidor da CYP3A4. Em consequência, a associação da trazodona a inibidores potentes da CYP3A4, como o ritonavir ou o cetoconazol, pode resultar em elevações substanciais dos níveis de trazodona.

A vortioxetina é um substrato da CYP2D6 e 2B6, e recomenda-se que a dose seja reduzida à metade quando o fármaco é coadministrado com fluoxetina ou bupropiona. Os indutores das isoenzimas CYP, como o rifampicina, a carbamazepina e a fenitoína, irão reduzir os níveis séricos de vortioxetina, podendo exigir um aumento da dose de vortioxetina

D. Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

A bupropiona é metabolizada principalmente pela CYP2B6, e seu metabolismo pode ser alterado por fármacos como a ciclofosfamida, que é um substrato da 2B6. O principal metabólito da bupropiona, a hidroxibupropiona, é um inibidor moderado da CYP2D6 e, portanto, pode causar elevação dos níveis de desipramina. Deve-se evitar a administração de bupropiona em pacientes que usam IMAOs.

A mirtazapina é um substrato de várias enzimas CYP450, inclusive 2D6, 3A4 e 1A2. Por conseguinte, os fármacos que inibem essas isoenzimas podem causar elevação dos níveis de mirtazapina. Todavia, a mirtazapina não é um inibidor dessas enzimas. Os efeitos sedativos da mirtazapina podem ser aditivos com os dos depressores do SNC, como o álcool e os benzodiazepínicos.

A amoxapina e a maprotilina compartilham a maioria das interações medicamentosas observadas no grupo dos ADTs. Ambas são substratos da CYP2D6 e devem ser usadas com cautela em associação a inibidores, como a fluoxetina. A amoxapina e a maprotilina também possuem propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas, que podem ser aditivas com fármacos que compartilham um perfil semelhante.

Como a vilazodona é principalmente um substrato da CYP3A4, os inibidores potentes da CYP3A4, como o cetoconazol, podem aumentar em 50% ou mais a concentração sérica de vilazodona. Por outro lado, a vilazodona não é um inibidor potente nem um forte indutor de qualquer isoenzima CYP. Pode ser um leve indutor da CYP2C19.

E. Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAOs estão associados a duas classes de interações medicamentosas graves. A primeira delas consiste na interação farmacodinâmica dos IMAOs com agentes serotoninérgicos, incluindo ISRSs, IRSNs e a maioria dos ADTs, juntamente com alguns analgésicos, como a petidina. Essas associações de IMAOs a um agente serotoninérgico pode resultar em uma **síndrome serotoninérgica** (ver Capítulo 16) potencialmente fatal. Acredita-se que a síndrome serotoninérgica seja causada pela hiperestimulação dos receptores de 5-HT nos núcleos cinzentos centrais e no bulbo. Os sintomas variam de leves a letais e consistem em uma tríade de efeitos cognitivos (delírio, coma), autônomos (hipertensão, taquicardia, diaforese) e somáticos (mioclonia, hiper-reflexia, tremores). Os antidepressivos serotoninérgicos devem ser interrompidos, em sua maioria, pelo menos 2 semanas antes do início de um IMAO. A fluoxetina, em virtude de sua meia-vida longa, deve ser suspensa 4 a 5 semanas antes do início de um IMAO. Por outro lado, é preciso interromper o IMAO pelo menos 2 semanas antes de se iniciar a administração de um agente serotoninérgico.

A segunda interação grave ocorre quando um IMAO é associado a tiramina na dieta ou a substratos simpatomiméticos de MAO. O IMAO impede a degradação da tiramina no intestino, resultando em níveis séricos elevados que intensificam os efeitos noradrenérgicos periféricos, incluindo elevação dramática da pressão arterial. Os pacientes que usam IMAO e ingerem grandes quantidades de tiramina na dieta podem apresentar hipertensão maligna e sofrer acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio. Por conseguinte, os pacientes que usam IMAO precisam consumir uma dieta com baixo conteúdo de tiramina e evitar alimentos como queijos envelhecidos, cerveja de máquinas, produtos de soja e salsichas secas, que contêm grandes quantidades de tiramina (ver Capítulo 9). Simpatomiméticos semelhantes também podem causar hipertensão significativa quando associados a IMAOs. Por conseguinte, as preparações de venda livre para resfriados que contêm pseudoefedrina e fenilpropanolamina estão contraindicadas para pacientes usuários de IMAOs.

booksmedicos.org

RESUMO Antidepressivos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)				
• Fluoxetina • Citalopram • Escitalopram • Paroxetina • Sertralina	Bloqueio altamente seletivo do SERT • pouco efeito sobre o NET	Aumento agudo da atividade sináptica serotoninérgica • alterações mais lentas em várias vias de sinalização e atividade neurotrófica	Depressão maior, transtornos de ansiedade • transtorno de pânico • TOC • TEPT • sintomas vasomotores perimenopausa • transtorno de alimentação (bulimia)	Meia-vida de 15-75 h • atividade oral • *Toxicidade:* bem tolerados, porém causam disfunção sexual • risco de síndrome serotoninérgica com IMAOs • *Interações:* alguma inibição das CYP (fluoxetina, 2D6, 3A4; fluvoxamina, 1A2; paroxetina, 2D6)
• *Fluvoxamina: semelhante aos anteriores, porém aprovada apenas para o comportamento obsessivo-compulsivo*				
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA (IRSNs)				
• Duloxetina • Venlafaxina • Levomilnaciprana	Bloqueio moderadamente seletivo do NET e do SERT	Aumento agudo da atividade simpática serotoninérgica e adrenérgica	Depressão maior, distúrbios com dor crônica • fibromialgia, sintomas perimenopausa	*Toxicidade:* anticolinérgico, sedação, hipertensão (venlafaxina) • *Interações:* alguma inibição da CYP2D6 (duloxetina, desvenlafaxina) • interações da CYP3A4 com a levomilnaciprana
• *Desvenlafaxina: o metabólito desmetil da venlafaxina, cujo metabolismo ocorre pela fase II, em lugar da fase I CYP*				
• *Milnaciprana: aprovada apenas para fibromialgia nos Estados Unidos; significativamente mais seletiva para o NET do que para o SERT; pouco efeito sobre o DAT*				
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTs)				
• Imipramina • Muitos outros	Bloqueio misto e variável do NET e do SERT	Semelhantes aos IRSNs, mais bloqueio significativo do sistema nervoso autônomo e dos receptores de histamina	Depressão maior que não responde a outros fármacos • transtorno de dor crônica • incontinência • TOC (clomipramina)	Meia-vida longa • substratos da CYP • metabólitos ativos • *Toxicidade:* anticolinérgicos, efeitos α-bloqueadores, sedação, ganho de peso, arritmias e crises convulsivas em superdosagem • *Interações:* indutores e inibidores da CYP
MODULADORES DOS RECEPTORES 5-HT				
• Nefazodona • Trazodona	Inibição do receptor 5-HT_{2A} • a nefazodona também bloqueia fracamente o SERT	A trazodona forma um metabólito (m-cpp) que bloqueia os receptores 5-$HT_{2A,2C}$	Depressão maior • sedação e hipnose (trazodona)	Meia-vida relativamente curta • metabólitos ativos • *Toxicidade:* bloqueio modesto dos receptores α e H_1 (trazodona) • *Interações:* a nefazodona inibe a CYP3A4
• Vortioxetina	Antagonista nos receptores 5-HT_3, 5-HT_7, 5-HT_{1D}; agonista parcial no receptor 5-HT_{1B}, agonista no receptor 5-HT_{1A}; inibe o SERT	Modulação complexa dos sistemas serotoninérgicos	Depressão maior	Extensamente metabolizada pela CYP2D6 e por conjugação com ácido glicurônico • *Toxicidade:* distúrbios GI, disfunção sexual • *Interações:* aditiva com agentes serotoninérgicos
TETRACÍCLICOS, UNICÍCLICOS				
• Bupropiona • Amoxapina • Maprotilina • Mirtazapina	Aumento da atividade da norepinefrina e dopamina (bupropiona) • Inibição do NET > SERT (amoxapina, maprotilina) • liberação aumentada de norepinefrina, 5-HT (mirtazapina)	Liberação pré-sináptica de catecolaminas, porém sem efeito sobre a 5-TH (bupropiona) • a amoxapina e a maprotilina assemelham-se aos ADTs	Depressão maior • abandono do tabagismo (bupropiona) • sedação (mirtazapina) • a amoxapina e a maprotilina são usadas raramente	Metabolismo extenso no fígado • *Toxicidade:* baixa o limiar convulsivo (amoxapina, bupropiona); sedação e ganho de peso (mirtazepina) • *Interações:* inibidor da CYP2D6 (bupropiona)
INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAOs)				
• Fenelzina • Tranilcipromina • Selegilina	Bloqueio da MAO-A e da MAO-B (fenelzina, não seletiva) • inibição seletiva irreversível da MAO-B (selegilina em baixa dose)	A formulação transdérmica da selegilina produz níveis que inibem a MAO-A	Depressão maior que não responde a outros fármacos • doença de Parkinson (selegilina)	Eliminação muito lenta • *Toxicidade:* hipotensão, insônia • *Interações:* crise hipertensiva com tiramina, outros simpatomiméticos indiretos • síndrome serotoninérgica com outros agentes serotoninérgicos, petidina

SERT, transportador de serotonina; NET, transportador de norepinefrina; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; TEPT, transtorno por estresse pós-traumático; DAT, transportador de dopamina.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONIA
Citalopram
Escitalopram
Fluoxetina
Fluvoxamina*
Paroxetina
Sertralina
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA
Desvenlafaxina
Duloxetina
Levomilnaciprana
Milnaciprana**
Venlafaxina
MODULADORES DOS RECEPTORES 5-HT
Nefazodona
Trazodona
Vortioxetina
TRICÍCLICOS
Amitriptilina
Amoxapina
Clomipramina*
Desipramina
Doxepina
Imipramina
Nortriptilina
Protriptilina
Trimipramina
AGENTES TETRACÍCLICOS E UNICÍCLICOS
Amoxipina
Bupropiona
Maprotilina
Mirtazapina
Vilazodona
INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE
Fenelzina
Isocarboxazida
Selegilina
Tranilcipromina

*Indicada na bula apenas para o transtorno obsessivo-compulsivo.

**Indicada na bula apenas para a fibromialgia.

REFERÊNCIAS

Aan Het Rot M et al: Ketamine for depression: Where do we go from here? Biol Psychiatry 2012;72:537.

Alam MY et al: Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. Int Clin Psychopharmacol 2014;29:39.

Alessandro S, Kato M: The serotonin transporter gene and effectiveness of SSRIs. Expert Rev Neurother 2008;8(1):111.

Bab I, Yirmiya R: Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2010;8:185.

Barrera AZ, Torres LD, Munoz RF: Prevention of depression: The state of the science at the beginning of the 21st century. Int Rev Psychiatry 2007;19:655.

Bellingham GA, Peng PW: Duloxetine: A review of its pharmacology and use in chronic pain management. Reg Anesth Pain Med 2010;35:294.

Belmaker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:55.

Bockting CL et al: Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. Psychother Psychosom 2008;77:17.

Bonisch H, Bruss M: The norepinephrine transporter in physiology and disease. Handb Exp Pharmacol 2006;175:485.

Castren E, Voikar V, Rantamaki T: Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol 2007;7:18.

Chaki S et al: mGlu2/3 and mGlu5 receptors: Potential targets for novel antidepressants. Neuropharmacology 2013;66:40.

Chappell AS et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain Pract 2011;11:33.

Chen G et al: Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. Clin Drug Investig 2013;33:727.

Cipriani A et al: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004185.

Cipriani A et al: Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: An evidence-based approach to inform clinical practice. Can J Psychiatry 2007;52:553.

Citrome L: Vortioxetine for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 2014;68:60.

de Beaurepaire R: Questions raised by the cytokine hypothesis of depression. Brain Behav Immun 2002;16:610.

Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL: Escitalopram: A review of its use in the management of anxiety disorders. CNS Drugs 2006;20:763.

Dhillon S, Yang LP, Curran MP: Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs 2008;68:653.

Duman RS, Monteggia LM: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry 2006;59:1116.

Dvir Y, Smallwood P: Serotonin syndrome: A complex but easily avoidable condition. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:284.

Fontenelle LF et al: An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. Expert Opin Pharmacother 2007;8:563.

Geisser ME et al: A pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of milnacipran monotherapy in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract 2011;11:120.

Gether U et al: Neurotransmitter transporters: Molecular function of important drug targets. Trends Pharmacol Sci 2006;27:375.

Gillespie CF, Nemeroff CB: Hypercortisolemia and depression. Psychosom Med 2005;67(Suppl 1):S26.

Gillman PK: A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biol Psychiatry 2006;59:1046.

Gillman PK: Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol 2007;151:737.

Giner L et al: Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for suicidality in adolescents: An update. Int J Adolesc Med Health 2005;17:211.

Guay DR: Vilazodone hydrochloride, a combined SSRI and 5-HT1A receptor agonist for major depressive disorder. Consult Pharm 2012;27:857.

Gutman DA, Owens MJ: Serotonin and norepinephrine transporter binding profile of SSRIs. Essent Psychopharmacol 2006;7:35.

Hirschfeld RM: Antidepressants in long-term therapy: A review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;403:35.

Hirschfeld RM: History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 6):4.

Holma KM et al: Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. J Clin Psychiatry 2008;69:196.

Jann MW, Slade JH: Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. Pharmacotherapy 2007;27:1571.

Kalia M: Neurobiological basis of depression: An update. Metabolism 2005;54(5 Suppl 1):24.

Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB: Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. Pharmacol Ther 2008;117:30.

booksmedicos.org

Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: The path to ketamine and beyond. Biol Psychiatry 2013;73:1133.
Laughren TP et al: Vilazodone: Clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant. J Clin Psychiatry 2011; 72:1166.
Lesch KP, Gutknecht L: Pharmacogenetics of the serotonin transporter. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29:1062.
Mago R et al: Safety and tolerability of levomilnacipran ER in major depressive disorder: Results from an open-label, 48-week extension study. Clin Drug Investig 2013;33:761.
Maletic V et al: Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. Int J Clin Pract 2007;61:2030.
Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular neurobiology of depression. Nat Med 2001;7:541.
Mathews DC, Zarate CA Jr. Current status of ketamine and related compounds for depression. J Clin Psychiatry 2013;74:516.
McCleane G: Antidepressants as analgesics. CNS Drugs 2008;22:139.
McEwen BS: Glucocorticoids, depression, and mood disorders: Structural remodeling in the brain. Metabolism 2005;54(5 Suppl 1):20.
Moller HJ: Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: A systematic review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006;256:329.
Montgomery SA, et al: Efficacy and safety of levomilnacipran sustained release in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. J Clin Psychiatry. 2013;74:363.
Nestler EJ et al: Neurobiology of depression. Neuron 2002;34:13.
Pace TW, Hu F, Miller AH: Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. Brain Behav Immun 2007;21:9.
Pilc A, Wieronska JM, Skolnick P: Glutamate-based antidepressants: Preclinical psychopharmacology. Biol Psychiatry 2013;73:1125.
Sakinofsky I: Treating suicidality in depressive illness. Part 2: Does treatment cure or cause suicidality? Can J Psychiatry 2007;52(6 Suppl 1):85S.
Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C: *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 6th ed. American Psychiatric Publishing, 2007.
Shapiro JR et al: Bulimia nervosa treatment: A systematic review of randomized controlled trials. Int J Eat Disord 2007;40:321.
Soomro GM et al: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001765.
Stein MB, Stein DJ: Social anxiety disorder. Lancet 2008;371(9618):1115.
Stone EA, Lin Y, Quartermain D: A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:508.
Tuccori M et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of major and cardiovascular malformations: An update. Postgrad Med 2010;122:49.
Warden D et al: The STAR*D Project results: A comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep 2007;9:449.
Wheeler BW et al: The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: Ecological study. Br Med J 2008;336(7643):542.
Wilson KL et al: Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Perinatol 2011;28:19.
Yu S, Holsboer F, Almeida OF: Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;108:300.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A fluoxetina, o protótipo dos ISRSs, apresenta diversas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A fluoxetina é um inibidor da CYP450 2D6 e, portanto, pode inibir o metabolismo dos substratos da 2D6, como o propranolol e outros β-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, tramadol, opioides, como a metadona, codeína e oxicodona, antipsicóticos, como o haloperidol e a tioridazina, e muitos outros fármacos. Essa inibição do metabolismo pode resultar em níveis plasmáticos mais altos do fármaco administrado concomitantemente, levando a um aumento das reações adversas associadas ao fármaco.

Como potente inibidor do transportador de serotonina, a fluoxetina está associada a diversas interações farmacodinâmicas envolvendo a neurotransmissão serotoninérgica. A combinação de tramadol com fluoxetina tem sido associada, em certas ocasiões, a uma síndrome serotoninérgica, caracterizada por diaforese, instabilidade autônoma, mioclonia, convulsões e coma. A associação da fluoxetina com um IMAO está contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica fatal. Além disso, a petidina está especificamente contraindicada em associação com IMAO.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 31

Agonistas e antagonistas opioides*

Mark A. Schumacher, PhD, MD, Allan I. Basbaum, PhD, e Ramana K. Naidu, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 60 anos com história de doença pulmonar obstrutiva crônica moderada chega ao serviço de emergência com fratura de quadril sofrida em um acidente automobilístico. O paciente queixa-se de dor intensa. Qual é o tratamento imediato mais apropriado para essa dor? Existe a necessidade de qualquer precaução especial?

A morfina, o protótipo dos agonistas opioides, é conhecida, há muito tempo, por sua capacidade de aliviar a dor intensa com eficácia notável. A papoula constitui a fonte do ópio a partir do qual Sertürner, em 1803, isolou a morfina, o alcaloide puro, que recebeu esse nome em homenagem a Morfeu, o deus grego dos sonhos. A morfina continua sendo o padrão a partir do qual todos os fármacos com acentuada ação analgésica são comparados. Esses fármacos, coletivamente conhecidos como analgésicos opioides, incluem não apenas os derivados alcaloides naturais e semissintéticos do ópio, mas também substitutos sintéticos, outros agentes semelhantes aos opioides, cujas ações são bloqueadas pelo antagonista não seletivo naloxona, além de vários peptídeos endógenos, que interagem com os diferentes subtipos de receptores opioides.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS OPIOIDES

Fonte

O ópio, a fonte da morfina, é obtido da papoula, *Papaver somnifernum* e *P. album*. Após a incisão, a casca da semente da papoula exsuda uma substância branca, a qual se transforma em uma goma marrom, que é o ópio em sua forma bruta. O ópio contém inúmeros alcaloides, dos quais o principal é a morfina, presente em uma concentração de cerca de 10%. A codeína é sintetizada comercialmente a partir da morfina.

Classificação e química

O termo **opioide** descreve todos os compostos que atuam nos receptores de opioides. O termo **opiáceo** descreve especificamente os alcaloides de ocorrência natural: a morfina, a codeína, a tebaína e a papaverina. Por outro lado, o termo **narcótico** foi originalmente usado para descrever medicamentos que induzem o sono; todavia, nos Estados Unidos, passou a ser usado como termo jurídico.

Os opioides incluem agonistas integrais, agonistas parciais e antagonistas – constituindo medidas de atividade intrínseca ou eficácia. A morfina é um agonista integral no **receptor de opioides μ (mu)**, o principal receptor de opioides analgésicos (Tabela 31-1). Os opioides também diferem na sua afinidade de ligação aos receptores. Por exemplo, a morfina exibe maior afinidade de ligação no receptor de opioides μ do que a codeína. Outros subtipos de receptores de opioides incluem os receptores **δ (delta)** e **κ (capa).** A simples substituição de um grupo alil no nitrogênio do *agonista* integral, a morfina, com a adição de um único grupo hidroxila resulta em naloxona, um forte *antagonista* dos receptores μ. As estruturas de alguns desses compostos são apresentadas posteriormente, neste capítulo. Alguns opioides, como, por exemplo, a nalbufina, um **agonista-antagonista misto**, têm a capacidade de produzir um efeito agonista (ou agonista parcial) sobre um subtipo de receptor opioide, e um efeito antagonista em outro receptor. As propriedades de ativação dos receptores e as afinidades dos analgésicos opioides podem ser manipuladas por química farmacêutica; além disso, certos analgésicos opioides são modificados no fígado, resultando em compostos com maior ação analgésica. Quimicamente, os opioides derivados do ópio derivam do fenantreno e incluem quatro ou mais anéis fundidos, ao passo que a maioria dos opioides sintéticos consiste em moléculas mais simples.

*Em memória de Walter (Skip) Way, MD.

booksmedicos.org

TABELA 31-1 Subtipos de receptores de opioides, suas funções e afinidades com peptídeos endógenos

Subtipo de receptor	Funções	Afinidade com peptídeos opioides endógenos
μ (mu)	Analgesia supraespinal e espinal; sedação; inibição da respiração; redução do trânsito gastrintestinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas
δ (delta)	Analgesia supraespinal e espinal; modulação da liberação de hormônios e neurotransmissores	Encefalinas > endorfinas e dinorfinas
κ (capa)	Analgesia supraespinal e espinal; efeitos psicotomiméticos; redução do trânsito gastrintestinal	Dinorfinas > > endorfinas e encefalinas

Peptídeos opioides endógenos

Os alcaloides opioides (p. ex., morfina) produzem analgesia por meio de suas ações em receptores do sistema nervoso central (SNC), que também respondem a certos peptídeos endógenos com propriedades farmacológicas semelhantes às dos opioides. O termo geral atualmente empregado para se referir a essas substâncias endógenas é **peptídeos opioides endógenos**.

Foram descritas três famílias de peptídeos opioides endógenos: as **endorfinas**, os pentapeptídeos **encefalinas** (metionina-encefalina [**met-encefalina**] e leucina-encefalina [**leu-encefalina**]) e as **dinorfinas.** Essas três famílias de peptídeos opioides endógenos apresentam afinidades superpostas pelos receptores de opioides (Tabela 31-1).

Os peptídeos opioides endógenos derivam de três proteínas precursoras: a pré-promelanocortina (POMC), a pré-proencefalina (proencefalina A) e a pré-prodinorfina (proencefalina B). A POMC contém a sequência da met-encefalina, β-endorfina e vários peptídeos não opioides, inclusive o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a β-lipotrofina e o hormônio melanócito-estimulante. A pré-proencefalina contém seis cópias de met-encefalina e uma cópia de leu-encefalina. A leu e a met-encefalina exibem uma afinidade ligeiramente maior com o receptor opioide δ do que com o receptor opioide μ (Tabela 31-1). A pré-prodinorfina produz vários peptídeos opioides ativos, que contêm a sequência da leu-encefalina. Esses peptídeos incluem a **dinorfina A**, a **dinorfina B** e as **neoendorfinas** α e β. Estímulos dolorosos podem induzir a liberação de peptídeos opioides endógenos sob o estresse associado à dor ou antecipação da dor, diminuindo a percepção de dor.

Em contraste com a função analgésica da leu e met-encefalina, a ação analgésica da dinorfina A – por sua ligação aos receptores opioides κ – permanece controvertida. A dinorfina A também é encontrada no corno dorsal da medula espinal. Ocorrem níveis elevados de dinorfina no corno dorsal após lesão tecidual e inflamação. Foi proposto que esses níveis elevados de dinorfina *aumentam* a dor e induzem um estado de *sensibilização* e hiperalgesia de longa duração. A ação pronociceptiva da dinorfina na medula espinal parece ser independente do sistema de receptores opioides. Esse efeito pró-nociceptivo pode envolver uma ação por meio da ligação da dinorfina A ao complexo do receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e, possivelmente, a um novo sistema de receptor-ligante homólogo aos peptídeos opioides.

O principal receptor desse novo sistema é o **subtipo 1 da orfanina semelhante ao receptor opioide (ORL1)**. Seu ligante endógeno foi denominado **nociceptina** por um grupo de pesquisadores e **orfanina FQ** por outro grupo. Esse sistema de ligante-receptor é atualmente conhecido como sistema *N/OFQ*. A nociceptina assemelha-se, em sua estrutura, à dinorfina, exceto pela ausência de uma tirosina N-terminal; atua apenas no receptor ORL1, atualmente conhecido como **NOP**. O sistema N/OFQ é amplamente expresso no SNC e na periferia, refletindo a sua biologia e farmacologia igualmente diversas. Como resultado de experimentos que usaram ligantes altamente seletivos do receptor NOP, o sistema N/OFQ foi implicado tanto na atividade pró e antinociceptiva como na modulação dos processos de gratificação de drogas, aprendizagem, humor, ansiedade e tosse, bem como no parkinsonismo.

Farmacocinética

As propriedades dos opioides clinicamente importantes estão resumidas na Tabela 31-2.

A. Absorção

Os analgésicos opioides são, em sua maioria, bem absorvidos quando administrados por via subcutânea, intramuscular e oral. Entretanto, devido ao efeito de primeira passagem, pode ser necessário que a dose oral do opioide (p. ex., morfina) seja muito mais alta do que a dose parenteral para produzir o efeito terapêutico. Existe uma considerável variabilidade de um paciente para outro no metabolismo de primeira passagem dos opioides, tornando difícil a previsão da dose oral efetiva. Certos analgésicos, como a codeína e a oxicodona, são efetivos por via oral, em virtude de seu reduzido metabolismo de primeira passagem. Ao evitar o metabolismo de primeira passagem, a insuflação nasal de certos opioides pode resultar na rápida obtenção de níveis sanguíneos terapêuticos. Outras vias de administração dos opioides incluem a mucosa oral com o uso de pastilhas (*lozenges**) e a aplicação de adesivos transdérmicos. Estes últimos possibilitam a liberação de analgésicos potentes durante vários dias.

B. Distribuição

A captação de opioides por diversos órgãos e tecidos constitui uma função de fatores tanto fisiológicos quanto químicos. Embora todos os opioides se liguem às proteínas plasmáticas com afinidade variável, os fármacos abandonam rapidamente o compartimento sanguíneo e localizam-se em concentrações mais altas em tecidos com rica perfusão, como o cérebro, os pulmões, o fígado, os rins e o baço. As concentrações dos fármacos no músculo esquelético podem ser bem menores; todavia, esse tecido atua como principal reservatório em virtude de seu maior volume. Embora o fluxo sanguíneo para o tecido adiposo seja bem menor do que aquele para os tecidos muito perfundidos, o acúmulo desses fármacos pode ser muito importante, em particular a administração frequente de grandes doses ou a infusão contínua de opioides altamente lipofílicos, metabolizados com lentidão, como a fentanila.

*N. de R.T. *Lozenges* são pequenos tabletes flavorizados feitos de açúcar ou xarope e, frequentemente, com medicamentos. Optou-se pelo termo pastilhas que é o que mais se aproxima de *lozenges*.

booksmedicos.org

TABELA 31-2 Analgésicos opioides comuns

Nome genérico	Efeitos nos receptores[1]			Dose aproximadamente equivalente (mg)	Razão de potência oral: parenteral	Duração da analgesia (horas)	Eficácia máxima
	μ	δ	κ				
Morfina[2]	+++		+	10	Baixa	4-5	Alta
Hidromorfona	+++			1,5	Baixa	4-5	Alta
Oximorfona	+++			1,5	Baixa	3-4	Alta
Metadona	+++			10[3]	Alta	4-6	Alta
Petidina	+++			60-100	Média	2-4	Alta
Fentanila	+++			0,1	Baixa	1-1,5	Alta
Sufentanila	+++	+	+	0,02	Apenas parenteral	1-1,5	Alta
Alfentanila	+++			Titulada	Apenas parenteral	0,25-0,75	Alta
Remifentanila	+++			Titulada[4]	Apenas parenteral	0,05[5]	Alta
Levorfanol	+++			2-3	Alta	4-5	Alta
Codeína	±			30-60	Alta	3-4	Baixa
Hidrocodona[6]	±			5-10	Média	4-6	Moderada
Oxicodona[2,7]	++			4,5	Média	3-4	Moderada a alta
Pentazocina	±		+	30-50	Média	3-4	Moderada
Nalbufina	–		++	10	Apenas parenteral	3-6	Alta
Buprenorfina	±	–	–	0,3	Baixa	4-8	Alta
Butorfanol	±		+++	2	Apenas parenteral	3-4	Alta

[1]+++, ++, +, agonista forte; ±, agonista parcial ou fraco; –, antagonista.

[2]Disponível em formas de liberação retardada.

[3]Nenhum consenso – pode ter maior potência.

[4]Administrada na forma de infusão 0,025-0,2 mcg/kg/min.

[5]A duração depende de uma meia-vida de 3-4 minutos sensível ao contexto.

[6]Disponível em comprimidos contendo paracetamol.

[7]Disponível em comprimidos contendo paracetamol ou ácido acetilsalicílico.

C. Metabolismo

Os opioides são convertidos, em grande parte, em metabólitos polares (principalmente glicuronídeos), e facilmente excretados pelos rins. Por exemplo, a morfina, que contém grupos hidroxila livres, é primariamente conjugada a morfina-3-glicuronídeo (M3G), um composto com propriedades neuroexcitatórias. Os efeitos neuroexcitatórios da M3G não parecem ser mediados pelos receptores μ e devem ser ainda estudados. Em contraste, cerca de 10% da morfina é metabolizada a morfina-glicuronídeo (M6G), um metabólito ativo com potência analgésica 4 a 6 vezes maior do que a do composto original. Entretanto, esses metabólitos relativamente polares têm uma capacidade limitada de atravessar a barreira hematencefálica e, provavelmente, não contribuem de modo significativo para os efeitos habituais de uma única dose de morfina no SNC. Todavia, o acúmulo desses metabólitos pode produzir efeitos adversos inesperados em pacientes com insuficiência renal, quando são administradas doses excepcionalmente grandes de morfina ou quando são usadas altas doses por longos períodos de tempo. Isso pode resultar em excitação do SNC (convulsões induzidas pela M3G) ou em ação aumentada e prolongada dos opioides produzida pela M6G. A captação de M3G e, em menor grau, de M6G pelo SNC pode ser intensificada pela coadministração de probenecida ou de fármacos que inibem o transportador P-glicoproteína de fármacos.

1. Metabolismo hepático P450 – O metabolismo oxidativo hepático constitui a principal via de degradação dos opioides fenilpiperidínicos (fentanila, petidina [meperidina], alfentanila, sufentanila) deixando eventualmente apenas pequenas quantidades do composto original em sua forma inalterada para excreção. Entretanto, pode ocorrer acúmulo de um metabólito desmetilado da petidina, a norpetidina [normeperidina], em pacientes com diminuição da função renal e naqueles que recebem múltiplas doses elevadas do fármaco. A norpetidina em altas concentrações pode causar crises convulsivas. Não foi relatada a existência de nenhum metabólito ativo da fentanila. A isozima P450 CYP3A4 metaboliza a fentanila por *N*-desalquilação no fígado. A CYP3A4 também é encontrada na mucosa do intestino delgado e contribui para o metabolismo de primeira passagem da fentanila quando administrada por via oral.

A codeína, a oxicodona e a hidrocodona sofrem metabolismo hepático pela isozima P450 CYP2D6, resultando na produção de metabólitos de maior potência. Por exemplo, a codeína é desmetilada a morfina, que é então conjugada. A hidrocodona é metabolizada a hidromorfona e, à semelhança da morfina, a hidromorfona é conjugada, produzindo hidromorfona-3-glicuronídeo (H3G), que possui propriedades excitatórias no SNC. A hidromorfona é incapaz de formar um metabólito 6-glicuronídeo. De modo semelhante, a oxicodona é metabolizada a oximorfona, que é então conjugada a oximorfona-3-glicuronídeo (O3G).

booksmedicos.org

O polimorfismo genético da CYP2D6 foi documentado e associado à variação observada nas respostas analgésica e adversa observadas entre pacientes. Todavia, os metabólitos da oxicodona e da hidrocodona podem ter consequências menores; na atualidade, acredita-se que os compostos originais sejam diretamente responsáveis pela maioria das ações analgésicas. Entretanto, a oxicodona e seus metabólitos podem acumular-se em condições de insuficiência renal, e foram associados a uma ação e sedação prolongadas. No caso da codeína, a conversão em morfina pode ser de maior importância, visto que a codeína em si tem uma afinidade relativamente baixa com receptores de opioide. Em consequência, alguns pacientes (os denominados metabolizadores fracos) podem não obter nenhum efeito analgésico significativo. Por outro lado, houve relatos de casos de uma resposta exagerada à codeína, devido à conversão metabólica aumentada em morfina (i.e., metabolizadores ultrarrápidos; ver Capítulos 4, 5), resultando em depressão respiratória e morte. Por esse motivo, o uso rotineiro da codeína, particularmente no grupo etário pediátrico, está sendo eliminado atualmente nos Estados Unidos.

2. Metabolismo pelas esterases plasmáticas – Os ésteres (p. ex., heroína, remifentanila) sofrem hidrólise rápida por esterases teciduais e plasmáticas comuns. A heroína (diacetilmorfina) é hidrolisada a monoacetilmorfina e, por fim, a morfina, então conjugada com ácido glicurônico.

D. Excreção

Os metabólitos polares, inclusive conjugados de glicuronídeos dos analgésicos opioides, são excretados principalmente na urina. Pequenas quantidades do fármaco inalterado também são encontradas na urina. Além disso, são encontrados conjugados de glicuronídeo na bile, porém a circulação êntero-hepática representa apenas uma pequena parte do processo excretor desses metabólitos polares. Em pacientes com comprometimento renal, os efeitos dos metabólitos polares ativos devem ser considerados antes da administração de opioides potentes, como morfina ou hidromorfona – particularmente quando administrados em altas doses –, devido ao risco de sedação e depressão respiratória.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os agonistas opioides produzem analgesia por meio de sua ligação a receptores específicos acoplados à proteína G, que se localizam no cérebro e em regiões da medula espinal envolvidas na transmissão e na modulação da dor (Figura 31-1). Alguns efeitos são mediados por receptores opioides presentes nas terminações nervosas sensitivas periféricas.

1. Tipos de receptores – Conforme assinalado anteriormente, foram identificadas três classes principais de receptores de opioides (μ, δ e κ) em vários locais do sistema nervoso e em outros tecidos (Tabela 31-1). Cada um dos três principais receptores já foi clonado. Todos são membros da família de receptores acoplados à proteína G e apresentam homologias significativas na sequência de aminoácidos. Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores com base em critérios farmacológicos, incluindo μ_1, μ_2; δ_1, δ_2; e κ_1, κ_2 e κ_3. Entretanto, foram isolados genes que codificam apenas um subtipo de cada uma das famílias de receptores μ, δ e κ, os quais foram caracterizados. Uma explicação plausível é a de que os subtipos dos receptores μ surgem a partir de variantes de um gene comum por *splice* alternado. Essa ideia foi sustentada pela identificação de variantes de receptores por *splice* em camundongos e seres humanos, e um relato recente apontou para a associação seletiva de uma variante por *splice* de receptor opioide μ (MOR1D), com indução de prurido, em lugar de supressão da dor.

Tendo em vista que um opioide pode atuar com diferentes potências como agonista, agonista parcial ou antagonista em mais de uma classe ou subtipo de receptores, não surpreende que esses agentes exerçam efeitos farmacológicos diversos.

2. Ações celulares – Em nível molecular, os receptores de opioides formam uma família de proteínas que fisicamente se acoplam às proteínas G e, por meio dessa interação, afetam a regulação de canais iônicos, modulam o processamento intracelular do Ca^{2+} e alteram a fosforilação das proteínas (ver Capítulo 2). Os opioides exercem duas ações diretas bem estabelecidas acopladas à proteína $G_{i/0}$: (1) fecham os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem nos terminais nervosos pré-sinápticos e, portanto, reduzem a liberação de transmissores, e (2) abrem os canais de K^+ e hiperpolarizam e, portanto, inibem os neurônios pós-sinápticos. A Figura 31-1 ilustra esquematicamente esses efeitos. A ação pré-sináptica – depressão da liberação de transmissores – foi demonstrada para a liberação de um grande número de neurotransmissores, inclusive o glutamato, o principal aminoácido excitatório liberado dos terminais nervosos nociceptivos, bem como a acetilcolina, norepinefrina, serotonina e substância P.

3. Relação dos efeitos fisiológicos com o tipo de receptor – Os analgésicos opioides atualmente disponíveis atuam, em sua maioria, principalmente nos receptores de opioides μ (Tabela 31-2). Tanto a analgesia como as propriedades euforizantes, depressoras respiratórias e de dependência física da morfina resultam principalmente de suas ações nos receptores μ. Com efeito, o receptor μ foi originalmente definido ao utilizar as potências relativas de uma série de alcaloides opioides para analgesia clínica. Todavia, os efeitos analgésicos dos opioides são complexos e incluem uma interação com os receptores δ e κ. Essa interação é sustentada, em parte, pelo estudo de nocautes (*knockouts*) genéticos dos genes μ, δ, e κ em camundongos. O desenvolvimento de agonistas seletivos dos receptores μ poderia ser clinicamente útil, se o perfil de seus efeitos colaterais (depressão respiratória, risco de dependência) fosse mais favorável do que aquele observado com os agonistas atuais dos receptores μ, como a morfina. Apesar de a morfina atuar efetivamente em sítios dos receptores κ e δ, não se sabe ao certo até que ponto isso contribui para a ação analgésica do fármaco. Os peptídeos opioides endógenos diferem da maioria dos alcaloides na sua afinidade pelos receptores δ e κ (Tabela 31-1).

Em um esforço de desenvolver analgésicos opioides com incidência reduzida de depressão respiratória ou propensão à adição e dependência, foram produzidos compostos que demonstram preferência pelos receptores opioides κ. O butorfanol e a nalbufina demonstraram algum sucesso clínico como analgésicos; todavia, podem causar reações disfóricas e apresentam potência limitada. É interessante assinalar que o butorfanol também demonstrou uma analgesia significativamente melhor nas mulheres do que nos homens. Com efeito, foi amplamente relatada a ocorrência de diferenças baseadas no sexo na analgesia mediada pela ativação dos receptores μ e δ.

4. Distribuição dos receptores e mecanismos neurais da analgesia – Os sítios de ligação dos receptores de opioides

booksmedicos.org

foram localizados por técnicas autorradiográficas com radioligantes de alta afinidade e com anticorpos dirigidos contra sequências peptídicas singulares em cada subtipo de receptor. Todos os três receptores principais são encontrados em altas concentrações no corno dorsal da medula espinal. Existem receptores tanto em neurônios de transmissão da dor na medula espinal como nos aferentes primários que transmitem a mensagem da dor para eles (Figura 31-2, locais A e B). Embora inibam diretamente os neurônios de transmissão de dor no corno dorsal, os agonistas opioides também inibem a liberação de transmissores excitatórios dos aferentes primários. Embora haja relatos de que a heterodimerização dos receptores de opioides μ e δ contribui para a eficácia agonista μ (p. ex., inibição da atividade dos canais de cálcio pré-sinápticos regulados por voltagem), um estudo recente, utilizando um camundongo transgênico que expressa uma proteína de fusão, a proteína fluorescente verde intensificada pelo receptor δ (eGFP), demonstrou pouca sobreposição entre os receptores μ e δ nos neurônios

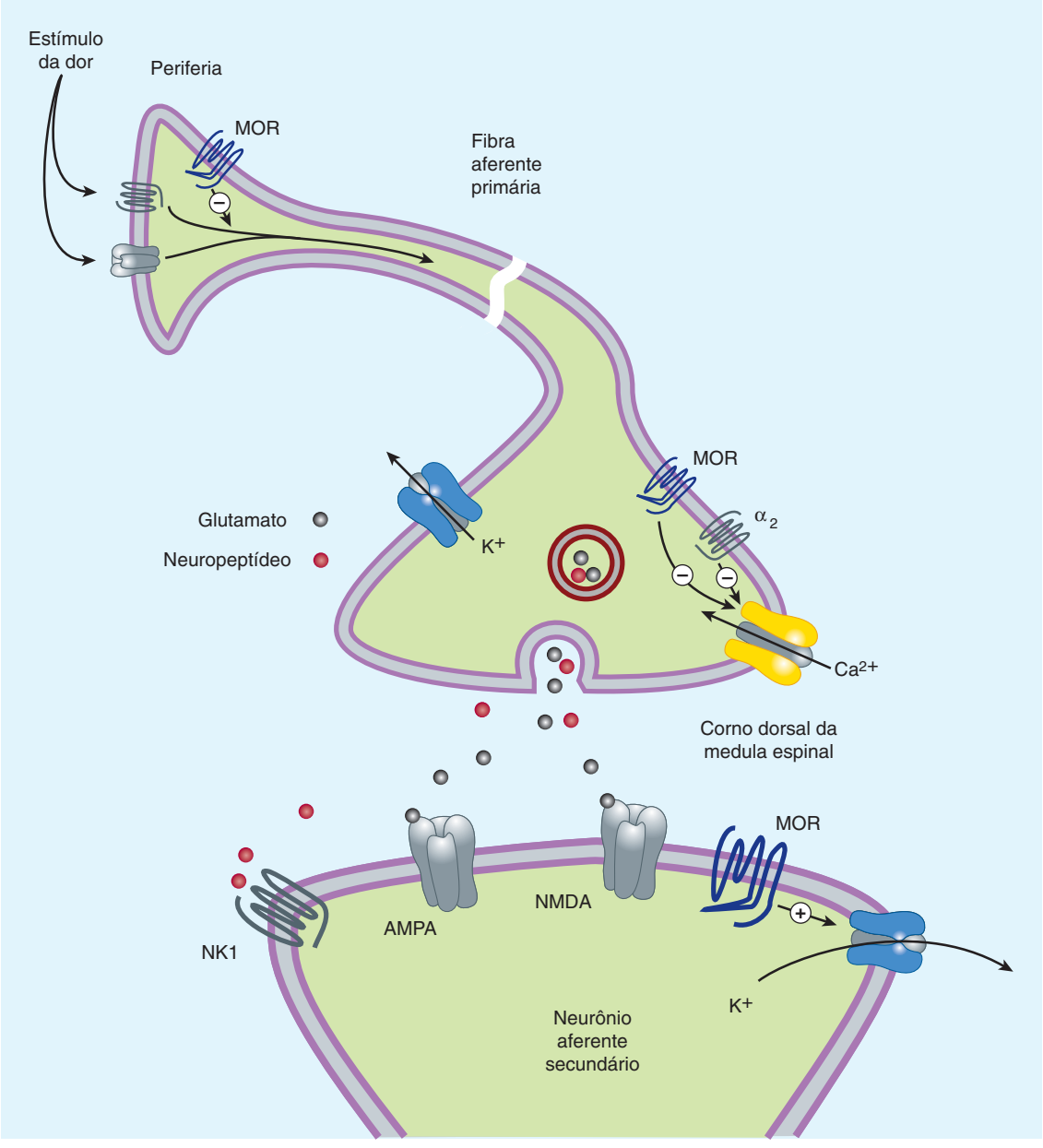


FIGURA 31-1 Mecanismos potenciais dos fármacos analgésicos nos receptores. O neurônio aferente primário (cujo corpo celular não está ilustrado) origina-se na periferia e transmite sinais de dor ao corno dorsal da medula espinal, onde faz sinapse, através do glutamato e transmissores neuropeptídicos, com o neurônio secundário. Os estímulos dolorosos podem ser atenuados na periferia (em condições inflamatórias) por opioides que atuam nos receptores de opioides μ (MOR), ou podem ser bloqueados no axônio aferente por anestésicos locais (não indicados). Os potenciais de ação que alcançam o corno dorsal são atenuados na terminação pré-sináptica por opioides e por bloqueadores do cálcio (ziconotida), α_2-agonistas e, possivelmente, fármacos que aumentam as concentrações sinápticas de norepinefrina por meio do bloqueio da recaptação (tapentadol). Os opioides também inibem o neurônio pós-sináptico, assim como certos antagonistas neuropeptídicos que atuam na taquicinina (NK1) e em outros receptores neuropeptídeos.

booksmedicos.org

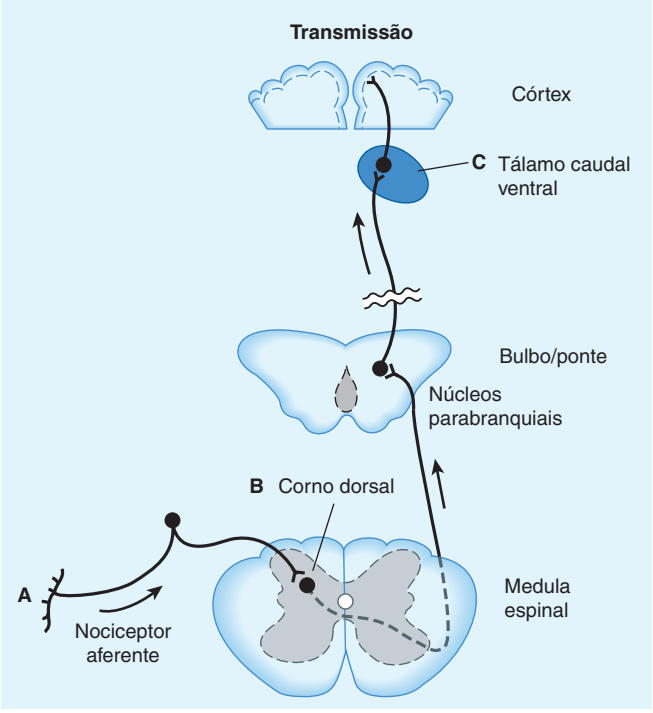


FIGURA 31-2 Supostos locais de ação dos analgésicos opioides. São mostrados os locais de ação sobre a via aferente de transmissão da dor, da periferia para os centros superiores. **A.** Ação direta dos opioides sobre tecidos periféricos inflamados ou isolados (ver Figura 31-1 para mais detalhes). **B.** Ocorre também inibição na medula espinal (ver também Figura 31-1). **C.** Possíveis locais de ação no tálamo.

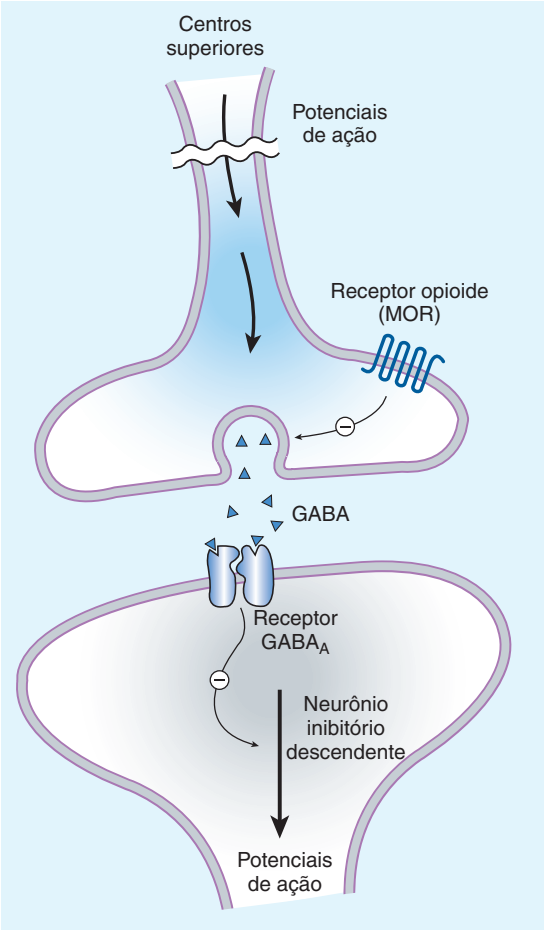


FIGURA 31-3 Circuito local do tronco encefálico subjacente ao efeito modulador da analgesia mediada por receptores opioides μ (MOR) sobre as vias descendentes. O neurônio inibitório da dor é indiretamente ativado por opioides (exógenos ou endógenos), que inibem um interneurônio inibitório (GABAérgico). Isso resulta em *aumento* da inibição do processamento nociceptivo no corno dorsal da medula espinal (ver Figura 31-4).

ganglionares da raiz dorsal. É importante assinalar que o receptor μ está associado a TRPV1 e nociceptores que expressam peptídeos (substância P), ao passo que a expressão dos receptores δ predomina na população não peptidérgica de nociceptores, incluindo muitos aferentes primários com axônios mielinizados. Isso é compatível com a ação de ligantes intratecais seletivos em relação a receptores μ e δ, que bloqueiam o processamento da dor pelo calor *versus* mecânica, respectivamente. Há pouco tempo, foi descrita uma associação do receptor δ, mas não do receptor μ, com os aferentes mecanorreceptivos de grande diâmetro. Ainda não foi estabelecido até que ponto a expressão diferencial dos receptores μ e δ dos gânglios da raiz dorsal constitui uma característica dos neurônios em todo o SNC.

A propriedade dos opioides de exercer um poderoso efeito analgésico diretamente na medula espinal foi explorada do ponto de vista clínico por meio da aplicação direta de agonistas opioides à medula espinal. Essa *ação espinal* proporciona um efeito analgésico regional, ao mesmo tempo em que reduz a depressão respiratória, as náuseas, os vômitos e a sedação indesejáveis que podem ocorrer em consequência das *ações supraespinais* dos opioides administrados por via sistêmica.

Na maioria das circunstâncias, os opioides são administrados sistemicamente e, desse modo, atuam ao mesmo tempo em múltiplos locais. Esses locais incluem não apenas as vias ascendentes de transmissão da dor, iniciando nos terminais sensitivos periféricos especializados que transduzem estímulos dolorosos (Figura 31-2), como também vias descendentes (moduladoras) (Figura 31-3). Nesses locais, bem como em outras regiões, os opioides inibem diretamente os neurônios; contudo, essa ação resulta na *ativação* dos neurônios inibitórios descendentes, que enviam processos para a medula espinal e inibem os neurônios de transmissão da dor. Foi constatado que essa ativação resulta da inibição de neurônios inibitórios em vários locais (Figura 31-4). Em seu conjunto, as interações nesses locais aumentam o efeito analgésico global dos agonistas opioides.

Quando administrados sistemicamente para alívio da dor, os opioides presumivelmente atuam sobre circuitos neuronais que são normalmente regulados por peptídeos opioides endógenos, e parte da ação de alívio da dor dos opioides exógenos pode envolver a liberação de peptídeos opioides endógenos. Por exemplo, um agonista opioide exógeno (p. ex., morfina) pode atuar principalmente, e de modo direto, no receptor μ, porém essa ação pode induzir a liberação de opioides endógenos, que também atuam nos receptores δ e κ. Por conseguinte, até mesmo um ligante seletivo de receptor pode desencadear uma complexa sequência de eventos, envolvendo múltiplas sinapses, transmissores e tipos de receptores.

Estudos em animais e estudos clínicos em seres humanos demonstraram que os opioides endógenos e exógenos também produzem analgesia mediada por opioides em locais *fora* do

booksmedicos.org

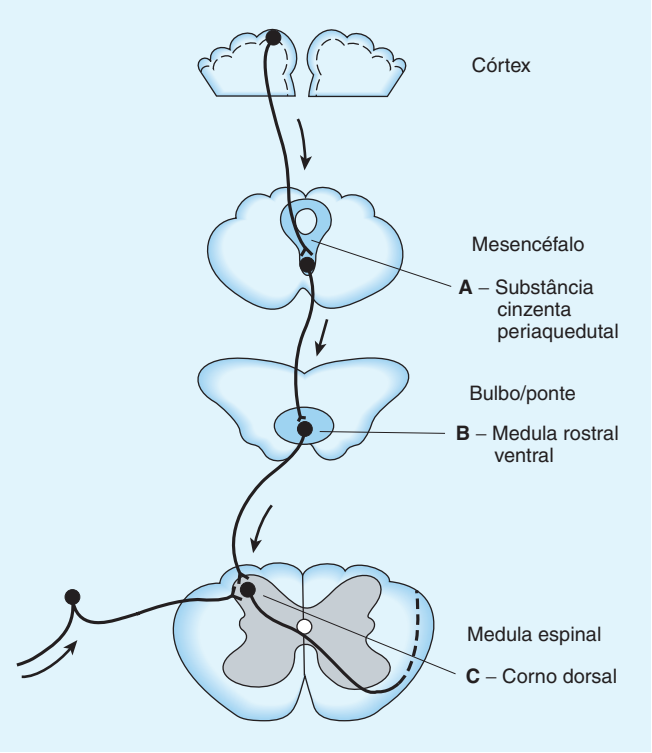


FIGURA 31-4 Ação dos analgésicos opioides sobre a via inibitória descendente. Os locais de ação dos opioides em neurônios moduladores da dor no mesencéfalo e bulbo, incluindo a área cinzenta periaquedutal do mesencéfalo **(A)**, a medula rostral ventral **(B)** e o *locus ceruleus*, controlam indiretamente as vias de transmissão da dor, aumentando a inibição descendente para o corno dorsal **(C)**.

SNC. A dor associada à inflamação parece particularmente sensível a essas ações opioides periféricas. Essa hipótese é sustentada pela presença de receptores μ funcionais nos terminais periféricos de neurônios sensitivos. Além disso, a ativação dos receptores μ periféricos resulta em diminuição da atividade dos neurônios sensitivos e liberação de transmissor. A liberação endógena de β-endorfina produzida por células imunes dentro do tecido inflamado ou lesionado representa uma fonte de ativação periférica fisiológica dos receptores μ. A administração intra-articular de opioides, como após cirurgia artroscópica do joelho, demonstrou ter benefício clínico por um período de até 24 horas. Por esse motivo, os opioides seletivos para determinado local periférico de ação podem ser adjuvantes úteis no tratamento da dor inflamatória (ver Quadro "Canais iônicos e novos alvos analgésicos"). Esses compostos poderiam ter o benefício adicional de reduzir os efeitos indesejáveis, como constipação intestinal.

5. Tolerância e dependência – Com a administração frequente e repetida de doses terapêuticas de morfina ou seus substitutos, observa-se uma perda gradual da eficiência; essa perda de eficiência é denominada tolerância. Para reproduzir a resposta original, é necessária a administração de uma dose mais alta. Juntamente com a tolerância, ocorre desenvolvimento de dependência física. A dependência física é definida por uma síndrome de **abstinência** característica quando o fármaco é interrompido, ou quando se administra um antagonista (ver também Capítulo 32).

O mecanismo de desenvolvimento da tolerância e da dependência física não está bem elucidado, porém a ativação persistente dos receptores μ, como a que ocorre com o tratamento da dor crônica intensa, parece desempenhar uma função primária na sua indução e manutenção. Os conceitos atuais afastaram-se da ideia de a tolerância ser impulsionada por uma simples suprarregulação do sistema de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Embora esteja associado à tolerância, esse processo não é suficiente para explicá-la. Uma segunda hipótese para o desenvolvimento de tolerância e dependência aos opioides baseia-se no conceito de **reciclagem do receptor**. Normalmente, a ativação dos receptores μ por ligantes endógenos resulta em endocitose, seguida de ressensibilização e reciclagem do receptor para a membrana plasmática (ver Capítulo 2). Entretanto, com o uso de camundongos geneticamente modificados, as pesquisas mostram que a *incapacidade* da morfina de induzir a endocitose do receptor opioide μ constitui um importante componente da tolerância e da dependência. Para sustentar essa ideia, a metadona, um agonista dos receptores μ usado para o *tratamento* da tolerância e dependência de opioides, induz a endocitose dos receptores. Isso sugere que a manutenção da sensibilidade normal dos receptores μ exige uma reativação por endocitose e reciclagem.

O conceito de **desacoplamento do receptor** também adquiriu uma posição de destaque. De acordo com essa hipótese, a tolerância resulta de uma disfunção das interações estruturais entre o receptor μ e as proteínas G, os sistemas de segundos mensageiros e seus canais iônicos-alvo. O desacoplamento e o reacoplamento da função do receptor μ estão provavelmente ligados à reciclagem do receptor. Além disso, foi constatado que o complexo de canais iônicos receptor NMDA desempenha uma importante função no desenvolvimento e na manutenção da tolerância. De acordo com essa hipótese, os antagonistas dos receptores NMDA, como a cetamina, podem bloquear o desenvolvimento de tolerância. Embora não se tenha ainda definido com clareza um papel na endocitose, o desenvolvimento de novos antagonistas do receptor NMDA ou de outras estratégias para reacoplar os receptores μ a seus canais iônicos-alvo proporciona a esperança de se obter um meio clinicamente efetivo para se impedir ou reverter a tolerância aos analgésicos opioides.

6. Hiperalgesia induzida por opioides – Além do desenvolvimento de tolerância, a administração persistente de analgésicos opioides pode *aumentar* a sensação de dor, levando a um estado de hiperalgesia. Esse fenômeno pode ser produzido com vários analgésicos opioides, incluindo morfina, fentanila e remifentanila. A dinorfina espinal e a ativação dos receptores de bradicinina e NMDA emergiram como importantes candidatos na mediação da hiperalgesia induzida por opioides. Essa é mais uma razão pela qual o uso de opioides para a dor *crônica* é controverso.

B. Efeitos da morfina e seus substitutos sobre os sistemas orgânicos

As ações descritas adiante para a morfina, o protótipo dos agonistas opioides, também são observadas com outros agonistas opioides, agonistas parciais e aqueles com efeitos mistos nos receptores. As características dos membros específicos desses grupos são discutidas adiante.

1. Efeitos sobre o SNC – Os principais efeitos dos analgésicos opioides com afinidade pelos receptores μ são exercidos no SNC; os mais importantes incluem analgesia, euforia, sedação e depressão respiratória. Com uso repetido, observa-se o aparecimento de um elevado grau de tolerância a todos esses efeitos (Tabela 31-3).

booksmedicos.org

Canais iônicos e novos alvos analgésicos

Até mesmo a dor aguda mais intensa (de algumas horas a vários dias de duração) geralmente pode ser bem controlada com efeitos colaterais significativos, porém toleráveis – usando-se os analgésicos atualmente disponíveis, em particular os opioides. Entretanto, a dor crônica (de várias semanas a meses de duração) não é controlada de modo satisfatório com opioides. Hoje, sabe-se que, na dor crônica, os receptores nos terminais nervosos sensitivos na periferia contribuem para o aumento da excitabilidade das terminações nervosas sensitivas (sensibilização periférica). O neurônio sensitivo hiperexcitável bombardeia a medula espinal, resultando em aumento da excitabilidade e alterações sinápticas no corno dorsal (sensibilização central). Essas alterações contribuem provavelmente de maneira importante nos estados de dor inflamatória e neuropática.

No esforço de descobrir fármacos analgésicos mais apropriados para o alívio da dor crônica, está havendo um renovado interesse na base molecular da transdução sensitiva periférica. Os canais iônicos potencialmente importantes, associados ao nociceptor aferente primário, incluem membros da família potencial do receptor transitório, notavelmente o **receptor de capsaicina, TRPV1** (que é ativado por múltiplos estímulos nocivos, como calor, prótons e produtos da inflamação), bem como o **TRPA1**, ativado por mediadores inflamatórios; e os receptores **P2X** (que são responsivos às purinas liberadas em consequência de lesão tecidual). Subtipos especiais de canais de sódio regulados por voltagem **(Nav 1.7, 1.8, 1.9)** estão singularmente associados a neurônios nociceptivos nos gânglios da raiz dorsal. A **lidocaína** e a **mexiletina**, que são úteis em alguns estados de dor crônica, podem atuar ao bloquear essa classe de canais. Certas toxinas de centopeia parecem inibir seletivamente os canais Nav 1.7 e também podem ser úteis no tratamento da dor crônica. Os polimorfismos genéticos do Nav 1.7 estão associados à ausência ou predisposição à dor. Devido à importância de seus locais de ação periféricos, foram introduzidas estratégias terapêuticas para administrar fármacos que bloqueiam a transdução ou transmissão da dor periférica na forma de adesivos transdérmicos e bálsamos. Além disso, estão sendo desenvolvidos produtos sistemicamente dirigidos para a função do canal de sódio, TRPV1, TRPA1 periféricos.

A **ziconotida**, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo N regulados por voltagem, foi aprovada para analgesia intratecal em pacientes com dor crônica refratária. A ziconotida é um peptídeo sintético relacionado com a toxina do caramujo marinho, a ω-conotoxina, que bloqueia de forma seletiva os canais de cálcio tipo N. A **gabapentina** e a **pregabalina**, que são análogos anticonvulsivantes do GABA (ver Capítulo 24), constituem tratamentos efetivos para a dor neuropática (lesão nervosa), atuando na subunidade α2δ1 dos canais de cálcio regulados por voltagem. Os receptores de N-metil-D-aspartato parecem desempenhar uma função muito importante na sensibilização central em níveis tanto espinal como supraespinal. Embora certos antagonistas do NMDA tenham demonstrado uma atividade analgésica (p. ex., **cetamina**), é difícil encontrar agentes com um perfil de efeitos colaterais ou neurotoxicidade considerados baixos. Entretanto, a cetamina infundida em doses muito pequenas melhora a analgesia e pode reduzir as necessidades de opioides em condições de tolerância a opioides, por exemplo, após cirurgia abdominal e espinal de grande porte. O GABA e a acetilcolina (por meio dos receptores nicotínicos) parecem controlar a liberação sináptica central de vários transmissores envolvidos na nocicepção. A própria **nicotina** e certos análogos da nicotina produzem analgesia, e o seu uso com essa finalidade no pós-operatório está em fase de investigação. Foi constatado que o uso de anticorpos que se ligam ao fator de crescimento do nervo (NGF) bloqueia a dor inflamatória e lombar e está aguardando a aprovação da FDA. Por fim, os estudos sobre canabinoides e vaniloides e seus receptores sugerem que o **Δ9-tetra-hidrocanabinol,** que atua principalmente nos receptores de canabinoides CB_1, pode exercer um efeito sinérgico com analgésicos dos receptores μ e interagir com o receptor de capsaicina TRPV1, produzindo analgesia em certas circunstâncias.

À medida que o nosso conhecimento da transdução da dor periférica e central aumenta, outros alvos terapêuticos e estratégias irão se tornar disponíveis. Juntamente com nosso atual conhecimento dos analgésicos opioides, está surgindo uma abordagem "multimodal" ao tratamento da dor. A analgesia multimodal envolve a administração de múltiplos agentes (p. ex., AINEs, gabapentinoides, inibidores seletivos do receptor de norepinefrina etc.) com mecanismos de ação complementares para proporcionar uma analgesia superior àquela obtida com um único composto. Outro benefício da analgesia multimodal é reduzir as necessidades de opioides, com menos efeitos colaterais.

a. Analgesia – A dor consiste em componentes sensitivos e afetivos (emocionais). Os analgésicos opioides são singulares em virtude de sua capacidade de reduzir ambos os aspectos da experiência da dor. Por outro lado, os analgésicos anti-inflamatórios não esteroide (AINEs), como o ibuprofeno, não têm nenhum efeito significativo sobre os aspectos emocionais da dor.

b. Euforia – Tipicamente, os pacientes ou os usuários de drogas intravenosas que recebem morfina intravenosa têm uma sensação flutuante agradável, com redução da ansiedade e do desconforto. Entretanto, pode ocorrer também disforia, um estado desagradável, caracterizado por inquietação e mal-estar.

c. Sedação – A sonolência e o embotamento da atividade mental constituem efeitos comuns dos opioides. Ocorre pouca ou nenhuma amnésia. Os opioides causam sonolência mais frequentemente no indivíduo idoso do que nas pessoas jovens e sadias. Normalmente, o paciente é despertado com facilidade. Entretanto, a associação da morfina com outros depressores centrais, como fármacos sedativo-hipnóticos, pode resultar em sono muito profundo. É mais frequente a sedação acentuada com o uso de compostos estreitamente relacionados com os derivados fenantrênicos e, com menos frequência, com agentes sintéticos, como a petidina e a fentanila. Em doses-padrão, a morfina (um fenantreno) altera os padrões normais do sono com movimentos oculares rápidos (REM) e não REM. Esse efeito de ruptura é provavelmente característico de todos os opioides. Em contraste com os seres humanos, diversas espécies (gatos, cavalos, vacas, porcos) podem apresentar excitação, mais do que sedação, quando são administrados opioides. Esses efeitos paradoxais são, pelo menos em parte, dependentes da dose.

booksmedicos.org

TABELA 31-3 Graus de tolerância que podem se desenvolver para alguns dos efeitos dos opioides

Alto	Moderado	Mínimo ou nenhum
Analgesia	Bradicardia	Miose
Euforia, disforia		Constipação intestinal
Embotamento mental		Convulsões
Sedação		
Depressão respiratória		
Antidiurese		
Náuseas e vômitos		
Supressão da tosse		

d. Depressão respiratória – Todos os analgésicos opioides podem produzir depressão respiratória significativa ao inibirem os mecanismos respiratórios do tronco encefálico. A P_{CO_2} alveolar pode aumentar, porém o indicador mais confiável dessa depressão consiste em uma resposta deprimida a um teste de estimulação com dióxido de carbono. A depressão respiratória, que está relacionada com a dose, é influenciada significativamente pelo grau de estímulo sensitivo que ocorre no momento. Por exemplo, é possível superar, em parte, a depressão respiratória induzida por opioides por uma variedade de estímulos. Quando estímulos fortemente dolorosos que impediram a ação depressora de uma grande dose de opioide são retirados, a depressão respiratória pode tornar-se subitamente pronunciada. Uma diminuição pequena a moderada da função respiratória, medida pela elevação da Pa_{CO_2}, pode ser bem tolerada no paciente sem comprometimento respiratório anterior. Todavia, nos indivíduos com pressão intracraniana elevada, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou *cor pulmonale*, essa redução da função respiratória pode não ser tolerada. A depressão respiratória induzida pelos opioides continua sendo um dos desafios clínicos mais difíceis no tratamento da dor intensa. A pesquisa com vistas à superação desse problema está sendo direcionada para a farmacologia dos receptores μ e para as vias de sinalização da serotonina nos centros de controle respiratório do tronco encefálico.

e. Supressão da tosse – A supressão do reflexo da tosse constitui uma ação bem conhecida dos opioides. A codeína, em particular, tem sido utilizada com proveito em indivíduos acometidos de tosse patológica. Todavia, a supressão da tosse pelos opioides pode propiciar o acúmulo de secreções e, assim, resultar em obstrução das vias respiratórias e atelectasia.

f. Miose – Observa-se a ocorrência de constrição das pupilas com praticamente todos os agonistas opioides. A miose é uma ação farmacológica à qual ocorre pouca ou nenhuma tolerância, mesmo em adictos altamente tolerantes (Tabela 31-3); por conseguinte, a sua presença é valiosa no diagnóstico de superdosagem de opioides. Essa ação, que pode ser bloqueada por antagonistas dos opioides, é mediada por vias parassimpáticas, as quais, por sua vez, podem ser bloqueadas por atropina.

g. Rigidez do tronco – Vários opioides podem intensificar o tônus nos grandes músculos do tronco. A princípio, acreditou-se que a rigidez de tronco envolvida uma ação desses fármacos na medula espinal, porém é mais provável uma ação supraespinal. A rigidez de tronco diminui a complacência torácica e, portanto, interfere na ventilação. O efeito torna-se mais aparente quando são administradas com rapidez grandes doses dos opioides altamente lipossolúveis (p. ex., fentanila, sufentanila, alfentanila, remifentanila) por via intravenosa. A rigidez de tronco pode ser superada pela administração de um antagonista opioide que, naturalmente, irá antagonizar também a ação analgésica do opioide. A prevenção da rigidez de tronco com preservação da analgesia requer o uso concomitante de agentes bloqueadores neuromusculares.

h. Náuseas e vômitos – Os analgésicos opioides podem ativar a zona de gatilho quimiorreceptora, produzindo náuseas e vômitos. Como a deambulação parece aumentar a incidência de náuseas e vômitos, pode haver também um componente vestibular nesse efeito.

i. Temperatura – A regulação homeostática da temperatura corporal é mediada, em parte, pela ação de peptídeos opioides endógenos no cérebro. Por exemplo, a administração de agonistas dos receptores de opioides μ, como a morfina, no hipotálamo anterior provoca hipertermia, ao passo que a administração de agonistas κ induz hipotermia.

j. Arquitetura do sono – Embora o mecanismo pelo qual os opioides interagem com o ritmo circadiano ainda não esteja bem esclarecido, esses fármacos podem diminuir a porcentagem de sono dos estágios 3 e 4, podendo resultar em fadiga e outros distúrbios do sono, incluindo respiração desordenada do sono e apneia central do sono.

2. Efeitos periféricos

a. Sistema cardiovascular – A maioria dos opioides não exerce efeitos diretos significativos sobre o coração, nem efeitos importantes sobre o ritmo cardíaco, à exceção da bradicardia. A petidina é uma exceção a essa generalização, uma vez que a sua ação antimuscarínica pode resultar em taquicardia. Em geral, a pressão arterial é bem mantida em indivíduos que recebem opioides, a não ser que o sistema cardiovascular esteja estressado, caso em que pode ocorrer hipotensão. Esse efeito hipotensor se deve provavelmente à dilatação arterial e venosa periférica, que tem sido atribuída a diversos mecanismos, inclusive depressão central dos mecanismos estabilizadores vasomotores e liberação de histamina. Não se observa nenhum efeito consistente sobre o débito cardíaco, e o eletrocardiograma não é significativamente afetado. Todavia, é preciso ter cautela em pacientes com diminuição do volume sanguíneo, visto que os mecanismos citados tornam esses pacientes suscetíveis à hipotensão. Os analgésicos opioides afetam em grau mínimo a circulação cerebral, exceto quando a P_{CO_2} aumenta em consequência de depressão respiratória. A elevação da P_{CO_2} resulta em vasodilatação cerebral associada à diminuição da resistência vascular cerebral, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e elevação da pressão intracraniana.

b. Trato gastrintestinal – A constipação intestinal já é reconhecida, há muito tempo, como um efeito dos opioides, efeito este que não diminui com o uso contínuo do fármaco, isto é, não ocorre desenvolvimento de tolerância à constipação intestinal induzida pelos opioides (Tabela 31-3). Existem receptores de opioides em alta densidade no trato gastrintestinal, e os efeitos de constipação intestinal dos opioides são mediados por uma ação sobre o sistema nervoso entérico (ver Capítulo 6), bem como sobre o SNC. No estômago, a motilidade (contração e relaxamento rítmicos) pode diminuir, porém o tônus (contração persistente) pode aumentar – sobretudo na parte central; ocorre diminuição da secreção gástrica de ácido clorídrico.

booksmedicos.org

O tônus do intestino delgado em repouso está aumentado com espasmos periódicos; todavia, a amplitude das contrações não propulsivas está acentuadamente diminuída. No intestino grosso, as ondas peristálticas propulsivas estão diminuídas, e o tônus, aumentado; isso retarda a passagem do bolo fecal e possibilita maior absorção de água, resultando em constipação. As ações sobre o intestino grosso constituem a base para o uso dos opioides no tratamento da diarreia, e a constipação intestinal representa um importante problema associado ao uso dos opioides no controle da dor intensa do câncer.

c. Trato biliar – Os opioides causam contração do músculo liso biliar, podendo resultar em cólica biliar. O esfíncter de Oddi pode sofrer contração, com consequente refluxo das concentrações biliares e pancreáticas e níveis plasmáticos elevados de amilase e lipase.

d. Renal – A função renal é deprimida pelos opioides. Nos seres humanos, acredita-se que esta ação seja principalmente devido a uma redução do fluxo plasmático renal. Além disso, os opioides μ exercem um efeito antidiurético nos seres humanos. Os mecanismos podem envolver tanto o SNC como locais periféricos. Os opioides também intensificam a reabsorção tubular renal de sódio. A função das alterações na liberação de hormônio antidiurético (ADH) induzida pelos opioides é controversa. O tônus ureteral e o vesical são aumentados com doses terapêuticas de analgésicos opioides. O aumento do tônus do esfíncter pode precipitar retenção urinária, sobretudo em pacientes no período pós-operatório. Em certas ocasiões, a cólica ureteral provocada por um cálculo renal é agravada pelo aumento do tônus ureteral induzido pelos opioides.

e. Útero – Os analgésicos opioides podem prolongar o trabalho de parto. Embora o mecanismo dessa ação ainda não esteja bem esclarecido, os receptores opioides tanto μ como κ são expressos no músculo uterino humano. A fentanila e a petidina inibem a contratilidade do útero, porém apenas em concentrações supraclínicas; a morfina não tem nenhum efeito relatado. Por outro lado, o agonista κ [3H]-D-ala2,L-met5-encefalinamida (DAMEA) inibe a contratilidade em tiras de músculo uterino humano.

f. Endócrino – Os opioides estimulam a liberação de ADH, prolactina e somatotrofina, porém inibem a liberação de hormônio luteinizante (Tabela 31-1). Esses efeitos sugerem que os peptídeos opioides endógenos, por meio de seus efeitos no hipotálamo, modulam esses sistemas. Pacientes que recebem tratamento crônico com opioides podem apresentar baixos níveis de testosterona, resultando em diminuição da libido, da energia e do humor. As mulheres podem apresentar dismenorreia ou amenorreia.

g. Prurido – Os opiáceos, como a morfina e a codeína, produzem rubor e calor na pele, acompanhados, algumas vezes, de sudorese, urticária e prurido. Embora a liberação periférica de histamina seja um importante fator contribuinte, todos os opioides podem causar prurido por meio de uma ação central (medula espinal e bulbo) nos circuitos neurais pruritoceptivos. Quando são administrados opioides ao neuroeixo por via espinal ou epidural, a sua utilidade pode ser limitada devido ao intenso prurido que ocorre nos lábios e no tronco. A incidência de prurido induzido por opioides pela via neuroaxial é alta, sendo estimada em 70 a 100%. Todavia, os estudos realizados demonstraram a eficácia de agonistas κ seletivos (p. ex., nalfurafina) no *tratamento* do prurido.

h. Imune – Os opioides modulam o sistema imune por meio de efeitos sobre a proliferação dos linfócitos, sobre a produção de anticorpos e sobre a quimiotaxia. Além disso, os leucócitos migram para os locais de lesão tecidual e liberam peptídeos opioides, os quais, por sua vez, ajudam a aliviar a dor inflamatória. Entretanto, a atividade citolítica das células *natural killer* e as respostas proliferativas dos linfócitos a mitógenos são geralmente inibidas pelos opioides, que podem desempenhar uma função na progressão de tumores. Embora os mecanismos envolvidos sejam complexos, a ativação dos receptores opioides centrais podem mediar um componente significativo das alterações observadas na função imune periférica. Em geral, esses efeitos são mediados pelo sistema nervoso simpático no caso da administração aguda de opioides e pelo sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenal no caso da administração prolongada desses fármacos.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

O tratamento bem-sucedido da dor representa um desafio, que começa com uma cuidadosa avaliação da origem e magnitude da dor. A intensidade da dor experimentada pelo paciente é medida, com mais frequência, por uma escala numérica (NRS, de *numeric rating scale*) para dor ou, com menos frequência, pela marcação de uma linha na escala visual analógica (VAS, de *visual analog scale*), com palavras que descrevem desde a ausência de dor (0) até dor excruciante (10). Em ambos os casos, os valores indicam a magnitude da dor, da seguinte maneira: leve (1 a 3), moderada (4 a 6) ou intensa (7 a 10). Pode-se utilizar uma escala semelhante com crianças (**f**ace, pernas [*legs*], **a**tividade, **c**horo, grau de **c**onsolo [FLACC] ou escalas de Wong-Baker) e com pacientes incapazes de falar; a escala de Wong-Baker mostra cinco rostos que variam desde um sorriso (ausência de dor) até choro (dor máxima). Existem escalas especializadas para pacientes com condições específicas, incluindo artrite reumatoide e demência. Questionários mais abrangentes, como o Questionário para Dor de McGill, consideram as múltiplas facetas da dor.

Para um paciente com dor intensa, a administração de um analgésico opioide é geralmente considerada como parte essencial do plano global de tratamento. É preciso determinar a via de administração (oral, parenteral, neuroaxial), a duração de ação do fármaco, o efeito máximo (atividade intrínseca máxima), a duração da terapia, o potencial de efeitos colaterais e a experiência anterior do paciente com opioides. Um dos principais erros cometidos por médicos consiste em não avaliar adequadamente a dor do paciente e não reduzir a sua intensidade com um nível apropriado de terapia. É igualmente importante considerar o princípio de que, após a implementação do plano terapêutico, é preciso reavaliar a sua eficiência e modificar o plano, se necessário, caso a resposta seja excessiva ou inadequada.

O uso de opioides em situações agudas pode ser contrastado com o seu uso no controle da dor crônica, em que é preciso considerar uma variedade de outros fatores, inclusive desenvolvimento de tolerância aos analgésicos opioides e dependência física.

Uso clínico dos analgésicos opioides

A. Analgesia

A dor *constante* e intensa é normalmente aliviada com analgésicos opioides dotados de alta atividade intrínseca (ver Tabela 31-2), enquanto a dor aguda e intermitente não parece tão efetivamente controlada.

booksmedicos.org

A dor associada ao câncer e a outras doenças terminais precisa ser tratada de modo agressivo e, com frequência, exige uma abordagem multidisciplinar para o seu tratamento efetivo. Essas condições podem exigir o uso contínuo de potentes analgésicos opioides associados a certo grau de tolerância e dependência. *Entretanto, isso não deve ser considerado como uma barreira a proporcionar ao paciente a melhor assistência e qualidade de vida possíveis.* A World Health Organization Ladder (ver http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/) foi criada em 1986 para promover o reconhecimento do tratamento ideal da dor para indivíduos com câncer e ajudou a melhorar o alívio da dor de pacientes com câncer no mundo inteiro. Pesquisas envolvendo cuidados paliativos demonstraram que a administração de medicação opioide a intervalos fixos (i.e., em uma dose regular em horários específicos) é mais efetiva no alívio da dor do que a sua administração quando solicitada. Hoje, há novas formulações de opioides, que possibilitam a liberação mais lenta do fármaco, por exemplo, formas de liberação retardada de morfina e oxicodona. Sua suposta vantagem consiste na obtenção de um nível de analgesia mais prolongado e mais estável. Entretanto, há poucas evidências que sustentam o uso de longo prazo (mais de 6 meses) de opioides de liberação retardada para o controle da dor crônica no paciente sem câncer.

Se houver distúrbios da função gastrintestinal impedindo o uso de morfina de liberação retardada por via oral, pode-se utilizar o sistema transdérmico de fentanila (adesivo de fentalina) por longos períodos de tempo. Além disso, a fentanila transmucosa bucal pode ser utilizada para episódios curtos de dor inesperada (ver "Vias alternativas de administração", adiante). A administração de opioides potentes por insuflação nasal também é eficaz, e atualmente existem preparações nasais disponíveis em alguns países. A aprovação dessas formulações está aumentando nos Estado Unidos. Além disso, fármacos estimulantes, como as anfetaminas, podem intensificar as ações analgésicas dos opioides e, portanto, podem constituir adjuvantes de grande utilidade para os pacientes com dor crônica.

Os analgésicos opioides são frequentemente utilizados durante o trabalho de parto obstétrico. Como os opioides atravessam a barreira placentária e alcançam o feto, é preciso ter cuidado para minimizar a depressão neonatal. Caso ocorra, a depressão é revertida com injeção imediata do antagonista naloxona. Os agentes fenilpiperidínicos (p. ex., petidina) parecem produzir menos depressão, sobretudo depressão respiratória, do que a morfina no recém-nascido, e isso pode justificar o seu uso na prática obstétrica.

A dor aguda e intensa da cólica renal e biliar com frequência exige um poderoso agonista opioide para alívio adequado. Entretanto, o aumento do tônus do músculo liso induzido pelo fármaco pode causar um *aumento* paradoxal da dor, em consequência do espasmo aumentado. Em geral, o aumento da dose de opioide consegue proporcionar uma analgesia adequada.

B. Edema pulmonar agudo

É notável o alívio produzido pela morfina intravenosa em pacientes com dispneia devido ao edema pulmonar associado à insuficiência cardíaca ventricular esquerda. Os mecanismos propostos incluem redução da ansiedade (*percepção* da dispneia) e diminuição da pré-carga cardíaca (redução do tônus venoso) e da pós-carga (diminuição da resistência periférica). Entretanto, se a depressão respiratória for um problema, a furosemida pode ser preferida no tratamento do edema pulmonar. Por outro lado, a morfina pode ser particularmente útil no tratamento da isquemia miocárdica dolorosa com edema pulmonar.

C. Tosse

Pode-se obter uma supressão da tosse com doses mais baixas do que aquelas necessárias para a produção de analgesia. Entretanto, nos últimos anos, o uso de analgésicos opioides para alívio da tosse diminuiu, em grande parte devido à disponibilidade de vários compostos sintéticos efetivos que não são analgésicos nem causam adição. Esses agentes são discutidos adiante.

D. Diarreia

A diarreia de quase todas as causas pode ser controlada com analgésicos opioides; entretanto, se a diarreia estiver associada à infecção, esses fármacos não devem substituir a quimioterapia apropriada. No passado, eram utilizadas preparações de ópio não purificado (p. ex., elixir paregórico) para controle da diarreia. Todavia, hoje são usados substitutos sintéticos com efeitos gastrintestinais mais seletivos e com poucos efeitos no SNC ou nenhum efeito, como difenoxalato ou loperamida. Há várias preparações específicas para este propósito (ver Capítulo 62).

E. Calafrios

Embora todos os agonistas opioides tenham alguma propensão a reduzir os calafrios, foi relatado que a petidina apresenta propriedades mais pronunciadas contra os calafrios. A petidina aparentemente bloqueia os calafrios principalmente pela ação nos subtipos de receptores α_2-adrenérgicos.

F. Aplicações na anestesia

Os opioides são com frequência usados como pré-medicação antes da anestesia e cirurgia, em virtude de suas propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas. São também utilizados no período intraoperatório como adjuvantes de outros anestésicos e, em altas doses (p. ex., 0,02 a 0,075 mg/kg de fentanila), como principal componente do esquema anestésico (ver Capítulo 25). Os opioides são mais usados em cirurgia cardiovascular e em outros tipos de cirurgia de alto risco em que a meta principal consiste em minimizar a depressão cardiovascular. Nessas situações, deve-se proporcionar uma assistência respiratória mecânica.

Em virtude de sua ação direta sobre os neurônios do corno dorsal superficial da medula espinal, os opioides também podem ser usados como analgésicos regionais, administrados nos espaços epidural e subaracnóideo da coluna vertebral. Diversos estudos demonstraram que é possível obter uma analgesia prolongada com efeitos colaterais mínimos através da administração epidural de 3 a 5 mg de morfina, seguida de infusão lenta por um cateter colocado no espaço epidural. A princípio, acreditava-se que a aplicação epidural de opioides produziria analgesia seletiva, sem comprometimento das funções motoras, autônomas ou sensitivas, além da dor. Entretanto, pode ocorrer depressão respiratória após a injeção do fármaco no espaço epidural, o que exigiria reversão com naloxona. Outros efeitos, como prurido, náuseas e vômitos, são comuns após a administração epidural e subaracnóidea de opioides; esses efeitos também são revertidos com naloxona, se necessário. Hoje, prefere-se a via epidural à administração subaracnóidea, visto que os efeitos colaterais são menos comuns, e estudos de resultados mostraram uma redução significativa da mortalidade e morbidade perioperatórias com o uso da analgesia epidural torácica. O uso de baixas doses de anestésicos locais em associação com fentanila infundida por cateter epidural torácico tornou-se um

booksmedicos.org

método aceito de controle da dor em pacientes que estão se recuperando de cirurgias torácica e abdominal superior de grande porte. Em casos raros, os especialistas no tratamento da dor crônica podem decidir implantar cirurgicamente uma bomba de infusão programável ligada a um cateter espinal para infusão contínua de opioides ou outros analgésicos.

G. Vias alternativas de administração

A **analgesia controlada pelo paciente (ACP)** é amplamente usada no tratamento da dor inesperada. Com a ACP, o paciente controla um aparelho de infusão parenteral (normalmente intravenosa) ao apertar um botão que libera uma dose pré-programada do analgésico opioide desejado. Um intervalo de bloqueio programável impede a administração de outra dose por um período estabelecido de tempo. A alegação de uma maior satisfação do paciente é sustentada por ensaios clínicos bem planejados, tornando essa abordagem de grande utilidade no controle da dor pós-operatória. Entretanto, os profissionais de saúde precisam estar muito familiarizados com o uso da ACP para evitar a superdosagem em decorrência do uso incorreto ou de uma programação inapropriada. Existe um risco comprovado de depressão respiratória e hipoxia associadas à ACP, exigindo uma cuidadosa monitoração dos sinais vitais e nível de sedação, bem como a disponibilidade de oxigênio suplementar. A oximetria de pulso contínua também é recomendada para pacientes que recebem opioides na forma de ACP; não se trata de um método de segurança garantida para a detecção precoce de hipoventilação ou apneia, mas serve como rede de segurança para qualquer evento adverso não identificado. O risco de sedação aumenta se for prescrito o uso concomitante de medicações com propriedades sedativas, como os benzodiazepínicos e certos tipos de antieméticos.

Os **supositórios retais** de morfina e de hidromorfona têm sido utilizados quando as vias oral e parenteral não são desejáveis. O **adesivo transdérmico de fentanila** proporciona níveis sanguíneos estáveis do fármaco e melhor controle da dor e, ao mesmo tempo, evita a necessidade de injeções parenterais repetidas. A fentanila é o opioide mais bem sucedido na aplicação transdérmica e está indicada para o tratamento da dor constante e persistente. Devido à ocorrência de depressão respiratória como complicação induzida pela fentanila, a FDA recomenda que a introdução de um adesivo transdérmico de fentanila (25 mcg/h) seja reservada para pacientes com necessidade estabelecida de morfina oral de pelo menos 60 mg/dia por uma semana ou mais. É preciso ter extrema cautela com todo paciente que inicia a terapia, ou com o qual se efetua aumento da dose, uma vez que os efeitos máximos podem não ser percebidos até 24 a 48 horas após a aplicação do adesivo. O adesivo de buprenorfina é um exemplo de administração transdérmica de agonista-antagonista misto para o tratamento da dor crônica, além da manutenção ou desintoxicação de opioides. A via **intranasal** evita as injeções parenterais repetidas do fármaco, bem como o metabolismo de primeira passagem dos fármacos administrados por via oral. O butorfanol é o único opioide atualmente disponível nos Estado Unidos em formulação nasal, porém espera-se a aprovação de mais fármacos que utilizam essa via. Outra alternativa à administração parenteral é a via **transmucosa bucal**, que utiliza uma pastilha (*lozenge*) de citrato de fentanila ou um "pirulito" ("*lollipop*") montado em um bastão.

Toxicidade e efeitos indesejados

Os efeitos tóxicos diretos dos analgésicos opioides que representam extensões farmacológicas agudas consistem em depressão respiratória, náuseas, vômitos e constipação intestinal (Tabela 31-4). É preciso considerar a tolerância, a dependência, o diagnóstico e tratamento da superdosagem e as contraindicações.

TABELA 31-4 Efeitos colaterais dos analgésicos opioides

Efeitos colaterais com uso agudo	Efeitos colaterais com uso crônico
Depressão respiratória	Hipogonadismo
Náuseas/vômitos	Imunossupressão
Prurido	Aumento da ingestão de alimento
Urticária	Aumento da secreção de hormônio do crescimento
Constipação intestinal	Efeitos de abstinência
Retenção urinária	Tolerância, dependência
Delírio	Abuso, adição
Sedação	Hiperalgesia
Mioclonia	Comprometimento enquanto dirige veículos
Convulsões	

A. Tolerância e dependência

A dependência farmacológica de opioides caracteriza-se por uma síndrome de abstinência relativamente específica. Assim como existem diferenças farmacológicas entre os vários opioides, são também observadas diferenças na dependência psicológica e na gravidade dos efeitos da abstinência. Por exemplo, a abstinência de um agonista potente está associada a sinais e sintomas mais graves do que aqueles observados na abstinência de um agonista leve ou moderado. A administração de um *antagonista* opioide a uma pessoa dependente de opioides é seguida de sintomas de dependência de curta duração, porém graves (ver *abstinência precipitada por antagonistas* em "Deficiência", adiante). O potencial para dependência física e psicológica dos opioides agonistas parciais-antagonistas parece ser menor do que a dos agonistas potentes.

1. Tolerância aos opioides – É o fenômeno pelo qual doses repetidas de opioides apresentam uma diminuição do efeito analgésico. Clinicamente, tem sido descrita como uma necessidade de doses crescentes de opioides para obter a analgesia observada no início da administração de opioides. Embora o desenvolvimento de tolerância já comece com a primeira dose de um opioide, ela pode só se tornar clinicamente manifesta depois de 2 a 3 semanas de exposição frequente a doses terapêuticas habituais. Entretanto, foi constatado que o uso de analgésicos opioides ultrapotentes, como a remifentanila, em cuidados críticos e no perioperatório, provoca tolerância aos opioides dentro de poucas horas. A tolerância desenvolve-se mais rapidamente quando são administradas grandes doses a intervalos curtos, enquanto é minimizada pela administração de pequenas doses a intervalos maiores.

Pode haver desenvolvimento de alto grau de tolerância aos efeitos analgésicos, sedativos e de depressão respiratória de agonistas opioides. É possível provocar parada respiratória em um indivíduo não tolerante com uma dose de 60 mg de morfina. Todavia, em um paciente com dependência de opioides ou que exige um escalonamento dos opioides para controlar a dor refratária do câncer, doses de até 2.000 mg de morfina administradas no decorrer de um período de 2 ou 3 horas podem não provocar depressão respiratória significativa. Ocorre também

booksmedicos.org

tolerância aos efeitos antidiuréticos, eméticos e hipotensores, mas não às ações mióticas, convulsivantes e constipantes (Tabela 31-3). Após a interrupção do uso de opioides, a perda da tolerância aos efeitos sedativos e respiratórios desses fármacos é variável e difícil de prever. Entretanto, a tolerância aos efeitos eméticos pode persistir por vários meses após a interrupção do fármaco. Por conseguinte, a tolerância aos opioides difere de acordo com o efeito, o fármaco, o tempo e o indivíduo (fatores genéticos-epigenéticos).

Verifica-se também o desenvolvimento de tolerância a analgésicos com efeitos mistos nos receptores, porém em menor grau do que os agonistas. Certos efeitos adversos, como alucinações, sedação, hipotermia e depressão respiratória, diminuem após a administração repetida de fármacos com efeitos mistos nos receptores. Entretanto, a tolerância a esses últimos agentes geralmente não inclui tolerância cruzada aos opioides agonistas. É também importante observar que não ocorre tolerância às ações antagonistas dos fármacos mistos, nem àquelas dos antagonistas puros.

A tolerância cruzada constitui uma característica extremamente importante dos opioides, isto é, pacientes com tolerância à morfina com frequência exibem redução da resposta analgésica a outros opioides agonistas. Isto é particularmente verdadeiro no caso de fármacos com atividade agonista sobretudo nos receptores μ. A morfina e seus congêneres exibem tolerância cruzada não apenas em relação às suas ações analgésicas, mas também a seus efeitos euforizantes, sedativos e respiratórios. Entretanto, a tolerância cruzada observada entre os agonistas dos receptores μ pode ser parcial ou incompleta. Essa observação clínica levou ao conceito de "revezamento de opioides", que tem sido utilizado durante muitos anos no tratamento da dor causada pelo câncer. Assim, em um paciente que apresenta redução da eficiência de um esquema de analgésicos opioides, efetua-se um "revezamento" para um analgésico opioide diferente (p. ex., morfina substituída pela hidromorfona; hidromorfona substituída pela metadona); como resultado, o paciente normalmente exibe uma melhora significativa da analgesia com uma dose total equivalente reduzida. Outra abordagem consiste em reacoplar a função dos receptores de opioides, conforme descrito anteriormente, por meio do uso de agentes não opioides adjuvantes. Os antagonistas dos receptores NMDA (p. ex., **cetamina**) mostraram-se promissores na prevenção ou na reversão da tolerância induzida por opioides em animais e seres humanos. O uso da cetamina está aumentando, pois estudos bem controlados demonstraram uma eficácia clínica na redução da dor no pós-operatório e das necessidades de opioides em pacientes com tolerância a esses fármacos. Os agentes que aumentam independentemente a reciclagem dos receptores μ também podem ser promissores na melhora da analgesia em pacientes com tolerância a opioides.

2. Dependência – O desenvolvimento de dependência física acompanha invariavelmente a tolerância à administração repetida de um opioide do tipo μ. A interrupção da administração do fármaco resulta em uma síndrome de abstinência característica, a qual reflete um rebote exagerado dos efeitos farmacológicos agudos do opioide.

Os sinais e sintomas de abstinência consistem em rinorreia, lacrimejamento, bocejos, calafrios, arrepios (piloereção), hiperventilação, hipertermia, midríase, dores musculares, vômitos, diarreia, ansiedade e hostilidade. O número e a intensidade dos sinais e sintomas dependem, em grande parte, do grau de dependência física que se desenvolveu. A administração de um opioide nessa ocasião suprime quase que de imediato os sinais e sintomas de abstinência.

O momento de início, a intensidade e a duração da síndrome de abstinência dependem do fármaco previamente usado e podem estar relacionados com a sua meia-vida biológica. No caso da morfina ou da heroína, os sinais de abstinência surgem geralmente dentro de 6 a 10 horas após a última dose. Os efeitos máximos são observados em 36 a 48 horas, quando a maior parte dos sinais e sintomas começam a regredir de modo gradual. Em 5 dias, a maioria dos efeitos já desapareceu, porém alguns podem persistir por vários meses. No caso da petidina, a síndrome de abstinência regride, em grande parte, em 24 horas, ao passo que, com a metadona, são necessários vários dias para se alcançar o pico da síndrome de abstinência, cuja duração pode estender-se por até duas semanas. O desaparecimento mais lento dos efeitos da metadona está associado a uma síndrome imediata de menor intensidade, que constitui a base de seu uso na desintoxicação de adictos de heroína. Todavia, apesar da perda da dependência física do opioide, o seu desejo compulsivo pode persistir. Além da metadona, a buprenorfina e a clonidina, um agonista α_2, constituem tratamentos aprovados pela FDA para desintoxicação de analgésicos opioides (ver Capítulo 32).

É possível induzir uma síndrome de abstinência explosiva transitória – **abstinência precipitada por antagonistas** – em um indivíduo com dependência física de opioides por meio da administração de naloxona ou outro antagonista. Em 3 minutos após a injeção do antagonista, surgem sinais e sintomas semelhantes àqueles observados após a suspensão abrupta; esses sinais e sintomas tornam-se máximos em 10 a 20 minutos e desaparecem, em grande parte, depois de 1 hora. Mesmo no caso da metadona, cuja abstinência resulta em uma síndrome de abstinência relativamente leve, a síndrome de abstinência precipitada por antagonistas pode ser muito grave.

No caso de fármacos com efeitos mistos, os sinais e sintomas de abstinência podem ser induzidos após administração reduzida seguida de interrupção abrupta de pentazocina, ciclazocina ou nalorfina, porém a síndrome parece um tanto diferente daquela produzida pela morfina e por outros agonistas. Foi observada a ocorrência de ansiedade, perda do apetite e peso corporal, taquicardia, calafrios, aumento da temperatura corporal e cólicas abdominais.

3. Adição – Conforme definida pela American Society of Addiction Medicine, a adição é uma doença crônica primária de recompensa, motivação, memória e circuitos relacionados do cérebro. A disfunção nesses circuitos leva a manifestações biológicas, psicológicas e sociais características. Reflete-se na busca patológica do indivíduo por recompensa e alívio por meio do uso de substâncias e outros comportamentos. A adição caracteriza-se pela incapacidade de abstinência consistente, comprometimento no controle comportamental, fissura, reconhecimento diminuído dos problemas significativos associados aos comportamentos e relações interpessoais e resposta emocional disfuncional (ver Capítulo 32).

O risco de indução de dependência e, potencialmente, de adição é claramente uma consideração importante no uso terapêutico dos opioides. *A despeito desse risco, não se deve, em nenhuma circunstância, deixar de proporcionar alívio adequado da dor, simplesmente porque um opioide tem o potencial de abuso, ou porque as medidas legislativas de controle complicam o processo de prescrição de narcóticos.* Além disso, certos

booksmedicos.org

princípios podem ser seguidos pelo médico para minimizar os problemas decorrentes da tolerância e dependência quando se utilizam analgésicos opioides:

- Estabelecer metas terapêuticas antes de iniciar a terapia com opioide. Isso tende a limitar o potencial de dependência física. O paciente e a sua família devem ser incluídos nesse processo.
- Uma vez estabelecida uma dose efetiva, deve-se procurar limitar a dose a esse nível. Essa meta é facilitada pelo uso de um contrato de tratamento rígido, que proíbe especificamente novas receitas antes da data estabelecida e vários médicos prescrevendo o medicamento.
- Em vez dos analgésicos opioides – particularmente no tratamento crônico – deve-se considerar o uso de outros tipos de analgésicos ou compostos que apresentam sintomas de abstinência menos pronunciados por ocasião de sua interrupção.
- Avaliar com frequência a continuação da terapia analgésica e a necessidade de opioides do paciente.

B. Diagnóstico e tratamento da superdosagem de opioides

A injeção intravenosa de naloxona reverte radicalmente o coma produzido pela superdosagem de opioides, mas não aquele ocasionado por outros depressores do SNC. Naturalmente, o uso do antagonista não deve adiar a instituição de outras medidas terapêuticas, em particular suporte respiratório. (Ver também "Antagonistas opioides", adiante, e o Capítulo 58.)

C. Contraindicações e precauções na terapia

1. Uso de agonistas puros com agonistas parciais fracos – Quando um agonista parcial fraco, como a pentazocina, é administrada a um paciente que também está utilizando um agonista integral (p. ex., morfina), existe o risco de diminuição da analgesia ou até mesmo de indução de um estado de abstinência; por conseguinte, deve-se evitar a associação de um agonista integral com opioides agonistas parciais.

2. Uso em pacientes com traumatismo cranioencefálico – A retenção de dióxido de carbono causada pela depressão respiratória resulta em vasodilatação cerebral. Em pacientes com elevação da pressão intracraniana, isso pode produzir alterações letais na pressão cerebral.

3. Uso durante a gravidez – Em mulheres grávidas em uso crônico de opioides, o feto pode se tornar fisicamente dependente *in utero* e manifestar sintomas de abstinência no início do período pós-parto. O uso de uma dose diária pequena de apenas 6 mg de heroína (ou equivalente) pela mãe pode resultar em uma síndrome de abstinência leve no lactente, ao passo que uma dose duas vezes maior pode resultar em sinais e sintomas graves, inclusive irritabilidade, choro agudo, diarreia ou até mesmo convulsões. O reconhecimento do problema é auxiliado por uma cuidadosa história e exame físico. Quando os sintomas de abstinência são considerados relativamente leves, o tratamento é dirigido para o controle desses sintomas com a administração de certos fármacos, como o diazepam; em caso de abstinência mais grave, utiliza-se a tintura canforada de ópio (elixir paregórico; 0,4 mg de morfina/mL) em uma dose oral de 0,12 a 0,24 mL/kg. Foram também utilizadas doses orais de metadona (0,1 a 0,5 mg/kg).

4. Uso em pacientes com comprometimento da função pulmonar – Em pacientes com reserva respiratória limítrofe, as propriedades depressoras dos analgésicos opioides podem levar à insuficiência respiratória aguda.

TABELA 31-5 Interações medicamentosas dos opioides

Grupo de fármacos	Interação com opioides
Sedativos-hipnóticos	Aumento da depressão do SNC, particularmente depressão respiratória
Agentes antipsicóticos	Aumento da sedação. Efeitos variáveis sobre a depressão respiratória. Acentuação dos efeitos cardiovasculares (ações antimuscarínicas e α-bloqueadoras)
Inibidores da monoaminoxidase	Contraindicação relativa a todos os analgésicos opioides, devido à elevada incidência de coma hiperpirético; relatos de ocorrência de hipertensão

5. Uso em pacientes com comprometimento da função hepática ou renal – Como a morfina e seus congêneres são metabolizados principalmente no fígado, o seu uso pode ser questionável em pacientes que se encontram em pré-coma hepático. A meia-vida desses fármacos encontra-se prolongada em pacientes com comprometimento da função renal, e pode ocorrer acúmulo de morfina e seu metabólito glicuronídeo ativo; nesses pacientes, a dose pode ser reduzida.

6. Uso em pacientes com doença endócrina – Os pacientes com insuficiência suprarrenal (doença de Addison) e aqueles com hipotireoidismo (mixedema) podem ter respostas prolongadas e exageradas aos opioides.

Interações medicamentosas

Como os pacientes gravemente enfermos ou hospitalizados talvez necessitem de grandes quantidades de fármaco, existe a possibilidade de interações medicamentosas quando se administram analgésicos opioides. A Tabela 31-5 fornece uma relação de algumas dessas interações medicamentosas e as razões para não associar os fármacos citados com os opioides.

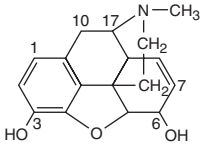
AGENTES ESPECÍFICOS

A seção que se segue descreve os analgésicos opioides mais importantes e amplamente utilizados, bem como características peculiares de cada fármaco específico. A Tabela 31-2 fornece dados sobre doses aproximadamente equivalentes a 10 mg de morfina intramuscular, eficácia oral *versus* parenteral, duração da analgesia e atividade intrínseca (eficácia máxima).

AGONISTAS FORTES

Fenantrenos

A **morfina**, a **hidromorfona** e a **oximorfona** são agonistas fortes que têm utilidade no tratamento da dor intensa. Esses protótipos já foram descritos detalhadamente.



Morfina

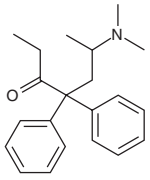
A **heroína** (diamorfina, diacetilmorfina) é potente e de ação rápida, porém de uso proibido nos Estados Unidos e no Canadá. Nos últimos anos, tem havido considerável agitação para

booksmedicos.org

se reintroduzir o seu uso. Entretanto, estudos duplo-cegos não sustentaram a alegação de que a heroína é mais efetiva do que a morfina no alívio da dor crônica intensa, pelo menos quando administrada por via intramuscular.

Fenileptilaminas

A **metadona** passou por um notável renascimento como analgésico potente e clinicamente útil. Pode ser administrada pelas vias oral, intravenosa, subcutânea, espinal e retal. É bem absorvida pelo trato gastrintestinal, e sua biodisponibilidade ultrapassa de longe a da morfina oral.



Metadona

A metadona não apenas é um potente agonista dos receptores μ, como também uma mistura racêmica dos isômeros D e L-metadona, capaz de bloquear tanto os receptores NMDA como os transportadores de recaptação monoaminérgica. Essas propriedades dos receptores não opioides contribuem para explicar a sua capacidade de aliviar a dor de tratamento difícil (neuropática, dor causada por câncer), em particular quando uma prova terapêutica anterior de morfina não obteve sucesso. Nesse aspecto, quando se observa o desenvolvimento de tolerância aos efeitos analgésicos ou de efeitos colaterais intoleráveis com o uso de doses crescentes de morfina ou de hidromorfona, o "revezamento de opioides", com substituição pela metadona, tem proporcionado uma analgesia superior, com 10 a 20% da dose diária equivalente de morfina. Em contraste com seu uso na supressão dos sintomas de abstinência de opioides, a prescrição da metadona como analgésico geralmente requer a sua administração a intervalos não superiores a 8 horas. Todavia, tendo em vista a farmacocinética altamente variável e a meia-vida longa (25 a 52 horas) da metadona, a sua administração inicial deve ser rigorosamente monitorada, a fim de evitar o aparecimento de efeitos colaterais potencialmente prejudiciais, sobretudo a depressão respiratória. Como a metadona é metabolizada por isoformas da CYP3A4 e da CYP2B6 no fígado, a inibição de sua via metabólica ou a presença de disfunção hepática também têm sido associadas a efeitos de superdosagem, inclusive depressão respiratória ou, mais raramente, arritmias cardíacas com QT prolongado.

A metadona é bastante usada no tratamento de abuso de opioides. A tolerância e a dependência física desenvolvem-se mais lentamente com a metadona do que com a morfina. Os sinais e sintomas de abstinência que surgem após a interrupção abrupta da metadona são mais leves, embora mais prolongados do que os da morfina. Essas propriedades tornam a metadona um fármaco útil na desintoxicação e manutenção do adicto de heroína que sofre recidiva crônica.

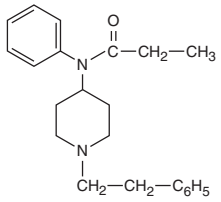
Para desintoxicação do adicto dependente de heroína são administradas doses baixas de metadona (5 a 10 mg por via oral), duas ou três vezes ao dia, durante dois ou três dias. Com a suspensão da metadona, o adicto apresenta uma síndrome de abstinência leve, porém suportável.

Na terapia de manutenção do indivíduo com recidiva de opioides, pode-se produzir deliberadamente uma tolerância a 50 a 100 mg/dia de metadona por via oral; nesse estado, o adicto apresenta tolerância cruzada à heroína, impedindo a maior parte dos efeitos de reforço da adição. Uma justificativa para programas de manutenção reside no fato de que o bloqueio do reforço obtido com o abuso de opioides ilícitos remove o impulso em obtê-los, reduzindo, assim, a atividade criminosa e tornando o adicto mais acessível à terapia psiquiátrica e de reabilitação. A base farmacológica para o uso da metadona em programas de manutenção é sólida, e a base sociológica, racional; entretanto, alguns programas que utilizam metadona fracassam, visto que o tratamento não farmacológico é inadequado.

A administração concomitante de metadona a adictos de heroína que sofrem recidivas tem sido questionada, devido ao risco aumentado de morte por superdosagem em consequência de parada respiratória. À medida que aumentou o número de pacientes que usam metadona prescrita para alívio da dor persistente, também houve um aumento na incidência de superdosagem acidental e complicações relacionadas com a depressão respiratória. A variabilidade no metabolismo da metadona, na ligação às proteínas, na sua distribuição e conversão não linear em doses de opioides desempenha uma função nos efeitos colaterais. Foi constatado que a buprenorfina, um agonista parcial dos receptores μ com propriedades de ação longa, é efetiva na desintoxicação de opioides e em programas de manutenção; presumivelmente, esse fármaco está associado a menor risco de mortalidade por superdosagem.

Fenilpiperidinas

A **fentanila** é um dos agentes mais utilizados da família de opioides sintéticos. Na atualidade, o subgrupo da fentanila inclui a **sufentanila**, a **alfentanila** e a **remifentanila**, além do composto original, fentanila.



Fentanila

Esses opioides diferem principalmente na sua potência e biodisponibilidade. A sufentanila é cinco a sete vezes mais potente do que a fentanila. A alfentanila é consideravelmente menos potente do que a fentanila, porém tem ação mais rápida e duração de ação bem mais curta. A remifentalina é metabolizada com muita rapidez por esterases sanguíneas e teciduais inespecíficas, tornando as suas meias-vidas farmacocinética e farmacodinâmica demasiado curtas. Essas propriedades são úteis quando esses fármacos são usados na prática anestésica. Embora a fentanila seja hoje o analgésico predominante da classe das fenilpiperidinas, a **petidina** continua sendo utilizada. Esse opioide mais antigo apresenta efeitos antimuscarínicos significativos, que podem constituir uma contraindicação se a taquicardia for um problema. Foi também relatada uma ação inotrópica negativa da petidina sobre o coração. Além disso, a petidina tem o potencial de produzir crises convulsivas em decorrência de seu metabólito, a norpetidina, em pacientes que recebem altas doses ou que apresentam insuficiência renal concomitante. Em virtude desse perfil indesejável, o uso da petidina como analgésico de primeira linha está se tornando cada vez mais raro.

Morfinanos

O **levorfanol** é um analgésico opioide sintético, que se assemelha estreitamente à morfina e que apresenta ações agonistas opioides μ, δ e κ, inibição da recaptação de serotonina-norepinefrina e propriedades de antagonista dos receptores NMDA.

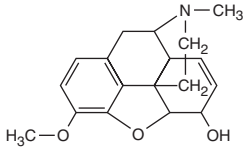
booksmedicos.org

AGONISTAS LEVES A MODERADOS

Fenantrenos

A **codeína**, a **di-hidrocodeína** e a **hidrocodona** apresentam menos afinidade de ligação aos receptores de opioides μ do que a morfina e, com frequência, exibem efeitos colaterais que limitam a dose máxima tolerada quando se procura obter uma analgesia comparável àquela produzida pela morfina.

A **oxicodona** é mais potente e prescrita como único fármaco em doses mais altas, como meio de liberação imediata ou de liberação controlada para o tratamento da dor moderada ou intensa. As combinações de hidrocodona ou oxicodona com paracetamol constituem as formulações predominantes de analgésicos de administração oral nos Estados Unidos para o tratamento da dor leve a moderada. Entretanto, houve um grande aumento no uso da oxicodona de liberação controlada na faixa posológica mais alta. Dispõe-se de uma formulação intravenosa de oxicodona fora dos Estados Unidos.



Codeína

Como cada comprimido de liberação controlada de oxicodona contém uma grande quantidade da substância para possibilitar uma ação prolongada, aqueles com intenção de abuso da formulação antiga extraíam a substância dos comprimidos esmagados e injetavam altas doses, resultando em abuso e possível superdosagem fatal. Em 2010, a FDA aprovou uma nova formulação de oxicodona de liberação controlada, que impede que os comprimidos sejam cortados, fragmentados, mastigados, triturados ou dissolvidos para liberar uma maior quantidade de oxicodona. Espera-se que essa nova formulação resulte em menor abuso por aspiração ou injeção. A FDA também está exigindo uma Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) que irá incluir a emissão de um guia de medicamentos a pacientes e uma exigência de orientação dos médicos sobre o uso apropriado aos analgésicos opioides no tratamento da dor. (Ver Quadro "Orientação aos médicos que prescrevem opioides".)

Fenileptilaminas

O **propoxifeno** é quimicamente relacionado com a metadona, porém apresenta atividade analgésica bastante baixa. Em virtude de sua baixa eficácia, é inapropriado para alívio da dor intensa, mesmo em associação com ácido acetilsalicílico. A incidência crescente de mortes associadas a seu uso e uso incorreto fez com que o fármaco fosse retirado dos Estados Unidos.

Fenilpiperidinas

O **difenoxilato** e seu metabólito, a **difenoxina**, não são utilizados para analgesia, mas para o tratamento da diarreia. São classificados dentro do grupo de controle mínimo (a difenoxina encontra-se na Grupo IV, e o difenoxilato, na Grupo V; ver contracapa), visto que a probabilidade de abuso é remota. A baixa solubilidade desses compostos limita o seu uso em injeção parenteral. Como agentes antidiarreicos, são utilizados em combinação com a atropina. A atropina é adicionada em uma concentração demasiado baixa para exercer efeito antidiarreico significativo, porém acredita-se que reduza ainda mais a probabilidade de uso abusivo.

Orientação aos médicos que prescrevem opioides

O tratamento da dor é um problema clínico farmacológico difícil, e os médicos que prescrevem opioides com frequência não têm conseguido perceber essa dificuldade. Em consequência, houve um acentuado aumento no número de casos de abuso de substâncias nos Estados Unidos e um aumento de quase quatro vezes no número de mortes por superdosagem em decorrência da prescrição de opioides entre 1999 e 2009. Essas estatísticas levaram a Food and Drug Administration a formular planos para os fabricantes de opioides, de modo a fornecer treinamento a todos os profissionais que os prescrevem. A FDA está trabalhando no sentido de planejar métodos pelos quais esse treinamento passaria a ser obrigatório para todos os médicos que prescrevem esses medicamentos, dando ênfase a um conhecimento detalhado da farmacologia clínica dos opioides, com orientação especial para formulações de ação longa e de liberação retardada. A ênfase educacional nas formulações de ação longa e liberação retardada (p. ex., metadona, oxicodona) reflete a sua associação a uma incidência disparada de morbidade e mortalidade.

A **loperamida** é um derivado fenilpiperidínico utilizado no controle da diarreia. Devido à sua ação nos receptores opioides μ periféricos e à ausência de efeito nos receptores do SNC, existem pesquisas em andamento para o seu possível uso analgésico efetivo. O potencial de abuso é considerado muito baixo, em virtude de seu acesso limitado ao cérebro. Por esse motivo, a loperamida está disponível sem necessidade de prescrição.

A dose habitual de todos esses fármacos antidiarreicos é de dois comprimidos no início e, a seguir, um comprimido a cada evacuação diarreica.

OPIOIDES COM AÇÕES MISTAS EM RECEPTORES

É preciso ter cuidado para não administrar qualquer agonista parcial ou fármaco com ações mistas sobre os receptores opioides a pacientes que utilizam agonistas puros, devido à falta de previsibilidade dos efeitos de ambos os fármacos; pode haver redução da analgesia ou precipitação de uma síndrome de abstinência explosiva.

Fenantrenos

Conforme assinalado anteriormente, a **buprenorfina** é um potente derivado do fenantreno de ação longa, que atua como agonista parcial dos receptores μ (baixa atividade intrínseca) e *antagonista* nos receptores δ e κ; por esse motivo, é designada como agonista-antagonista misto. Embora seja utilizada como analgésico, a buprenorfina pode antagonizar a ação de agonistas μ mais potentes, como a morfina. A buprenorfina liga-se também ao ORL1, o receptor de orfanina. A possível participação dessa propriedade no antagonismo da função μ está sendo estudada. A administração por via sublingual é preferida, a fim de evitar o efeito significativo de primeira passagem. A longa duração de ação da buprenorfina deve-se à sua lenta dissociação dos receptores μ. Essa propriedade torna seus efeitos resistentes à reversão com a naloxona. A buprenorfina foi aprovada pela FDA em 2002 para o tratamento da dependência de

booksmedicos.org

opioides, e os estudos realizados sugerem que ela é tão efetiva quanto a metadona para o tratamento da abstinência e desintoxicação de opioides em programas que incluem aconselhamento, apoio psicossocial e orientação por médicos qualificados no Drug Addiction Treatment Act. Diferentemente da metadona, a administração da buprenorfina em altas doses resulta em uma ação *antagonista* nos receptores opioides μ, limitando as suas propriedades de analgesia e depressão respiratória. Entretanto, as formulações de buprenorfina ainda podem causar depressão respiratória grave e morte, particularmente quando extraídas e injetadas por via intravenosa em associação com benzodiazepínicos ou usadas com outros depressores do SNC (i.e., sedativos, antipsicóticos ou álcool). A buprenorfina também está disponível em associação com a naloxona, um antagonista opioide μ puro para ajudar a prevenir o seu desvio para abuso intravenoso ilícito. Dispõe-se também de uma preparação com adesivo transdérmico de liberação lenta, que libera o fármaco durante uma semana. Foram relatados efeitos psicomiméticos, como alucinações, pesadelos e ansiedade, após o uso de fármacos com ações agonistas-antagonistas mistas.

A **pentazocina** (um benzomorfano) e a **nalbufina** são outros exemplos de analgésicos opioides com propriedades agonistas-antagonistas mistas. A nalbufina é um potente *agonista* dos receptores κ e um *antagonista* parcial dos receptores μ; é administrada por via parenteral. Em doses mais altas, parece haver um teto definido – não observado com o uso da morfina – para o efeito depressor respiratório. Infelizmente, quando ocorre depressão respiratória, ela pode ser relativamente resistente à reversão com naloxona, em virtude de sua maior afinidade pelo receptor em comparação com a naloxona.

Morfinanos

O **butorfanol** produz analgesia equivalente à nalbufina, porém parece produzir mais sedação em doses equianalgésicas. O butorfanol é considerado predominantemente um agonista dos receptores κ. Entretanto, também pode atuar como agonista parcial ou como antagonista nos receptores μ.

Benzomorfanos

A **pentazocina** é um κ-agonista com propriedades agonistas parciais ou μ-antagonistas fracas. Trata-se do agente misto mais antigo disponível. O fármaco pode ser administrado por via oral ou parenteral. Entretanto, devido às suas propriedades irritantes, não se recomenda a injeção subcutânea de pentazocina.

MISCELÂNEA

O **tramadol** é um analgésico de ação central, cujo mecanismo de ação baseia-se predominantemente em bloqueio da recaptação de serotonina. Foi também constatado que o tramadol inibe a função transportadora da norepinefrina. Como seu efeito analgésico é apenas parcialmente antagonizado pela naloxona, acredita-se que não dependa de sua ligação de baixa afinidade ao receptor μ para a sua atividade terapêutica. A dose recomendada é de 50 a 100 mg por via oral, quatro vezes ao dia. A toxicidade inclui a associação com convulsões; o fármaco é relativamente contraindicado em pacientes com história de epilepsia e ao uso com outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo. Outro risco grave é de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica, em particular quando administrados antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ver Capítulo 6). Outros efeitos colaterais incluem náuseas e tontura, porém esses sintomas geralmente desaparecem depois de vários dias de terapia. Até o momento, não foi relatada a ocorrência de quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a respiração ou sobre o sistema cardiovascular. Considerando-se o fato de que a ação analgésica do tramadol é, em grande parte, independente de sua ação nos receptores μ, esse fármaco pode atuar como adjuvante de agonistas opioides puros no tratamento da dor neuropática crônica.

O **tapentadol** é um analgésico com afinidade modesta pelos receptores opioides μ e ação significativa de inibição da recaptação de norepinefrina. Em modelos animais, seus efeitos analgésicos foram apenas moderadamente reduzidos pela naloxona, porém bastante reduzidos por um antagonista dos receptores α_2-adrenérgicos. Além disso, sua ligação ao transportador de norepinefrina (NET, ver Capítulo 6) foi mais forte do que a do tramadol, ao passo que sua ligação ao transportador de serotonina (SERT) foi menor do que a do tramadol. O tapentadol foi aprovado em 2008, e constatou-se que é tão efetivo quanto a oxicodona no tratamento da dor moderada a intensa, porém com perfil reduzido de queixas gastrintestinais, como náuseas. O tapentadol está associado a risco de convulsões em pacientes com distúrbios convulsivos e de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Não se sabe como comparar a utilidade clínica do tapentadol em relação ao tramadol ou outros analgésicos, cujo mecanismo de ação não se baseia primariamente na farmacologia dos receptores opioides.

ANTITUSSÍGENOS

Os analgésicos opioides estão entre os fármacos mais efetivos disponíveis para a supressão da tosse. Esse efeito é com frequência obtido com doses abaixo daquelas necessárias para a produção de analgesia. Os receptores envolvidos no efeito antitussígeno parecem diferir daqueles associados às outras ações dos opioides. Por exemplo, o efeito antitussígeno também é produzido por estereoisômeros das moléculas de opioides, que são desprovidos de efeitos analgésicos e tendência à adição (ver adiante).

O mecanismo fisiológico da tosse é complexo, e pouco se sabe a respeito do mecanismo específico de ação dos agentes antitussígenos opioides. É provável que tanto os efeitos centrais como os periféricos tenham alguma relevância.

Os derivados opioides mais comumente usados como antitussígenos são o **dextrometorfano**, a **codeína**, o **levopropoxifeno** e a **noscapina** (o levopropoxifeno e a noscapina não estão disponíveis nos Estados Unidos). Devem ser usados com cautela em pacientes que utilizam inibidores da monoaminoxidase (ver Tabela 31-5). As preparações de antitussígenos habitualmente também contêm expectorantes para diluir e liquefazer as secreções respiratórias. É importante assinalar que, devido a relatos crescentes de casos de morte em crianças pequenas que tomaram dextrometorfano em formulações de medicamentos de venda livre para "resfriado e tosse", seu uso em crianças com menos de 6 anos foi proibido pela FDA. Além disso, devido a variações no metabolismo da codeína, seu uso para qualquer propósito em crianças pequenas está sendo reconsiderado.

O dextrometorfano é o estereoisômero dextrorrotatório de um derivado metilado do levorfanol. É praticamente desprovido de propriedades de adição e provoca menos constipação intestinal do que a codeína. A dose antitussígena habitual é de 15 a 30 mg, 3 a 4 vezes ao dia. O fármaco está disponível em muitos produtos de venda livre. Foi também constatado que o

booksmedicos.org

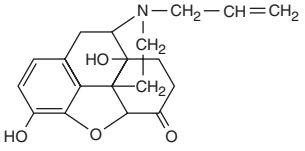
dextrometorfano aumenta a ação analgésica da morfina e, presumivelmente, de outros agonistas dos receptores μ. Entretanto, foi relatado que o abuso de sua forma purificada (em pó) tem levado a graves eventos adversos, inclusive morte.

A codeína, conforme assinalado, possui ação antitussígena útil em doses inferiores àquelas necessárias à produção de analgesia. Por conseguinte, uma dose de 15 mg costuma ser suficiente para alívio da tosse.

O levopropoxifeno é o estereoisômero do agonista opioide fraco dextropoproxifeno. É desprovido de efeitos opioides, embora se tenha descrito a ocorrência de sedação como efeito colateral. A dose antitussígena é de 50 a 100 mg a cada 4 horas.

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Os antagonistas opioides puros **naloxona**, **naltrexona** e **nalmefeno** são derivados da morfina, com substituintes mais volumosos na posição N_{17}. Esses agentes apresentam afinidade relativamente alta com os sítios de ligação dos opioides μ. Apresentam menos afinidade com outros receptores, mas também podem reverter os agonistas nos sítios receptores δ e κ.



Naloxona

Farmacocinética

A naloxona é normalmente administrada por injeção e apresenta curta duração de ação (1 a 2 horas) quando administrada por essa via. O processamento metabólico ocorre sobretudo por conjugação com glicuronídeo, semelhante ao dos agonistas opioides com grupos hidroxila livres. A naltrexona é bem absorvida após administração oral, mas pode sofrer rápido metabolismo de primeira passagem. Apresenta meia-vida de 10 horas, e a administração de uma dose única oral de 100 mg bloqueia os efeitos da heroína injetada por um período de até 48 horas. O nalmefeno, o mais recente desses fármacos, deriva da naltrexona, mas é disponível apenas para administração intravenosa. À semelhança da naloxona, o nalmefeno é utilizado na superdosagem de opioides, porém tem uma meia-vida mais longa (8 a 10 horas).

Farmacodinâmica

Quando administrados na ausência de agonistas, esses antagonistas são quase sempre inertes em doses que produzem acentuado antagonismo dos efeitos opioides agonistas.

Quando administrado por via intravenosa a um indivíduo tratado com morfina, o antagonista reverte radicalmente e por completo os efeitos opioides dentro de 1 a 3 minutos. Em indivíduos com depressão aguda em consequência de superdosagem por opioide, o antagonista normaliza efetivamente a respiração, o nível de consciência, o tamanho das pupilas, a atividade intestinal e a percepção da dor. Em indivíduos dependentes que apresentam aparência normal enquanto utilizam opioides, a administração de naloxona ou de naltrexona precipita quase que instantaneamente uma síndrome de abstinência.

Não ocorre nenhuma tolerância à ação antagonista desses agentes, e tampouco a sua suspensão após administração crônica precipita uma síndrome de abstinência.

Uso clínico

A naloxona é um antagonista puro, preferido a agentes antagonistas-agonistas fracos mais antigos, que eram usados principalmente como antagonistas, como a nalorfina e o levalorfano.

A principal aplicação da naloxona consiste no tratamento da superdosagem aguda de opioides (ver também Capítulo 58). *É muito importante considerar a duração de ação relativamente curta da naloxona, visto que o paciente com depressão grave pode recuperar-se após uma dose única de naloxona e parecer normal, para novamente entrar em estado de coma depois de 1 a 2 horas.*

A dose inicial habitual de naxolona é de 0,1 a 0,4 mg por via intravenosa no tratamento da depressão respiratória e do SNC potencialmente fatal. A manutenção é feita com o mesmo fármaco, 0,4 a 0,8 mg por via intravenosa, repetindo-se a dose sempre que necessário. Ao utilizar a naloxona no recém-nascido com grave depressão por opioides, é importante iniciar com doses de 5 a 10 mcg/kg e considerar uma segunda dose, até um total de 25 mcg/kg, se não for observada nenhuma resposta.

A naloxona em dose baixa (0,04 mg) está desempenhando uma função crescente no tratamento dos efeitos colaterais comumente associados ao uso de opioides por via intravenosa ou epidural. A cuidadosa titulação da dose de naloxona pode eliminar o prurido, as náuseas e os vômitos, ao mesmo tempo em que preserva a analgesia. Para esse propósito, a naloxona oral e análogos modificados da naloxona e naltrexona foram aprovados pela FDA. Este incluem o **brometo de metilnaltrexona** para o tratamento da constipação intestinal em pacientes com doença avançada de estágio tardio, e a **alvimopana** para o tratamento do íleo pós-operatório após cirurgia de ressecção intestinal. A metilnaloxona apresenta uma amina quaternária que impede a sua passagem através da barreira hematencefálica. A alvimopana possui alta afinidade pelos receptores μ periféricos e não compromete os efeitos centrais dos agonistas opioides μ. O principal mecanismo do efeito terapêutico seletivo desses agentes consiste em antagonismo dos receptores μ entéricos periféricos, com penetração mínima no SNC.

Em virtude de sua longa duração de ação, a naltrexona foi proposta como fármaco de manutenção para adictos em programas de tratamento. A administração de uma dose única em dias alternados bloqueia praticamente todos os efeitos de uma dose de heroína. Pode-se antecipar que essa abordagem de reabilitação não deve ser popular em uma grande porcentagem de usuários de droga, a não ser que estejam motivados a livrar-se da dependência. A naltrexona também é usada em associação com sulfato de morfina em uma formulação de liberação controlada em que 20 a 100 mg de morfina são liberados lentamente durante 8 a 12 horas ou mais para o controle da dor pós-operatória prolongada. A naltrexona, 0,4 a 4 mg, é sequestrada no centro dos comprimidos na formulação, e a sua presença tem por objetivo impedir o uso abusivo da morfina (por trituração e extração das cápsulas).

Há evidências de que a naltrexona diminui o desejo compulsivo por álcool em alcoolistas crônicos ao aumentar a liberação basal de β-endorfinas, e o fármaco foi aprovado pela FDA com esse propósito (ver Capítulo 23). A naltrexona também facilita a abstinência da nicotina (tabagismo) com redução do ganho de peso. Com efeito, uma associação de naltrexona com bupropiona (Capítulo 16) também pode oferecer uma estratégia efetiva e sinérgica para a perda de peso. Se os estudos clínicos atuais demonstrarem segurança cardiovascular durante o seu uso prolongado, essa associação e outros medicamentos para perda de peso relacionados com a naltrexona poderão finalmente ter a aprovação da FDA.

booksmedicos.org

RESUMO Opioides, substitutos de opioides e antagonistas de opioides

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades
AGONISTAS OPIOIDES				
• Morfina • Metadona • Fentanila	Agonistas fortes dos receptores μ • afinidade variável pelos receptores δ e κ	Analgesia • alívio da ansiedade • sedação • redução do trânsito intestinal	Dor intensa • adjuvante na anestesia (fentanila, morfina) • edema pulmonar (apenas morfina) • manutenção em programas de reabilitação (apenas metadona)	Efeito de primeira passagem • duração de 1-4 h, exceto a metadona, 4-6 h • *Toxicidade:* depressão respiratória • constipação intestinal grave • tendência à adição • convulsões
• *Hidromorfona, oximorfona: semelhantes à morfina na sua eficácia, porém com maior potência* • *Petidina (meperidina): agonista forte com efeitos anticolinérgicos* • *Oxicodona: analgesia dependente da dose* • *Sufentanila, alfentanila, remifentanila: semelhantes à fentanila, porém com duração de ação mais curta*				
• Codeína • Hidrocodona	Menos eficazes do que a morfina • podem antagonizar os agonistas fortes	Semelhantes aos dos agonistas fortes • efeitos mais fracos	Dor leve a moderada • tosse (codeína)	Semelhantes aos dos agonistas fortes, efeitos tóxicos dependentes da variação genética do metabolismo
AGONISTAS-ANTAGONISTAS OPIOIDES MISTOS				
• Buprenorfina	μ-agonista parcial • κ-antagonista	Semelhante aos dos agonistas fortes, porém pode antagonizar seus efeitos • reduz também o desejo compulsivo por álcool	Dor moderada • alguns programas de reabilitação para manutenção	Duração de ação longa de 4-8 h • pode precipitar uma síndrome de abstinência
• Nalbufina	κ-agonista • μ-antagonista	Semelhantes aos da buprenorfina	Dor moderada	Semelhantes aos da buprenorfina
ANTITUSSÍGENOS				
• Dextrometorfano	Pouco elucidado, porém os μ-agonistas fortes e parciais também são antitussígenos efetivos	Reduz o reflexo da tosse • o dextrometorfano e o levopropoxifeno não são analgésicos	Tosse debilitante aguda	Duração de 30 a 60 min • *Toxicidade:* mínimos quando administrados conforme recomendação
• *Codeína, levopropoxifeno: semelhantes ao dextrometofano*				
ANTAGONISTAS OPIOIDES				
• Naloxona	Antagonista nos receptores μ, δ e κ	Antagoniza rapidamente todos os efeitos opioides	Superdosagem de opioides	Duração de 1-2 h (pode haver necessidade de repetir a dose no tratamento da superdosagem) • *Toxicidade:* precipita uma síndrome de abstinência em usuários dependentes
• *Naltrexona, nalmefena: semelhantes à naloxona, porém com duração de ação mais longa (10 h); a naltrexona é usada em programas de manutenção e pode bloquear os efeitos da heroína por até 48 horas; a naltrexona é também usada no tratamento da dependência de álcool e nicotina; quando associada à bupropiona, pode ser efetiva em programas de perda de peso*				
• *Alvimopana, brometo de metilnaltrexona: antagonistas potentes dos receptores μ com pouca entrada no sistema nervoso central; podem ser usados no tratamento da constipação intestinal grave induzida por opioides sem precipitação de síndrome de abstinência*				
OUTROS ANALGÉSICOS USADOS NA DOR DE INTENSIDADE MODERADA				
• Tapentadol	μ-agonista moderado, inibidor forte do NET	Analgesia	Dor moderada	Duração de 4-6 h • *Toxicidade:* cefaleia, náuseas e vômitos, possível dependência
• Tramadol	Efeitos mistos: μ-agonista fraco, inibidor moderado do SERT, inibidor fraco do NET	Analgesia	Dor moderada adjuvante dos opioides nas síndromes de dor crônica	Duração de 4-6 h • *Toxicidade:* crises convulsivas • risco de síndrome serotoninérgica

NET, transportador de recaptação de norepinefrina; SERT, transportador de recaptação de serotonina.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
ANALGÉSICOS OPIOIDES
Acetato de levometadil**
Alfentanila
Buprenorfina
Butorfanol
Codeína (sulfato ou fosfato)
Fentanila transdérmico
Hidromorfona
Nalbufina
Oxicodona
Oximorfona
Pentazocina
Remifentanila
Sufentanila
Sulfato de morfina
Oral, retal, parenteral
Cápsulas orais de liberação prolongada (sulfato de morfina/cloridrato de naltrexona)
Cápsulas orais de liberação retardada
OUTROS ANALGÉSICOS
Tapentadol
Tramadol
Ziconotida
ASSOCIAÇÕES ANALGÉSICAS‡
Codeína/ácido acetilsalicílico
Codeína/paracetamol
Hidrocodona/ibuprofeno
Hidrocodona/paracetamol
Oxicodona/ácido acetilsalicílico
Oxicodona/paracetamol
ANTAGONISTAS OPIOIDES
Alvimopana
Metilnaltrexona
Nalmefeno
Naloxona
Naltrexona
ANTITUSSÍGENOS
Codeína
Dextrometorfano

*As preparações de opioides antidiarreicos estão listadas no Capítulo 62.
**Fármaco órfão aprovado apenas para o tratamento da adição de narcóticos.
‡Existem dúzias de produtos de associação; apenas alguns dos mais prescritos estão listados aqui. Os produtos de associação com codeína, disponíveis em várias potências, estão habitualmente designados por Número 2 (15 mg de codeína), 3 (30 mg de codeína) e 4 (60 mg de codeína). Os médicos que prescrevem esses fármacos devem estar atentos para o possível perigo de lesão renal ou hepática provocada por paracetamol, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides contidos nessas associações analgésicas.

REFERÊNCIAS

Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia. Anesthesiology 2006; 104:570.

Anton RF: Naltrexone for the management of alcohol dependence. N Eng J Med 2008;359:715.

Basbaum AI et al: Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139:267.

Basbaum AI, Jessel T: The perception of pain. In: Kandel ER et al (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Benedetti C, Premuda L: The history of opium and its derivatives. In: Benedetti C et al (editors): *Advances in Pain Research and Therapy*, vol 14. Raven Press, 1990.

Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW: Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther 2002;303:557.

Chu LF, Angst MS, Clark D: Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 2008;24:479.

Curran MP et al: Alvimopan. Drugs 2008;68:2011.

Dahan A et al: Sex-specific responses to opiates: Animal and human studies. Anesth Analg 2008;107:83.

Davis MP, Walsh D: Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer 2001;9:73.

Ferner RE, Daniels AM: Office-based treatment of opioid-dependent patients. N Engl J Med 2003;348:81.

Ferrante FM: Principles of opioid pharmacotherapy: Practical implications of basic mechanisms. J Pain Symptom Manage 1996;11:265.

Fields HL, Basbaum AI: Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R (editors): *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, 1999.

Fillingim RB, Gear RW: Sex differences in opioid analgesia: Clinical and experimental findings. Eur J Pain 2004;8:413.

Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA: Effects of *N*-methyl-d-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and l-methadone-induced antinociception in mice. J Pain 2005;6:425.

Goldman D, Barr CS: Restoring the addicted brain. N Engl J Med 2002;347:843.

Inui S: Nalfurafine hydrochloride for the treatment of pruritus. Expert Opin Pharmacother 2012;13:1507.

Joly V et al: Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology 2005;103:147.

Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001; 413:203.

Kalso E et al: No pain, no gain: Clinical excellence and scientific rigour–lessons learned from IA morphine. Pain 2002;98:269.

Kiefer BL: Opioids: First lessons from knockout mice. Trends Pharmacol Sci 1999;20:19.

Kim JA et al: Morphine-induced receptor endocytosis in a novel knockin mouse reduces tolerance and dependence. Curr Biol 2008;18:129.

King T et al: Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. Pain 2005;116:276.

Lai J et al: Pronociceptive actions of dynorphin via bradykinin receptors. Neurosci Lett 2008;437:175.

Lambert DG: The nociceptin/orphanin FQ receptor: A target with broad therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2008;7:694.

Laughlin TM, Larson AA, Wilcox GL: Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. J Pharmacol Exp Ther 2001;299:6.

Liaw WI et al: Distinct expression of synaptic NR2A and NR2B in the central nervous system and impaired morphine tolerance and physical dependence in mice deficient in postsynaptic density-93 protein. Mol Pain 2008;4:45.

Liu XY et al: Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. Cell 2011;147:447.

McGaraughty S, Heinricher MM: Microinjection of morphine into various amygdaloid nuclei differentially affects nociceptive responsiveness and RVM neuronal activity. Pain 2002;96:153.

Mercadante S, Arcuri E: Opioids and renal function. J Pain 2004;5:2.

Meunier J, Mouledous L, Topham CM: The nociceptin (ORL1) receptor: Molecular cloning and functional architecture. Peptides 2000;21:893.

Mitchell JM, Basbaum AI, Fields HL: A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. Nat Neurosci 2000;3:47.

Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010;363:1981.

Pan YX: Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: Alternate pre-mRNA splicing and promoters. DNA Cell Biol 2005;24:736.

Reimann F et al: Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:5148.

Reynolds SM et al: The pharmacology of cough. Trends Pharmacol Sci 2004; 25:569.

Rittner HL, Brack A, Stein C: Pain and the immune system. Br J Anaesth 2008; 101:40.

booksmedicos.org

Scherrer G et al: Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. Cell 2009;137:1148.
Skarke C, Geisslinger G, Lotsch J: Is morphine-3-glucuronide of therapeutic relevance? Pain 2005;116:177.
Smith MT: Differences between and combinations of opioids revisited. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:596.
Smith MT: Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000;27:524.
Stein C, Schafer M, Machelska H: Attacking pain at its source: New perspectives on opioids. Nat Med 2003;9:1003.
Vanderah TW et al: Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: Descending facilitation and spinal dynorphin. Pain 2001;92:5.
Waldhoer M et al: A heterodimer-selective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimers. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:9050.
Wang Z et al: Pronociceptive actions of dynorphin maintain chronic neuropathic pain. J Neurosci 2001;21:1779.
Wild JE et al: Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract 2010;10:416.
Williams JT, Christie MJ, Manzoni O: Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2001;81:299.
Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. Science 2000;288:1765.
Zhao GM et al: Profound spinal tolerance after repeated exposure to a highly selective mu-opioid peptide agonist: Role of delta-opioid receptors. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:188.
Zubieta JK et al: Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 2001;293:311.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Neste caso, o tratamento da dor intensa deve consistir na administração de um potente analgésico opioide intravenoso, como a morfina, a hidromorfona ou a fentanila. Antes da administração de uma dose adicional de analgésico opioide, espera-se que o paciente necessite de reavaliação frequente da intensidade da dor e do aparecimento de efeitos colaterais potenciais. Tendo em vista a história de doença pulmonar, o paciente também corre risco aumentado de desenvolver depressão respiratória. Uma avaliação frequente do nível de consciência, frequência respiratória, saturação de oxigênio fracional e outros parâmetros vitais auxiliam a alcançar a meta de alívio da dor, minimizando a depressão respiratória. Deve-se evitar, se possível, o uso concomitante de agentes sedativos, como benzodiazepínicos, os quais devem ser administrados apenas com muita cautela.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

32 Drogas de uso abusivo

Christian Lüscher, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 47 anos foi recentemente promovido como diretor de uma empresa de transporte. Uma inspeção de rotina dos livros de contabilidade revela a falta de uma grande soma de dinheiro. Uma investigação subsequente descobre que ele vem desviando mais de 20 mil reais por mês na compra de cocaína; atualmente, ele consome 2 a 3 g por dia. Ele também bebe várias cervejas por dia, além de 5 a 8 doses de vodka à noite. Nas noites dos fins de semana, frequenta clubes, onde costuma consumir 2 a 3 comprimidos de *ecstasy*. Começou a usar drogas aos 18 anos; nas festas, fumava maconha (5 a 6 baseados nos fins de semana), porém também fez uso de cocaína. Esse "uso recreativo" foi subitamente interrompido quando casou aos 27 anos e participou de um programa de treinamento profissional que lhe permitiu obter o emprego atual, agora ameaçado pelo uso de cocaína. Pode-se afirmar que esse homem é adicto, dependente, ou ambos? Qual é o motivo que leva ao uso concomitante de várias drogas de abuso diferentes?

As drogas são usadas de modo abusivo (utilizadas de maneiras não aprovadas medicamente) por sua capacidade de causar fortes sensações de euforia ou alterar a percepção. Entretanto, a exposição repetida provoca alterações adaptativas disseminadas no cérebro. Em consequência, o uso de drogas pode tornar-se compulsivo – constituindo a marca da adição.

NEUROBIOLOGIA BÁSICA DO ABUSO DE DROGAS

DEPENDÊNCIA *VERSUS* ADIÇÃO

Pesquisas neurobiológicas recentes levaram à separação conceitual e mecanicista de "dependência" e "adição". O termo mais antigo "dependência física" é, hoje, designado como **dependência**, ao passo que a "dependência psicológica" é simplesmente denominada **adição**.

Toda droga com potencial de adição causa seu próprio espectro característico de efeitos agudos, porém todas compartilham a capacidade de induzir fortes sensações de euforia e recompensa. Com exposição repetida, as drogas que provocam adição induzem alterações adaptativas, como tolerância (i.e., escalonamento da dose para manutenção do efeito). Quando a droga de abuso não está mais disponível, os sinais de abstinência tornam-se aparentes. Uma combinação desses sinais, designada como **síndrome de abstinência,** define a *dependência*. A dependência nem sempre é um correlato do abuso de drogas – ela também pode ocorrer com muitas classes de fármacos não psicoativos, como vasoconstritores simpatomiméticos e broncodilatadores, bem como vasodilatadores de nitrato orgânico. Por outro lado, a *adição* consiste no uso compulsivo e recorrente da droga, a despeito das consequências negativas, algumas vezes deflagrado por desejos compulsivos que ocorrem em resposta a indícios contextuais (ver Quadro "Modelos animais na pesquisa sobre adição"). Embora ocorra invariavelmente dependência com exposição crônica, apenas uma pequena porcentagem de indivíduos desenvolverá um hábito, perderá o controle ou se tornará adicto. Por exemplo, poucos pacientes tratados com opioides como analgésicos desejam o fármaco após a sua interrupção. Apenas uma pessoa em cada seis torna-se adicta no decorrer de um período de 10 anos após o primeiro uso de cocaína. Em contrapartida, a recidiva é muito comum nos adictos após uma abstinência bem-sucedida quando, por definição, não são mais dependentes.

AS DROGAS QUE PROVOCAM ADIÇÃO AUMENTAM O NÍVEL DE DOPAMINA: REFORÇO

Para compreender as alterações em longo prazo induzidas por drogas de abuso é necessário identificar seus alvos moleculares e celulares iniciais. Uma combinação de abordagens em animais e em seres humanos, incluindo exames de imagens funcionais, revelou que o sistema dopaminérgico mesolímbico constitui o principal alvo das drogas de abuso. Esse sistema origina-se na **área tegmentar ventral (ATV)**, uma minúscula estrutura na extremidade do tronco encefálico, que se projeta para o ***nucleus***

booksmedicos.org

accumbens, para a amígdala, para o hipocampo e para o córtex pré-frontal (Figura 32-1). Os neurônios de projeção da ATV são, em sua maioria, produtores de dopamina. Quando os neurônios de dopamina da ATV começam a disparar em salvas, ocorre a liberação de grandes quantidades de dopamina no *nucleus accumbens* e no córtex pré-frontal. Estudos iniciais realizados em animais, emparelhando a estimulação elétrica da ATV com respostas operantes (p. ex., pressionar uma alavanca) que resultam em forte reforço, estabeleceram a função central do sistema dopaminérgico mesolímbico no processo de recompensa. A aplicação direta de drogas na ATV também atua como poderoso reforço, e a administração sistêmica de drogas de abuso provoca liberação de dopamina. Até mesmo a ativação seletiva dos neurônios dopaminérgicos é suficiente para induzir alterações comportamentais normalmente observadas com drogas que provocam adição. Essas intervenções muito seletivas utilizam métodos optogenéticos. Camundongos com liberdade de movimentação são expostos a uma luz azul por meio de condutores de luz para ativar a rodopsina do canal, um canal de cátions regulado pela luz, artificialmente expresso em neurônios dopaminérgicos. Em consequência, os camundongos se autoadministram luz azul; o emparelhamento da ativação dos neurônios dopaminérgicos da ATV pela luz com um ambiente específico estabelece uma preferência de longa duração quanto ao local. Em contrapartida, o uso de efetores optogenéticos inibitórios ou a ativação de neurônios inibitórios proximalmente provoca aversão.

Como regra, todas as drogas de adição ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico. O significado desse aumento da dopamina no que concerne ao comportamento ainda é debatido. Uma hipótese atraente sustenta que a dopamina mesolímbica codifica a diferença entre recompensa esperada e recompensa real, constituindo, assim, um forte sinal de aprendizagem (ver Quadro "Hipótese dopaminérgica da adição").

Como cada substância de adição possui um alvo molecular específico que desencadeia mecanismos celulares distintos para ativar o sistema mesolímbico, podem-se distinguir três classes: um primeiro grupo liga-se a **receptores acoplados à proteína G_{io}**, um segundo grupo interage com **receptores ionotrópicos** ou **canais iônicos**, e um terceiro grupo tem como alvo o **transportador de dopamina** (Tabela 32-1 e Figura 32-2). Os receptores acoplados à proteína G (GPCR) da família G_{io} inibem os neurônios por meio de hiperpolarização pós-sináptica e regulação pré-sináptica da liberação do transmissor. Na ATV, a ação dessas substâncias é observada preferencialmente nos neurônios de ácido γ-aminobutírico (GABA), que atuam como interneurônios inibitórios locais. As drogas de adição que se ligam aos receptores ionotrópicos e aos canais iônicos podem exercer efeitos combinados sobre os neurônios dopaminérgicos e GABA, provocando aumento de liberação da dopamina. Por fim, as drogas de adição que interferem nos transportadores de monoamina bloqueiam a recaptação ou estimulam a liberação não vesicular de dopamina, provocando acúmulo de dopamina extracelular nas estruturas-alvo. Como os neurônios da ATV também expressam transportadores somatodendríticos, que em geral depuram a dopamina liberada pelos dendritos, as substâncias de classe 3 também aumentam os níveis de dopamina na ATV. Embora as substâncias dessa classe afetem os transportadores de outras monoaminas (norepinefrina, serotonina), a ação sobre o transportador dopaminérgico continua sendo central para a adição. Isso é compatível com as observações de que os antidepressivos que bloqueiam a captação de serotonina e de norepinefrina, mas não a da dopamina, não causam adição, mesmo após uso prolongado.

Modelos animais na pesquisa sobre adição

Muitos dos avanços recentes na pesquisa de adição tornaram-se possíveis em virtude do uso de modelos animais. Como as drogas de abuso não são apenas recompensadoras, mas também reforçadoras, um animal aprende determinado comportamento (p. ex., pressionar uma alavanca) quando associado à administração de uma droga. Nesse paradigma de autoadministração, o número de vezes que o animal pressionar a alavanca para obter uma única dose reflete a força do reforço e, portanto, constitui uma medida das propriedades de recompensa de uma droga. A observação de sinais de abstinência específicos em roedores (p. ex., pulos de fuga ou sacudidas de "cachorro molhado" após a interrupção abrupta da administração crônica de morfina) possibilita a quantificação da dependência. Tem sido difícil desenvolver testes comportamentais para adição nos roedores e, até o momento, nenhum teste conseguiu capturar por completo a complexidade da doença. Entretanto, é possível modelar componentes centrais da adição; por exemplo, por meio de monitoração da sensibilização comportamental e preferência condicionada a determinado local. No primeiro teste, observa-se um aumento da atividade locomotora com a exposição intermitente à droga. No segundo teste, avalia-se a preferência por determinado ambiente associado à exposição à droga, medindo-se o tempo que um animal permanece no compartimento onde a droga foi recebida, em comparação com o período em que fica no compartimento onde foi injetado apenas soro fisiológico (preferência condicionada ao local). Ambos os testes compartilham uma sensibilidade a efeitos condicionados a um estímulo das drogas de adição. Exposições subsequentes ao ambiente na ausência da droga levam à extinção da preferência pelo local, a qual pode ser restabelecida com uma pequena dose da droga ou com a apresentação de um estímulo condicionado. Essas alterações persistentes servem como modelo de recidiva e foram ligadas à plasticidade sináptica da transmissão excitatória na área tegmentar ventral, *nucleus accumbens* e córtex pré-frontal (ver também o Quadro "Hipótese dopaminérgica da adição"). Testes mais sofisticados dependem da autoadministração da droga, em que o rato ou o camundongo precisa pressionar uma alavanca para obter uma injeção de cocaína, por exemplo. Quando o animal aprende a associação com um estímulo condicionado (p. ex., luz ou som breve), a simples apresentação da pista desencadeia o comportamento de busca da droga. A autoadministração prolongada de drogas aditivas durante meses leva os ratos a terem comportamentos que se assemelham muito à adição nos seres humanos. Esses roedores "adictos" são muito motivados a procurar cocaína, continuam procurando a droga mesmo quando ela não está mais disponível e autoadministram cocaína, apesar das consequências negativas, como choque elétrico no pé. Esses achados sugerem que a adição é uma doença que não respeita os limites das espécies.

DEPENDÊNCIA: TOLERÂNCIA E ABSTINÊNCIA

Com exposição crônica a drogas de adição, o cérebro demonstra sinais de adaptação. Por exemplo, se a morfina for usada a

booksmedicos.org

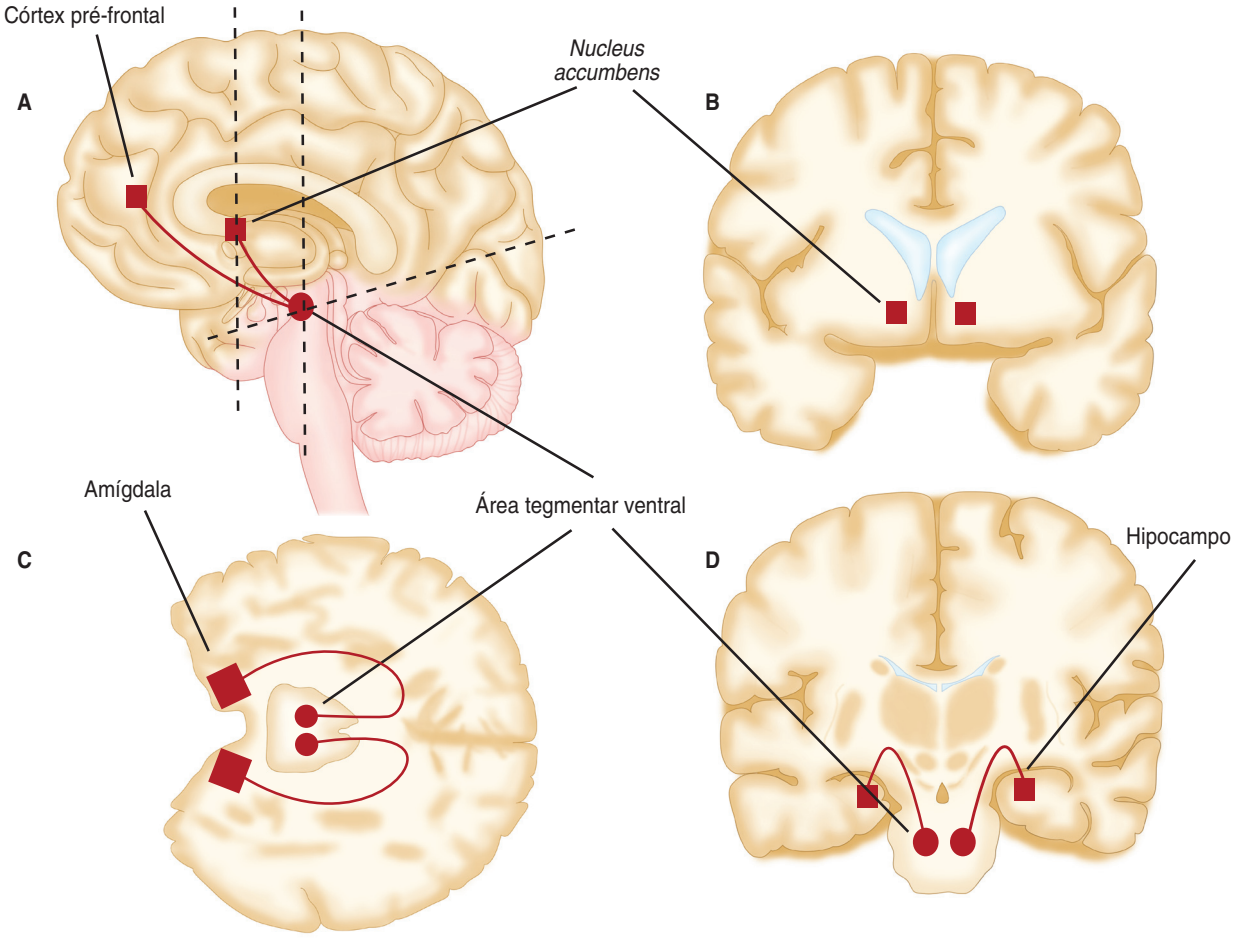


FIGURA 32-1 Principais conexões do sistema dopaminérgico mesolímbico no cérebro. Diagrama esquemático de cortes do cérebro ilustrando que as projeções dopaminérgicas originam-se na área tegmentar ventral (ATV) e têm como alvo o *nucleus accumbens*, o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo. As linhas tracejadas no corte sagital indicam onde foram feitos os cortes horizontal e coronal.

intervalos curtos, a dose precisa ser progressivamente aumentada no decorrer de vários dias para se manterem os efeitos analgésicos ou de recompensa. Esse fenômeno é denominado tolerância. Pode tornar-se um grave problema, devido aos efeitos colaterais crescentes – por exemplo, depressão respiratória –, que não apresentam tanta tolerância e que pode levar à morte por superdosagem.

A tolerância a opioides pode ser causada pela redução da concentração de um fármaco ou duração de ação mais curta em um sistema-alvo (tolerância farmacocinética). De modo alternativo, pode envolver alterações na função dos receptores de opioides μ (tolerância farmacodinâmica). Com efeito, muitos agonistas dos receptores opioides μ promovem uma acentuada fosforilação dos receptores, que desencadeia o recrutamento da proteína adaptadora β-arrestina causando o desacoplamento das proteínas G do receptor e a sua internalização em poucos minutos (ver Capítulo 2). Como isso diminui a sinalização, é tentador explicar a tolerância por esse tipo de mecanismo. Entretanto, a morfina, que induz fortemente tolerância, não recruta a β-arrestina e não consegue promover a internalização do receptor. Em contrapartida, outros agonistas que estimulam a internalização dos receptores com muita eficiência só induzem uma tolerância modesta. Com base nessas observações, foi aventada a hipótese de que a dessensibilização e a internalização dos receptores na verdade protegem a célula da superestimulação. Nesse modelo, a morfina, ao ser incapaz de desencadear a endocitose dos receptores, estimula de modo desproporcional os processos adaptativos que, finalmente, produzem tolerância. Embora ainda esteja em fase de investigação, a identidade molecular desses processos pode se assemelhar à daqueles envolvidos na abstinência (ver adiante).

As mudanças adaptativas tornam-se muito aparentes uma vez interrompida a exposição a determinada substância. Esse estado, denominado **abstinência**, é observado, em graus variados, após exposição crônica à maioria das drogas de abuso. A abstinência de opioides nos seres humanos é particularmente forte (descrita adiante). Estudos realizados em roedores contribuíram bastante para a compreensão dos mecanismos neurais e moleculares subjacentes à dependência. Por exemplo, sinais de dependência, bem como analgesia e recompensa, são abolidos em camundongos nocaute que carecem do receptor opioide μ, mas não em camundongos que carecem de outros receptores opioides (δ, κ). Embora a ativação do opioide μ, a princípio, iniba fortemente a adenililciclase, essa inibição torna-se mais fraca depois de vários dias de exposição repetida. A diminuição da inibição da adenililciclase decorre de uma contra-adaptação do sistema enzimático durante a exposição à droga que resulta em superprodução de AMPc durante a abstinência

booksmedicos.org

subsequente. Existem vários mecanismos para essa resposta compensatória à adenililciclase, incluindo a suprarregulação da transcrição da enzima. Por sua vez, as concentrações aumentadas de AMPc ativam com força o fator de transcrição proteína de ligação de elementos de resposta ao AMP cíclico (CREB), com consequente regulação dos genes distais. Desses poucos genes identificados até o momento, um dos mais interessantes é o do ligante de opioide κ endógeno, a dinorfina. Os principais alvos da dinorfina são os receptores opioides κ que regulam a liberação de dopamina no *nucleus accumbens.*

ADIÇÃO: UMA DOENÇA DE APRENDIZAGEM MAL ADAPTATIVA

A adição caracteriza-se por uma alta motivação em obter e usar uma droga apesar de suas consequências negativas. Com o passar do tempo, o uso da droga torna-se compulsivo ("querer sem gostar"). A adição é uma doença recalcitrante, crônica, com recidiva persistente e muito difícil de tratar.

O problema central reside no fato de que, até mesmo com abstinência bem-sucedida e períodos prolongados sem a droga, os indivíduos adictos correm alto risco de sofrer recidiva. Geralmente, a recidiva é desencadeada por uma das três condições seguintes: reexposição à droga de adição, estresse ou contexto que relembra o uso anterior da droga. Parece que, quando emparelhado com o uso de drogas, um estímulo neutro pode passar por uma mudança e motivar ("deflagrar") o comportamento relacionado com a adição. Esse fenômeno pode envolver a plasticidade sináptica nos núcleos-alvo da projeção mesolímbica (p. ex., projeções do córtex pré-frontal medial para os neurônios do *nucleus accumbens* que expressam os receptores D_1). Vários estudos recentes sugerem que o recrutamento do estriado dorsal é responsável pela compulsão. Esse deslocamento pode depender da plasticidade sináptica do *nucleus accumbens*

Hipótese dopaminérgica da adição

Na versão mais antiga da hipótese descrita neste capítulo, acreditava-se que a dopamina mesolímbica era o correlato neuroquímico do prazer e da recompensa. Entretanto, na última década, evidências experimentais levaram a várias revisões. A liberação fásica da dopamina pode, na verdade, codificar o *erro de previsão* da recompensa, em lugar da recompensa em si. Essa distinção baseia-se nas observações pioneiras feitas em macacos, em que os neurônios dopaminérgicos na ATV são ativados de maneira mais eficiente por uma recompensa (p. ex., algumas gotas de suco de fruta) que não é antecipada. Quando o animal aprende a prever a ocorrência de uma recompensa (p. ex., associando-a a um estímulo, como um som), os neurônios dopaminérgicos cessam de responder à recompensa em si (suco), mas aumentam a sua frequência de disparo quando ocorre o estímulo condicionado (som). Por fim, se a recompensa for prevista, mas não recebida (som, porém sem suco), os neurônios dopaminérgicos são inibidos abaixo de sua atividade basal e tornam-se silenciosos. Em outras palavras, o sistema mesolímbico efetua uma varredura contínua da situação de recompensa. Ele aumenta sua atividade quando a recompensa é maior do que o esperado e deixa de ser ativo no caso oposto, codificando, assim, o erro de previsão da recompensa.

Em condições fisiológicas, o sinal dopaminérgico mesolímbico poderia representar um sinal de aprendizagem, responsável pelo reforço da adaptação comportamental construtiva (p. ex., aprender a pressionar uma alavanca para obter alimento). As substâncias que levam à adição, ao aumentarem diretamente a dopamina, devem gerar um sinal de aprendizagem forte, porém inapropriado, desviando, assim, o sistema de recompensa e levando a um reforço patológico. Em consequência, o comportamento torna-se compulsivo, isto é, as decisões não são mais planejadas e não estão sob controle, mas sim automáticas, o que constitui a característica essencial da adição.

Essa hipótese atraente foi contestada, com base na observação de que alguma recompensa e aprendizagem relacionada com a substância ainda é possível na ausência de dopamina. Outra observação intrigante é a de que os camundongos geneticamente modificados para não ter o alvo molecular primário da cocaína, o transportador de dopamina (DAT), ainda se autoadministram a droga. Apenas quando transportadores de outras aminas biogênicas também são "eliminados" é que a cocaína perde por completo as suas propriedades de recompensa. Todavia, em camundongos $DAT^{-/-}$, em que os níveis basais de dopamina sináptica estão elevados, a cocaína ainda resulta em aumento da liberação de dopamina, presumivelmente devido à capacidade de outros transportadores de monoaminas sensíveis à cocaína (NET, SERT) removerem dopamina. Quando se administra cocaína, esses transportadores também são inibidos, e ocorre novamente aumento da dopamina. Em consequência dessa substituição entre transportadores de monoaminas, a fluoxetina (um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, ver Capítulo 30) torna-se aditiva em camundongos $DAT^{-/-}$. Esse conceito é corroborado por evidências mais recentes mostrando que a supressão do sítio de ligação da cocaína no DAT deixa os níveis basais de dopamina inalterados, porém anula o efeito de recompensa da cocaína.

A hipótese dopaminérgica de adição também foi desafiada pela observação de que estímulos importantes não recompensadores (na verdade, eles podem até mesmo ser aversivos e, portanto, reforçadores negativos) também ativam uma subpopulação de neurônios dopaminérgicos na ATV. Os neurônios que são ativados por estímulos aversivos projetam-se preferencialmente para o córtex pré-frontal, já os neurônios dopaminérgicos, inibidos por estímulos aversivos, são aqueles cujo alvo principal é o *nucleus accumbens*. Esses achados recentes sugerem que, paralelamente ao sistema de recompensa, um sistema de aprendizagem de aversão origina-se na ATV.

Independentemente das várias funções da dopamina em condições fisiológicas, todas as substâncias de adição aumentam de modo significativo a sua concentração nas estruturas alvo da projeção mesolímbica. Isso sugere que os níveis elevados de dopamina podem, na verdade, estar na origem das alterações adaptativas subjacentes à dependência e à adição, um conceito atualmente sustentado por novas técnicas que possibilitam o controle da atividade dos neurônios dopaminérgicos *in vivo*. Com efeito, determinadas manipulações que impulsionam uma atividade sustentada dos neurônios dopaminérgicos da ATV provocam as mesmas adaptações celulares e alterações comportamentais em geral observadas com exposição a drogas de adição.

booksmedicos.org

TABELA 32-1 Classificação mecanicista das drogas de abuso[1]

Nome	Principal alvo molecular	Farmacologia	Efeitos sobre os neurônios dopaminérgicos	RR[2]
Drogas que ativam os receptores acoplados à proteína G				
Opioides	μ-OR (G_{io})	Agonista	Desinibição	4
Canabinoides	CB_1R (G_{io})	Agonista	Desinibição	2
Ácido γ-hidroxibutírico (GHB)	$GABA_BR$ (G_{io})	Agonista fraco	Desinibição	?
LSD, mescalina, psilocibina	$5\text{-}HT_{2A}R$ (G_q)	Agonista parcial	–	1
Drogas que se ligam a receptores ionotrópicos e canais iônicos				
Nicotina	nAChR (α4β2)	Agonista	Excitação	4
Álcool	$GABA_AR$, $5\text{-}HT_3R$, nAChR, NMDAR, canais Kir3		Excitação, desinibição (?)	3
Benzodiazepínicos	$GABA_AR$	Modulador positivo	Desinibição	3
Fenciclidina, cetamina	NMDAR	Antagonista	–	1
Drogas que se ligam a transportadores de aminas biogênicas				
Cocaína	DAT, SERT, NET	Inibidor	Bloqueia a captação de DA	5
Anfetamina	DAT, NET, SERT, VMAT	Reverte o transporte	Bloqueia a captação de DA, depleção sináptica	5
Ecstasy	SERT > DAT, NET	Reverte o transporte	Bloqueia a captação de DA, depleção sináptica	?

$5\text{-}HT_xR$, receptor de serotonina; CB_1R, receptor de canabinoide-1; DA, dopamina; DAT, transportador de dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; canais de Kir3, canais de potássio retificadores de entrada acoplados à proteína G; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; μ-OR, receptor opioide μ; nAChR, receptor nicotínico de acetilcolina; NET, transportador de norepinefrina; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; R, receptor; SERT, transportador de serotonina; VMAT, transportador vesicular de monoaminas; ?, dados não disponíveis.

[1]As drogas são classificadas em uma de três categorias, tendo como alvos receptores acoplados à proteína G, receptores ionotrópicos ou canais iônicos ou transportadores de aminas biogênicas.

[2]RR, risco relativo de adição; 1 = sem adição; 5 = com alta adição.

do estriado ventral, para onde convergem aferentes dopaminérgicos mesolímbicos com aferentes glutamatérgicos para modular sua função. Se a liberação de dopamina codificar o erro de previsão da recompensa (ver Quadro "Hipótese dopaminérgica da adição"), a estimulação farmacológica dos sistemas dopaminérgicos mesolímbicos irá gerar um sinal de aprendizagem incomumente forte. Ao contrário das recompensas naturais, as drogas de adição continuam a aumentar a dopamina, mesmo quando se espera a recompensa. Essa sobreposição do sinal de erro de previsão pode ser responsável pela usurpação dos processos de memória pelas drogas de adição.

A participação dos sistemas de aprendizagem e memória na adição também é sugerida por estudos clínicos. Por exemplo, a função do contexto na recidiva é sustentada pelo relato de que soldados que se viciaram em heroína durante a guerra do Vietnã apresentaram resultados significativamente melhores quando tratados após o seu retorno para casa, em comparação com adictos que permaneceram no ambiente onde haviam usado a substância. Em outras palavras, a fissura pode reaparecer por ocasião da apresentação de indícios contextuais (p. ex., pessoas, lugares ou parafernália da droga). Por conseguinte, as pesquisas atuais focalizam os efeitos das drogas sobre formas associativas

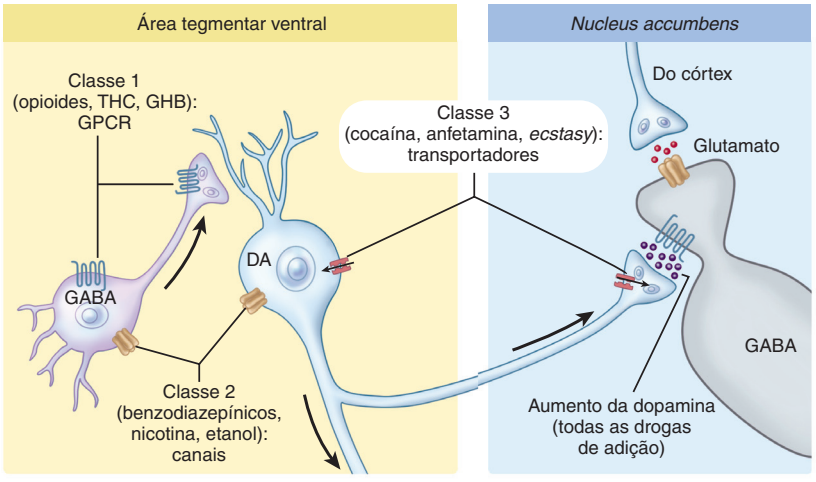


FIGURA 32-2 Classificação neurofarmacológica das drogas de adição por alvos primários (ver texto e Tabela 32-1). DA, dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, ácido γ-hidroxibutírico; GPCR, receptores acoplados à proteína G; THC, Δ^9-tetra-hidrocanabinol.

booksmedicos.org

Plasticidade sináptica e adição

A potencialização em longo prazo (PLP) constitui uma forma de plasticidade sináptica dependente da experiência, que é induzida pela ativação dos receptores de glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Como os receptores NMDA são bloqueados pelo magnésio nos potenciais negativos, a sua ativação requer a liberação concomitante de glutamato (atividade pré-sináptica) em um neurônio receptor despolarizado (atividade pós-sináptica). A atividade pré e pós-sináptica correlacionada aumenta de modo duradouro a eficácia sináptica e desencadeia a formação de novas conexões. Como a associatividade é um componente crítico, a PLP tornou-se um importante mecanismo candidato subjacente à aprendizagem e memória. A PLP pode ser induzida nas sinapses glutamatérgicas do sistema mesolímbico de recompensa e é modulada pela dopamina. Por conseguinte, as drogas de abuso podem interferir na PLP em locais de convergência das projeções de dopamina e glutamato (p. ex., ATV, *nucleus accumbens* ou córtex pré-frontal). É interessante assinalar que a exposição a uma droga de adição desencadeia uma forma específica de plasticidade sináptica nos aferentes excitatórios (plasticidade sináptica induzida por drogas) e potencializa a inibição mediada pelo receptor $GABA_A$ dos neurônios GABA da ATV. Em consequência, a excitabilidade dos neurônios dopaminérgicos aumenta, as fontes sinápticas de cálcio são alteradas e as regras para PLP subsequente são invertidas. No *nucleus accumbens*, a plasticidade sináptica induzida por substâncias aparece com algum retardo e envolve principalmente os neurônios que expressam o receptor D_1, que são aqueles que se projetam de volta à ATV para controlar a atividade dos neurônios GABA. As manipulações realizadas em camundongos, que impedem ou revertem a plasticidade induzida por droga *in vivo*, também exercem efeitos sobre alterações persistentes da sensibilização comportamental associada às drogas ou busca da droga induzida por pista, fornecendo uma evidência mais direta de uma função causal da plasticidade sináptica no comportamento adaptativo a drogas.

de plasticidade sináptica, como potencialização em longo prazo (PLP), que estão subjacentes à aprendizagem e memória (ver Quadro "Plasticidade sináptica e adição").

Transtornos que não dependem de substâncias, como o jogo patológico e a compra compulsiva, compartilham muitas das características clínicas da adição. Várias linhas de argumentos sugerem que esses transtornos também compartilham os mecanismos neurobiológicos subjacentes. Essa conclusão é sustentada pela observação clínica de que, como efeito adverso da medicação com agonistas da dopamina, os pacientes com doença de Parkinson podem tornar-se jogadores patológicos. Outros pacientes podem desenvolver um hábito por atividades recreativas, como fazer compras, alimentação compulsiva ou hipersexualidade. Embora ainda não se disponha de estudos em grande escala, existe uma estimativa de que 1 entre 7 pacientes com parkinsonismo desenvolve um comportamento semelhante à adição quando tratado com agonistas da dopamina.

Existem grandes diferenças individuais na vulnerabilidade à adição. Enquanto uma pessoa pode se tornar "viciada" depois de apenas algumas doses, outras são capazes de fazer uso ocasional de uma droga durante toda a sua vida, sem nunca ter dificuldade em parar. Mesmo quando a dependência é induzida por exposição crônica, apenas uma pequena porcentagem dos usuários dependentes evolui para a adição. Estudos recentes realizados em ratos sugerem que a impulsividade ou a ansiedade excessiva são traços cruciais que representam um risco de adição. A transição da adição é determinada por uma combinação de fatores ambientais e genéticos. A hereditariedade da adição, conforme determinado pela comparação de gêmeos monozigóticos com dizigóticos, é relativamente modesta quanto aos canabinoides, porém muito alta em relação à cocaína. É interessante observar que o risco relativo de adição (tendência à adição) (Tabela 32-1) correlaciona-se com a sua hereditariedade, sugerindo que a base neurobiológica da adição, comum a todas as drogas, é o que está sendo herdado. Uma análise genômica mais pormenorizada indica que apenas alguns alelos (ou, talvez, até mesmo um único alelo recessivo) precisam funcionar em combinação para produzir o fenótipo. Entretanto, a identificação dos genes envolvidos continua indefinida. Embora alguns genes candidatos específicos de uma substância tenham sido identificados (p. ex., álcool desidrogenase), as pesquisas futuras também irão focalizar genes implicados nos mecanismos neurobiológicos comuns a todas as drogas associadas à adição.

DROGAS DE ABUSO NÃO ASSOCIADAS À ADIÇÃO

Algumas drogas de abuso não levam à adição. Esse é o caso das drogas que alteram a percepção sem causarem sensações de recompensa e de euforia, como os alucinógenos e os anestésicos dissociativos (Tabela 32-1). Diferentemente das drogas relacionadas com a adição, cujo principal alvo é o sistema dopaminérgico mesolímbico, esses agentes têm como alvo principal os circuitos corticais e talâmicos. Por exemplo, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) ativa o receptor $5\text{-}HT_{2A}$ de serotonina no córtex pré-frontal, aumentando a transmissão glutamatérgica nos neurônios piramidais. Esses aferentes excitatórios provêm, sobretudo, do tálamo e transportam a informação sensorial de diferentes modalidades, podendo constituir uma ligação com a percepção ampliada. A fenciclidina (PCP) e a cetamina produzem uma sensação de separação entre mente e corpo (razão pela qual são designadas como anestésicos dissociativos) e, em doses mais altas, estupor e coma. O principal mecanismo de ação consiste em inibição dependente do uso dos receptores de glutamato do tipo NMDA. O dextrometorfano, um supressor da tosse de venda livre, em altas doses também pode desencadear um estado dissociativo. Esse efeito é mediado por uma ação não seletiva sobre a recaptação de serotonina e receptores de opioides, acetilcolina e NMDA.

A classificação dos antagonistas do NMDA como substâncias que não causam adição foi baseada em medições iniciais, que, no caso da PCP, foram recentemente questionadas. Com efeito, a pesquisa realizada em animais mostra que a PCP pode aumentar as concentrações mesolímbicas de dopamina e exibe algumas propriedades de reforço em roedores. Os efeitos concomitantes nos sistemas tanto talamocortical como mesolímbico também existem no caso de outras drogas de adição. Podem ser

booksmedicos.org

observados sintomas semelhantes à psicose com canabinoides, anfetaminas e cocaína, que refletem seus efeitos nas estruturas talamocorticais. Por exemplo, os canabinoides, além de seus efeitos documentados sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico, também intensificam a excitação nos circuitos corticais por meio da inibição pré-sináptica da liberação de GABA.

Os alucinógenos e os antagonistas de NMDA, mesmo quando não produzem dependência ou adição, ainda podem exercer efeitos em longo prazo. Podem ocorrer *flashbacks* da percepção alterada vários anos após o uso de LSD. Além disso, o uso crônico de PCP pode causar psicose irreversível semelhante à esquizofrenia.

FARMACOLOGIA BÁSICA DAS DROGAS DE ABUSO

Como todas as drogas de adição aumentam as concentrações de dopamina nas estruturas-alvo das projeções mesolímbicas, são classificadas com base em seus alvos moleculares e mecanismos subjacentes (Tabela 32-1 e Figura 32-2). O primeiro grupo contém os **opioides, canabinoides, ácido γ-hidroxibutírico (GHB)** e os **alucinógenos**, que exercem a sua ação por meio dos receptores acoplados à proteína G_{io}. O segundo grupo compreende a **nicotina**, o **álcool**, os **benzodiazepínicos**, os **anestésicos dissociativos** e alguns inalantes, que interagem com os receptores ionotrópicos ou canais iônicos. O último grupo é constituído pela **cocaína**, por **anfetaminas** e pelo ***ecstasy***, que se ligam aos transportadores de monoaminas. As drogas que não provocam adição são classificadas utilizando-se os mesmos critérios.

DROGAS QUE ATIVAM OS RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G_{IO}

OPIOIDES

Os opioides podem ter sido as primeiras substâncias de abuso (precedendo os estimulantes) e ainda estão entre as drogas mais comumente utilizadas para fins não clínicos.

Farmacologia e aspectos clínicos

Conforme descrito no Capítulo 31, os opioides compreendem uma grande família de agonistas exógenos e endógenos em três receptores acoplados à proteína G: os receptores opioides μ, κ e δ. Embora todos os três receptores estejam acoplados às proteínas G inibitórias (i.e., todos inibem a adenililciclase), apresentam efeitos distintos e, algumas vezes, até mesmo opostos, principalmente devido à expressão específica do tipo celular em todo o cérebro. Por exemplo, na ATV, os receptores opioides μ são expressos nos neurônios GABA (que eles inibem) de forma seletiva, já os receptores opioides κ são expressos nos neurônios dopaminérgicos e os inibem. Isso explica por que os agonistas opioides μ causam euforia, ao passo que os agonistas κ induzem disforia.

De acordo com observações recentes, os efeitos de recompensa da morfina estão ausentes em camundongos nocaute que carecem de receptores μ, ao passo que persistem após ablação de qualquer um dos outros receptores opioides. Na ATV, os opioides μ causam inibição dos interneurônios inibitórios GABAérgicos, levando à desinibição dos neurônios dopaminérgicos.

Os opioides μ de uso abusivo mais comum incluem a **morfina**, a **heroína** (diacetilmorfina, que é rapidamente metabolizada a morfina), a **codeína** e a **oxicodona**. O abuso de **petidina** (meperidina) é comum entre profissionais de saúde. Todas essas substâncias induzem forte tolerância e dependência. A síndrome de abstinência pode ser muito grave (exceto para a codeína) e consiste em intensa disforia, náuseas ou vômitos, dores musculares, lacrimejamento, rinorreia, midríase, piloereção, sudorese, diarreia, bocejo e febre. Além da síndrome de abstinência, que geralmente não dura mais do que alguns dias, os indivíduos que receberam opioides como analgésicos só raras vezes desenvolvem adição. Em contrapartida, quando tomados para fins recreativos, os opioides são altamente aditivos. O risco relativo de adição é de 4 em 5 em uma escala de 1 = não aditivo até 5 = altamente aditivo.

Tratamento

O antagonista de opioides **naloxona** reverte os efeitos de uma dose de morfina ou de heroína em alguns minutos. Isso pode salvar a vida em caso de superdosagem (ver Capítulos 31 e 58). A administração de naloxona também provoca síndrome de abstinência aguda (abstinência precipitada) em um indivíduo dependente que recentemente tomou um opioide.

No tratamento da adição a opioides, um opioide de ação longa (p. ex., **metadona**, **buprenorfina**) é frequentemente usado como substituto do opioide de ação mais curta e mais recompensador (p. ex., heroína). Na terapia de substituição, a metadona é administrada por via oral, uma vez ao dia, facilitando a sua ingestão supervisionada. Usando-se um agonista parcial (buprenorfina) e um de meia-vida muito mais longa (metadona e buprenorfina) também podem-se ter alguns efeitos benéficos (p. ex., sensibilização mais fraca à droga, que normalmente requer exposições intermitentes), porém é importante perceber que a interrupção abrupta da administração de metadona precipita de forma invariavel uma síndrome de abstinência, isto é, o indivíduo submetido à terapia de substituição continua dependente. Alguns países (p. ex., Suíça, Holanda) permitem até mesmo a substituição da heroína pela heroína. Um acompanhamento de um coorte de adictos que recebem injeções de heroína de maneira controlada e que têm acesso a aconselhamento indica que os adictos submetidos à substituição da heroína tiveram uma melhora do estado de saúde e estão mais integrados na sociedade.

CANABINOIDES

Os canabinoides endógenos, que atuam como neurotransmissores, incluem o 2-araquidonil glicerol (2-AG) e a anandamida, ambos os quais se ligam a receptores CB_1. Esses compostos muito lipossolúveis são liberados na membrana somatodendrítica pós-sináptica e difundem-se pelo espaço extracelular para se ligarem aos receptores CB_1 pré-sinápticos, onde inibem a liberação de glutamato ou de GABA. Em virtude dessa sinalização retrógrada, os endocanabinoides são denominados mensageiros retrógrados. No hipocampo, a liberação de endocanabinoides a partir dos neurônios piramidais afeta seletivamente a transmissão inibitória e pode contribuir para a indução da plasticidade sináptica durante a aprendizagem e a formação da memória.

Os canabinoides exógenos, como a **maconha**, compreendem várias substâncias farmacologicamente ativas, incluindo o **Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC)**, uma poderosa substância psicoativa. À semelhança dos opioides, o THC provoca desinibição dos neurônios dopaminérgicos, principalmente por meio da inibição pré-sináptica dos neurônios GABA na ATV. A meia-vida

booksmedicos.org

do THC é de cerca de 4 horas. O início dos efeitos do THC após o uso de maconha ocorre em poucos minutos e alcança um máximo depois de 1 a 2 horas. Os efeitos mais proeminentes consistem em euforia e relaxamento. Os usuários também relatam sensações de bem-estar, grandiosidade e percepção alterada da passagem do tempo. Podem ocorrer alterações da percepção dependentes da dose (p. ex., distorções visuais), sonolência, diminuição da coordenação e prejuízo da memória. Os canabinoides também podem criar um estado disfórico e, em casos raros, após o uso de doses muito altas, por exemplo, com **haxixe**, resultam em alucinações visuais, despersonalização e episódios psicóticos francos. Outros efeitos do THC, como o aumento do apetite, a atenuação das náuseas, a diminuição da pressão intraocular e o alívio da dor crônica, levaram ao uso dos canabinoides na terapêutica clínica. A justificativa do uso medicinal da maconha foi minuciosamente examinada pelo Institute of Medicine (IOM) da National Academy of Sciences em seu relato de 1999, Marijuana & Medicine. Esse tema continua sendo uma questão controversa, sobretudo devido ao receio de que os canabinoides possam servir como porta de entrada para o consumo de drogas "pesadas" ou causar esquizofrenia em indivíduos com predisposição.

A exposição crônica à maconha leva à dependência, que é revelada por uma síndrome de abstinência distinta, porém discreta e de curta duração, que consiste em inquietação, irritabilidade, agitação discreta, insônia, náuseas e cãibras. O risco relativo de adição é de 2.

O análogo sintético Δ^9-THC **dronabinol** é um agonista canabinoide aprovado pela FDA atualmente comercializado nos Estados Unidos e em alguns países da Europa. A **nabilona**, um análogo comercial da Δ^9-THC mais antigo, foi recentemente reintroduzida nos Estados Unidos para o tratamento dos vômitos induzidos pela quimioterapia. É provável que o sistema canabinoide venha a emergir como importante alvo farmacológico no futuro, em virtude de sua participação aparente em vários efeitos terapeuticamente desejáveis.

ÁCIDO γ-HIDROXIBUTÍRICO

O ácido γ-hidroxibutírico (GHB, ou oxibato de sódio na sua forma de sal) é produzido durante o metabolismo do GABA, porém a função desse agente endógeno não é atualmente conhecida. A farmacologia do GHB é complexa, devido à existência de dois sítios de ligação distintos. A proteína que contém um sítio de ligação de alta afinidade (1 μM) com o GHB foi clonada, porém a sua participação nos efeitos celulares do GHB em concentrações farmacológicas ainda não está bem esclarecida. O sítio de ligação de baixa afinidade (1 mM) foi identificado como o receptor de $GABA_B$. Em camundongos que carecem de receptores de $GABA_B$, mesmo a administração de doses muito altas de GHB não tem nenhum efeito; isso sugere que os receptores de $GABA_B$ constituem os únicos mediadores da ação farmacológica do GHB.

O GHB foi sintetizado pela primeira vez em 1960 e introduzido como anestésico geral. Em virtude de sua estreita margem de segurança e potencial de adição, não está disponível nos Estados Unidos para esse propósito. Todavia, o oxibato de sódio pode ser prescrito (com regras de acesso restrito) para o tratamento da narcolepsia, visto que o GHB diminui a sonolência diurna e os episódios de cataplexia por um mecanismo que não está relacionado com o sistema de recompensa. Antes de causar sedação e coma, o GHB provoca euforia, intensificação das percepções sensoriais, sensação de proximidade social e amnésia. Em virtude dessas propriedades, tornou-se uma "droga de festa" (*club drug*) popular, conhecida por nomes de rua pitorescos, como "*ecstasy* líquido" (*liquid ecstasy*), "grave prejuízo corporal"* ou "droga do estupro" (*date rape drug*). Como esse último nome sugere, o GHB tem sido utilizado em estupros por ser inodoro e facilmente dissolvido em bebidas. É absorvido com rapidez e alcança uma concentração plasmática máxima dentro de 20 a 30 minutos após a ingestão de uma dose de 10 a 20 mg/kg. A meia-vida de eliminação é de cerca de 30 minutos.

Embora os receptores $GABA_B$ sejam expressos em todos os neurônios da ATV, os neurônios de GABA são muito mais sensíveis ao GHB do que os dopaminérgicos (Figura 32-3). Isso se reflete pelas EC_{50}s**, que diferem em cerca de uma ordem de magnitude, e indicam a diferença na eficiência de acoplamento do receptor $GABA_B$ e canais de potássio responsáveis pela hiperpolarização. Como o GHB é um agonista fraco, apenas os neurônios GABA são inibidos nas concentrações normalmente obtidas com uso recreativo. Essa característica pode estar subjacente aos efeitos reforçadores do GHB, podendo constituir a base da adição da droga. Todavia, com doses mais altas, o GHB também hiperpolariza os neurônios dopaminérgicos, inibindo por completo a liberação de dopamina. Essa inibição da ATV pode, por sua vez, impedir a sua ativação por outras substâncias de adição e explicar por que o GHB teria alguma utilidade como composto "antifissura" (desejo insaciável [*anticraving*]).

LSD, MESCALINA E PSILOCIBINA

O LSD, a mescalina e a psilocibina são comumente denominados alucinógenos, em virtude de sua capacidade de alterar a consciência de modo que o indivíduo sinta coisas que não estão acontecendo. Essas substâncias induzem, de maneira imprevisível, sintomas perceptuais, inclusive distorção de cor e de forma. Manifestações semelhantes à psicose (despersonalização, alucinações, percepção distorcida do tempo) levaram alguns a classificar essas substâncias como psicotomiméticas. Elas também produzem sintomas somáticos (tontura, náuseas, parestesias e visão turva). Alguns usuários relataram uma intensa experiência repetida de efeitos perceptuais (*flashbacks*) de até vários anos após a última exposição à droga.

Os alucinógenos diferem da maioria das outras substâncias descritas neste capítulo, visto que não induzem dependência nem adição. Entretanto, a exposição repetitiva ainda leva ao rápido desenvolvimento de tolerância (também denominada taquifilaxia). Os animais não se autoadministram alucinógenos, indício de que não os consideram recompensadores. Estudos adicionais mostram que essas drogas também são incapazes de estimular a liberação de dopamina, sustentando ainda mais a ideia de que apenas as substâncias que ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico levam à adição. Em vez disso, os alucinógenos aumentam a liberação de glutamato no córtex, presumivelmente aumentando a aferência excitatória por meio dos receptores de serotonina pré-sinápticos (p. ex., $5HT_{2A}$) do hipotálamo.

O LSD é um alcaloide do esporão do centeio (*ergot*). Após a sua síntese, o líquido é borrifado em papel mata-borrão ou torrões de açúcar que secam. Quando deglutido, os efeitos psicoativos do LSD aparecem normalmente depois de 30 minutos e duram de 6 a 12 horas. Durante esse tempo, os indivíduos têm a sua capacidade prejudicada para fazer qualquer julgamento

*N. de R.T. Trocadilho com a sigla em inglês GHB, de *grievous bodily harm*.

**N. de R.T. Concentração que produz 50% do efeito máximo.

booksmedicos.org

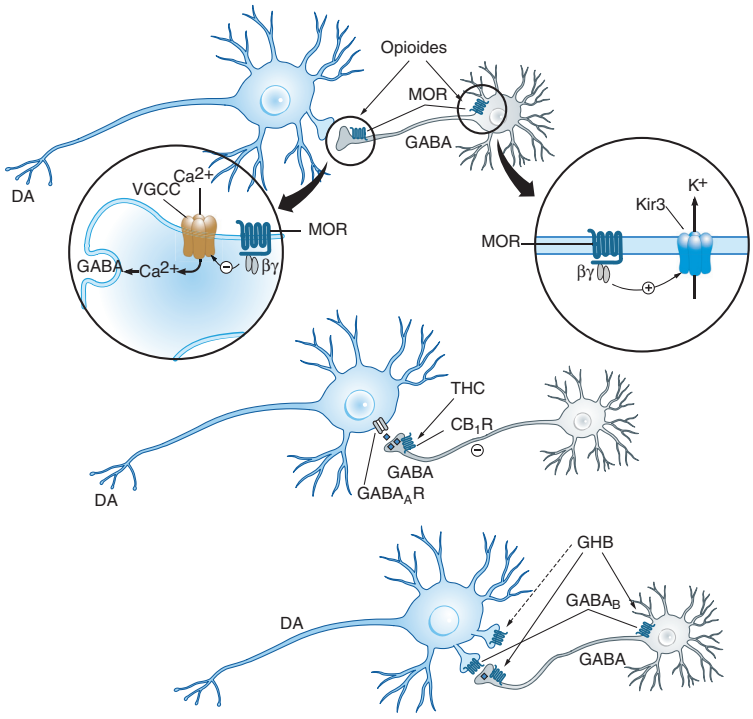


FIGURA 32-3 Desinibição dos neurônios dopaminérgicos (DA) na área tegmentar ventral (ATV) através de substâncias que atuam por meio de receptores acoplados à G_{io}. **Parte superior:** os opioides têm como alvo receptores opioides μ (MOR), que na ATV são localizados somente nos neurônios do ácido γ-aminobutírico (GABA). Os MOR são expressos no terminal pré-sináptico dessas células e no compartimento somatodendrítico das células pós-sinápticas. Cada compartimento tem efetores distintos (*detalhes ampliados*). A inibição mediada pela proteína G βγ dos canais de cálcio regulados por voltagem (VGCC) constitui o principal mecanismo no terminal pré-sináptico. Por outro lado, nos dentritos, os MOR ativam os canais de K. **Meio:** o Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC) e outros canabinoides atuam principalmente por meio da inibição pré-sináptica. **Parte inferior:** o ácido γ-hidroxibutírico (GHB) tem como alvo os receptores $GABA_B$ localizados em ambos os tipos de célula. Entretanto, os neurônios GABA são mais sensíveis ao GHB do que os neurônios DA, resultando em desinibição em concentrações normalmente obtidas com uso recreativo. CB_1R, receptores de canabinoides.

racional e entender perigos comuns, de modo que passam a correr risco de acidentes e dano pessoal.

No adulto, a dose típica é de 20 a 30 mcg. O LSD não é considerado neurotóxico; entretanto, à semelhança da maioria dos alcaloides do esporão do centeio, pode provocar fortes contrações do útero que podem induzir aborto (ver Capítulo 16).

O principal alvo molecular do LSD e de outros alucinógenos é o receptor $5HT_{2A}$. Esse receptor acopla-se a proteínas G do tipo G_q e gera trifosfato de inositol (IP_3), levando à liberação de cálcio intracelular. Embora os alucinógenos e o LSD em particular tenham sido propostos para várias indicações terapêuticas, a sua eficácia nunca foi demonstrada.

DROGAS CUJOS EFEITOS SÃO MEDIADOS VIA RECEPTORES IONOTRÓPICOS

NICOTINA

Em termos de números atingidos, o uso de nicotina excede todas as outras formas de adição, acometendo mais de 50% de todos os adultos em alguns países. A exposição à nicotina ocorre principalmente com o fumo de tabaco, que provoca doenças associadas responsáveis por muitas mortes evitáveis. O uso crônico de tabaco mascado e inalado também provoca adição.

A nicotina é um agonista seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) normalmente ativado pela acetilcolina (ver Capítulos 6 e 7). Com base no aumento do desempenho cognitivo produzido pela nicotina e na associação da demência de Alzheimer com a perda de neurônios de liberação de ACh do núcleo basal de Meynert, acredita-se que os nAChR desempenham uma importante função em muitos processos cognitivos. O efeito da recompensa da nicotina exige a participação da ATV, onde os nAChR estão expressos nos neurônios dopaminérgicos. Quando a nicotina excita os neurônios de projeção, ocorre liberação de dopamina no *nucleus accumbens* e no córtex pré-frontal, satisfazendo, assim, a necessidade de dopamina das drogas de adição. Um trabalho recente identificou canais que contêm α4β2 na ATV como os nAChR necessários aos efeitos de recompensa da nicotina. Essa afirmação baseia-se na observação de que camundongos nocaute com deficiência da subunidade β2 perdem o interesse em se autoadministrar nicotina e que, nesses animais, o comportamento pode ser restaurado pela transfecção *in vivo* da subunidade β_2 nos neurônios da ATV. Evidências eletrofisiológicas sugerem que os nAChR homoméricos constituídos exclusivamente de subunidades α7 também contribuem para os efeitos de reforço da nicotina. Esses receptores estão expressos sobretudo em terminais sinápticos de aferentes excitatórios que se projetam para os neurônios dopaminérgicos. Além disso, contribuem para a liberação de dopamina induzida pela nicotina e para as alterações em longo prazo induzidas por

booksmedicos.org

drogas relacionadas com adição (p. ex., potencialização sináptica em longo prazo de aferências excitatórias).

A abstinência da nicotina é discreta em comparação com a abstinência de opioides e envolve irritabilidade e problemas com o sono. Todavia, a nicotina está entre as substâncias com maior potencial de adição (risco relativo de 4), e a recidiva após tentativa de abandono é muito comum.

Tratamento

O tratamento da adição de nicotina consiste na administração da própria nicotina em formas que são absorvidas lentamente e muitos outros farmácos. A nicotina dos cigarros pode ser substituída por nicotina mascada, inalada ou liberada por via transdérmica, retardando, desse modo, a sua farmacocinética e eliminando as inúmeras complicações associadas às substâncias tóxicas encontradas na fumaça do tabaco. Recentemente, dois agonistas parciais dos nAChR contendo $\alpha4\beta2$ foram caracterizados: o extrato vegetal **citisina** e o seu derivado sintético, **vareniclina**. Ambos atuam ao ocuparem os nAChR nos neurônios dopaminérgicos da ATV, impedindo, assim, que a nicotina exerça sua ação. A vareniclina pode comprometer a capacidade de dirigir veículos, e tem sido associada à ideação suicida. O antidepressivo **bupropiona** foi aprovado na terapia de abandono da nicotina. É mais efetivo quando associado a terapias comportamentais.

Muitos países baniram o tabagismo em locais públicos para criarem ambientes livres de fumaça. Essa etapa importante não apenas reduz o tabagismo passivo e os seus perigos, como também o risco de que ex-fumantes sejam expostos à fumaça, a qual, como indício contextual, pode desencadear recidiva.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são prescritos, em geral, como ansiolíticos e soníferos. Representam um risco moderado de uso abusivo, e isso deve ser ponderado com seus efeitos benéficos. Alguns indivíduos fazem uso abusivo dos benzodiazepínicos em virtude de seus efeitos de euforia, porém isso ocorre, com mais frequência, concomitantemente com outras substâncias, como para atenuar a ansiedade durante a abstinência de opioides.

Os **barbitúricos**, que precederam os benzodiazepínicos como os sedativo-hipnóticos de uso abusivo mais comum (depois do etanol), são, hoje, raramente prescritos para pacientes ambulatoriais e, por conseguinte, constituem um problema de prescrição farmacológica menos comum do que no passado. Entretanto, as vendas de barbitúricos na rua continuam. O tratamento da abstinência e adição de barbitúricos é semelhante ao dos benzodiazepínicos.

A dependência de benzodiazepínicos é muito comum, e o diagnóstico de adição com frequência é omitido. A abstinência dos benzodiazepínicos ocorre poucos dias após a interrupção da medicação e varia em função da meia-vida de eliminação. Os sintomas consistem em irritabilidade, insônia, fonofobia e fotobia, depressão, câimbras musculares e até mesmo convulsões. Em geral, esses sintomas acabam desaparecendo no decorrer de 1 a 2 semanas.

Os benzodiazepínicos são moduladores positivos do receptor $GABA_A$, aumentando tanto a condutância em um canal único como a probabilidade de abertura de canal. Os receptores $GABA_A$ são estruturas pentaméricas, que consistem em subunidades α, β e γ (ver Capítulo 22). Os receptores GABA nos neurônios dopaminérgicos da ATV carecem de $\alpha1$, uma isoforma de subunidade encontrada em neurônios GABA adjacentes (i.e., interneurônios). Devido a essa diferença, as correntes sinápticas unitárias nos interneurônios são maiores do que as do neurônios dopaminérgicos; quando essa diferença é amplificada pelos benzodiazepínicos, os interneurônios tornam-se silenciosos. Não há mais liberação de GABA, e os benzodiazepínicos perdem seus efeitos sobre os neurônios dopaminérgicos, levando, em última análise, à desinibição dos neurônios dopaminérgicos. Por conseguinte, os efeitos de recompensa dos benzodiazepínicos são mediados por receptores $GABA_A$ contendo $\alpha1$, expressos em neurônios da ATV. Os receptores que contêm subunidades $\alpha5$ parecem ser necessários para o desenvolvimento de tolerância aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, e estudos realizados em seres humanos ligaram os receptores que contêm $\alpha2\beta3$ à dependência de álcool (o receptor $GABA_A$ também constitui um alvo do álcool, ver adiante). Em seu conjunto, surge um quadro que liga os receptores $GABA_A$ que contêm a isoforma da subunidade $\alpha1$ à tendência à adição. Por conseguinte, os compostos poupadores de $\alpha1$, que no momento ainda estão em fase experimental e não estão aprovados para uso humano, poderão ser eventualmente preferidos no tratamento dos transtornos de ansiedade, devido a seu risco reduzido de induzir adição.

ÁLCOOL

O álcool (etanol, ver Capítulo 23) é regularmente usado pela maioria da população em muitos países ocidentais. Embora apenas uma minoria se torne dependente e com adição, o abuso constitui um problema de saúde pública muito grave, devido aos custos sociais e às numerosas doenças associadas ao alcoolismo.

Farmacologia

A farmacologia do álcool é complexa, e não existe nenhum receptor específico para mediar todos os seus efeitos. Pelo contrário, o álcool altera a função de vários receptores e funções celulares, incluindo os receptores $GABA_A$, os canais Kir3/GIRK, a recaptação de adenosina (por meio do transportador de nucleosídeo equilibrativo ENT1), o receptor de glicina, o receptor NMDA e o receptor $5\text{-}HT_3$. Todos, com exceção de ENT1, são receptores ionotrópicos ou canais iônicos. Não se sabe ao certo qual desses alvos é responsável pelo aumento da liberação de dopamina do sistema mesolímbico de recompensa. A inibição do ENT1 provavelmente não é responsável pelos efeitos de recompensa (camundongos deficientes em ENT1 bebem mais do que os controles), mas parece estar envolvida na dependência do álcool por acúmulo de adenosina, estimulação dos receptores de adenosina A_2 e consequente aumento da sinalização de CREB.

A dependência torna-se aparente em 6 a 12 horas após a interrupção do consumo abusivo de álcool como síndrome de abstinência, que pode consistir em tremor (principalmente das mãos), náuseas, vômitos, sudorese excessiva, agitação e ansiedade. Em alguns indivíduos, essa síndrome é acompanhada de alucinações visuais, táteis e auditivas 12 a 24 horas após a suspensão do consumo de álcool. Convulsões generalizadas podem manifestar-se depois de 24 a 48 horas. Por fim, 48 a 72 horas após a suspensão, um delírio por abstinência de álcool (*delirium tremens*) pode tornar-se aparente, em que o indivíduo apresenta alucinações, desorientação e evidências de instabilidade autônoma. O *delirium tremens* está associado a uma taxa de mortalidade de 5 a 15%.

booksmedicos.org

Tratamento

O tratamento da abstinência de etanol é de suporte e baseia-se no uso de **benzodiazepínicos**, com o cuidado de se administrarem compostos como o oxazepam e o lorazepam, que não são tão dependentes do metabolismo hepático quanto a maioria dos outros benzodiazepínicos. Em pacientes nos quais a monitoração não é confiável e a função hepática é adequada, prefere-se o uso de um benzodiazepínico de ação mais longa, como o clordiazepóxido.

Como no tratamento de todos os problemas de uso abusivo crônico de drogas, deposita-se uma grande confiança nas abordagens psicossociais da adição de álcool. Isso talvez seja ainda mais importante para o paciente alcoolista, devido à presença ubíqua do álcool em muitos contextos sociais.

O tratamento farmacológico da adição ao álcool é limitado, embora vários compostos, com diferentes objetivos, tenham sido usados. A terapia é discutida no Capítulo 23.

CETAMINA E FENCICLIDINA (PCP)

A cetamina e a fenciclidina (PCP) foram desenvolvidas como anestésicos gerais (ver Capítulo 25), porém apenas a cetamina é ainda usada para essa aplicação. Ambas as substâncias, junto de outras, são atualmente classificadas como "*club drugs*" e vendidas com nomes como "pó de anjo", ("*angel dust*") "*Hog*" e "*Special K*". Devem seus efeitos ao antagonismo não competitivo dependente do uso do receptor NMDA. Os efeitos dessas substâncias tornaram-se aparentes quando pacientes submetidos a cirurgia relataram sonhos vívidos desagradáveis e alucinações após a anestesia. A cetamina e a PCP são pós brancos cristalinos em suas formas puras. Todavia, nas ruas, são também vendidas como líquidos, cápsulas ou pílulas, que podem ser cheirados, ingeridos, injetados ou fumados. Os efeitos psicodélicos duram cerca de uma hora e também incluem aumento da pressão arterial, prejuízo da função da memória e alterações visuais. Com altas doses, foram relatadas experiências desagradáveis fora do corpo e de quase morte. Embora a cetamina e a fenciclidina não causem dependência nem adição (risco relativo = 1), a exposição crônica, particularmente à PCP, pode resultar em psicose de longa duração, que se assemelha muito com a esquizofrenia e pode persistir após a exposição à droga. De modo surpreendente, a administração intravenosa de cetamina pode eliminar episódios de depressão dentro de poucas horas (ver Capítulo 30), o que difere acentuadamente dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e outros antidepressivos, que em geral levam várias semanas para atuar. Acredita-se que o mecanismo antidepressivo envolva o antagonismo dos receptores NMDA, favorecendo, assim, a via mTOR distalmente a outros receptores de glutamato. Uma limitação dessa abordagem é a natureza transitória do efeito, que desaparece dentro de poucos dias, mesmo com administração repetida.

INALANTES

O uso abusivo de inalantes é definido como exposição recreativa a vapores químicos, como **nitratos**, **cetonas** e **hidrocarbonetos** alifáticos e aromáticos. Essas substâncias estão presentes em uma variedade de produtos domésticos e industriais, que são inalados por "*sniffing*", "*huffing*" ou "*bagging*". O *sniffing* refere-se à inalação a partir de um recipiente aberto; *huffing*, a embeber um pedaço de tecido na substância volátil antes de sua inalação, e *bagging*, a inspirar e expirar dentro de um saco de papel ou de plástico cheio de vapores. É comum que o novato comece com o *sniffing*, progredindo para o *huffing* e o *bagging* à medida que evolui a adição. O abuso de inalantes é particularmente prevalente em crianças e adultos jovens.

O mecanismo exato de ação da maioria das substâncias voláteis continua desconhecido. No caso de algumas dessas substâncias, foi demonstrada uma alteração da função dos receptores ionotrópicos e dos canais iônicos em todo o sistema nervoso central (SNC). Por exemplo, o óxido nitroso liga-se aos receptores NMDA, ao passo que os aditivos de combustíveis aumentam a função dos receptores $GABA_A$. A maioria dos inalantes produz euforia; foi documentado um aumento da excitabilidade da ATV com o tolueno, e isso pode estar subjacente a seu risco de adição. Outras substâncias, como o nitrito de anila ("*poppers*"), produzem primariamente relaxamento do músculo liso e aumentam a ereção, mas não induzem adição. Com exposição crônica aos hidrocarbonetos aromáticos (p. ex., benzeno, tolueno), podem ser observados efeitos tóxicos em muitos órgãos, inclusive lesões na substância branca no SNC. O tratamento da superdosagem continua sendo de suporte.

DROGAS QUE SE LIGAM A TRANSPORTADORES DE AMINAS BIOGÊNICAS

Cocaína

A prevalência do abuso de cocaína aumentou muito no decorrer da última década e, hoje, representa um grande problema de saúde pública em todo o mundo. A cocaína tem alto potencial de adição (risco relativo = 5), e o seu uso está associado a diversas complicações.

A cocaína é um alcaloide encontrada nas folhas de *Erythroxylon coca*, um arbusto natural dos Andes. Durante mais de 100 anos, foi extraído e usado na medicina clínica, principalmente como anestésico local e para dilatar as pupilas em oftalmologia. Sigmund Freud propôs o seu uso para o tratamento da depressão e dependência de álcool, porém a ocorrência de adição pôs fim à ideia com rapidez.

O cloridrato de cocaína é um sal hidrossolúvel que pode ser injetado ou absorvido por qualquer mucosa (p. ex., aspiração nasal). Quando aquecido em solução alcalina, é transformado na base livre, o *crack*, que pode ser fumado. O *crack* inalado é absorvido com rapidez pelos pulmões e penetra imediatamente no cérebro, produzindo "excitação" quase instantânea.

No sistema nervoso periférico, a cocaína inibe os canais de sódio regulados por voltagem, bloqueando, assim, a iniciação e a condução dos potenciais de ação (ver Capítulo 26). Entretanto, esse efeito não parece responsável pela recompensa aguda nem pelos efeitos de adição. No SNC, a cocaína bloqueia a captação de dopamina, norepinefrina e serotonina por meio de seus respectivos transportadores. O bloqueio do **transportador de dopamina (DAT)**, ao aumentar as concentrações de dopamina no *nucleus accumbens*, foi implicado nos efeitos de recompensa da cocaína (Figura 32-4). De fato, os efeitos de recompensa da cocaína são anulados em camundongos com DAT insensível à droga. A ativação do sistema nervoso simpático resulta sobretudo do bloqueio do transportador de norepinefrina (NET) e leva à elevação aguda da pressão arterial, taquicardia e, com frequência, arritmias ventriculares. Em geral, os usuários perdem o apetite, são hiperativos e dormem pouco. A exposição à cocaína

booksmedicos.org

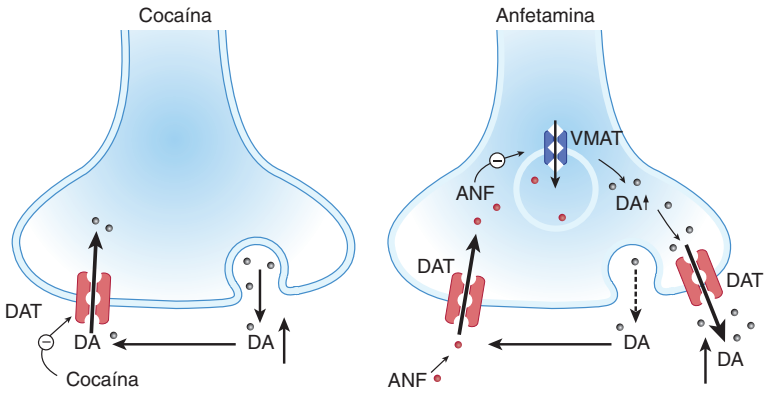


FIGURA 32-4 Mecanismo de ação da cocaína e da anfetamina sobre o terminal sináptico dos neurônios dopaminérgicos (DA). **À esquerda:** a cocaína inibe o transportador de dopamina (DAT), diminuindo a depuração de DA da fenda sináptica e causando aumento na concentração extracelular de DA. **À direita:** como é um substrato do DAT, a anfetamina (ANF) inibe competitivamente o transporte de DA. Além disso, uma vez no interior da célula, a anfetamina interfere no transportador vesicular de monoaminas (VMAT) e impede o enchimento das vesículas sinápticas. Em consequência, ocorre depleção das vesículas, e a DA citoplasmática aumenta. Isso leva a uma inversão de direção do DAT, aumentando bastante a liberação não vesicular de DA e ainda mais as suas concentrações extracelulares.

aumenta o risco de hemorragia intracraniana, acidente vascular encefálico isquêmico, infarto do miocárdio e convulsões. A superdosagem de cocaína pode resultar em hipertermia, coma e morte. Na década de 1970, quando apareceu o *crack* da cocaína nos Estados Unidos, foi sugerido que a droga era particularmente prejudicial para o feto de mulheres grávidas adictas. O termo "bebê do *crack*" foi usado para descrever uma síndrome específica do recém-nascido, e as mães enfrentaram severas consequências legais. O acompanhamento das crianças, que agora são adultos, não confirma um prejuízo do desempenho cognitivo específico da droga. Além disso, nessa população, a porcentagem de usuários de drogas é comparável a controles com o mesmo ambiente socioeconômico.

Os indivíduos suscetíveis podem se tornar dependentes e adictos apenas após algumas exposições à cocaína. Embora relatada, a síndrome de abstinência não é tão pronunciada quanto a observada no caso dos opioides. Pode haver desenvolvimento de tolerância; todavia, em alguns usuários, observa-se uma tolerância reversa, isto é, esses indivíduos tornam-se sensibilizados a pequenas doses de cocaína. Essa sensibilização comportamental é, em parte, dependente do contexto. A fissura é muito forte e está subjacente à alta probabilidade de adição. Até o momento, não se dispõe de nenhum antagonista específico, e o tratamento da intoxicação continua sendo de suporte. O desenvolvimento de um tratamento farmacológico para a adição da cocaína é de máxima prioridade.

ANFETAMINAS

As anfetaminas formam um grupo de fármacos simpatomiméticos sintéticos, de ação indireta, que causam a liberação de aminas biogênicas endógenas, como a dopamina e a norepinefrina (ver Capítulos 6 e 9). A anfetamina, a metanfetamina e seus inúmeros derivados exercem seus efeitos ao reverterem a ação dos transportadores de aminas biogênicas na membrana plasmática. As anfetaminas são substratos desses transportadores, captadas para dentro da célula (Figura 32-4). Uma vez no interior da célula, as anfetaminas interferem no transportador de monoaminas vesicular (VMAT; ver Figura 6-4), causando depleção do conteúdo de neurotransmissor das vesículas sinápticas. Em consequência, os níveis de dopamina (ou de outro transmissor amina) no citoplasma aumentam e tornam-se rapidamente eficientes para causar liberação na sinapse por reversão do DAT da membrana plasmática. Em consequência, a liberação vesicular normal da dopamina diminui (visto que as vesículas sinápticas contêm menos transmissores), ao passo que aumenta a liberação não vesicular. Mecanismos semelhantes aplicam-se a outras aminas biogênicas (serotonina e norepinefrina).

Juntamente com o GHB e com o *ecstasy*, as anfetaminas são designadas como "*club drugs*", por sua popularidade em danceterias. Com frequência, são produzidas em pequenos laboratórios clandestinos, o que dificulta a sua identificação química precisa. Diferem do *ecstasy*, principalmente no contexto de seu uso: a administração intravenosa e a adição "pesada" são muito mais comuns com as anfetaminas, em particular com a metanfetamina. Em geral, as anfetaminas resultam em níveis elevados de catecolaminas, que aumentam o estado de vigília e reduzem o sono, ao mesmo tempo em que os efeitos sobre o sistema dopaminérgico medeiam a euforia, mas também podem causar movimentos anormais e precipitar episódios psicóticos. Os efeitos sobre a transmissão serotoninérgica podem desempenhar algum papel nas funções alucinogênicas e anorexigênicas, bem como na hipertermia causada pelas anfetaminas.

Diferentemente de muitas outras drogas de uso abusivo, as anfetaminas são neurotóxicas. O mecanismo exato não é conhecido, porém a neurotoxicidade depende do receptor NMDA e afeta sobretudo os neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos.

Geralmente, as anfetaminas começam a ser usadas na forma de pílulas, mas também podem ser fumadas ou injetadas. Com frequência, os usuários "pesados" progridem com rapidez para a administração intravenosa. Dentro de poucas horas após a sua ingestão oral, as anfetaminas aumentam o estado de vigília e causam euforia, agitação e confusão. Podem ocorrer bruxismo (ranger de dentes) e rubor da pele. Os efeitos sobre a frequência cardíaca podem ser mínimos com alguns compostos (p. ex., metanfetamina); todavia, com doses crescentes, esses agentes com frequência provocam taquicardia e arritmias. A crise hipertensiva e a vasoconstrição podem resultar em acidente vascular encefálico. A disseminação da infecção pelo HIV e da hepatite em cidades do interior tem sido associada ao compartilhamento de agulhas por usuários de metanfetamina intravenosa.

booksmedicos.org

Com uso crônico, pode haver desenvolvimento de tolerância às anfetaminas, levando a um escalonamento da dose. A abstinência consiste em disforia, sonolência (em alguns casos insônia) e irritabilidade geral.

ECSTASY (MDMA)

Ecstasy é o nome de uma classe de substâncias que compreende uma grande variedade de derivados do composto relacionado com as anfetaminas, a metileno dioximetanfetamina (MDMA). A MDMA foi de início usada em algumas formas de psicoterapia, porém não se documentou nenhum efeito clinicamente útil. Isso talvez não surpreenda, visto que o principal efeito do *ecstasy* parece consistir em estimular sentimentos de intimidade e empatia, sem prejuízo das capacidades intelectuais. Hoje, a MDMA e seus inúmeros derivados são produzidos em pequenas quantidades em laboratórios *ad hoc* e distribuídos em festas ou "*raves*", onde são tomados por via oral. Por conseguinte, o *ecstasy* é o protótipo das drogas projetadas e, como tal, é cada vez mais popular.

À semelhança das anfetaminas, a MDMA provoca a liberação de aminas biogênicas ao reverter a ação de seus respectivos transportadores. Tem afinidade preferencial pelo **transportador de serotonina (SERT)** e, por conseguinte, aumenta a concentração extracelular de serotonina. Essa liberação é tão profunda, que ocorre uma acentuada depleção intracelular durante 24 horas após uma única dose. Com administração repetida, a depleção de serotonina pode tornar-se permanente, o que tem desencadeado controvérsias quanto à sua neurotoxicidade. Embora uma prova direta de neurotoxicidade a partir de estudos com animais continue fraca, vários estudos relatam um prejuízo cognitivo em longo prazo nos usuários "pesados" de MDMA.

Em contrapartida, existe um amplo consenso de que a MDMA tem vários efeitos tóxicos agudos, em particular hipertermia, que, associada à desidratação (p. ex., causada por uma festa com dança durante toda a noite), pode ser fatal. Outras complicações incluem síndrome serotoninérgica (alteração do estado mental, hiperatividade autônoma e anormalidades neuromusculares, ver Capítulo 16) e convulsões. Após advertências sobre os perigos da MDMA, alguns usuários procuraram compensar a hipertermia bebendo quantidades excessivas de água, com consequente intoxicação hídrica envolvendo hiponatremia grave, convulsões e até mesmo morte.

A abstinência caracteriza-se por uma "compensação" do humor, com depressão de várias semanas de duração. Houve também relatos de aumento da agressão durante os períodos de abstinência em usuários crônicos de MDMA.

Em seu conjunto, as evidências de lesão irreversível do cérebro, apesar de não serem totalmente convincentes, implicam que até o uso recreativo ocasional de MDMA não pode ser considerado seguro.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DA DEPÊNDENCIA E ADIÇÃO

Até o momento, nenhum tratamento farmacológico (mesmo em combinação com intervenções comportamentais) elimina de modo eficiente a adição. Não significa que a adição seja irreversível. As intervenções farmacológicas podem, de fato, ser úteis em todos os estágios da doença. Isso é particularmente verdadeiro no caso da superdosagem, em que a reversão da ação da droga pode constituir uma medida para salvar a vida. Entretanto, nesse aspecto, dispõe-se de antagonistas aprovados pela FDA somente para opioides e benzodiazepínicos.

As intervenções farmacológicas também podem ter como meta o alívio da síndrome de abstinência, particularmente após exposição a opioides. Partindo da suposição de que a abstinência reflete, pelo menos em parte, uma hiperatividade dos sistemas adrenérgicos centrais, a clonidina (também usada como fármaco anti-hipertensivo de ação central, ver Capítulo 11), um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, tem sido usada com algum sucesso para atenuar a abstinência. Hoje, a maioria dos médicos prefere tratar a abstinência de opioides reduzindo muito lentamente a administração de opioides de ação longa.

Outro tratamento bastante aceito é a troca da substância usada de modo abusivo por um agonista legalmente disponível que atue no mesmo receptor da droga de uso abusivo. Essa abordagem foi aprovada no caso de opioides e nicotina. Por exemplo, os adictos de heroína podem receber metadona para substituir a heroína; os tabagistas podem receber nicotina continuamente por um sistema de adesivos transdérmicos para substituir o fumo. Em geral, uma substância de ação rápida é substituída por outra que atua ou que sofre absorção mais lenta. Os tratamentos de substituição são, em grande parte, justificados pelos benefícios de redução dos riscos associados para a saúde, diminuição do crime associado a drogas e melhor integração social. Embora a dependência persista, é possível, com o apoio de intervenções comportamentais, motivar os usuários de drogas a reduzirem gradualmente a dose e a se tornarem abstinentes.

O maior desafio é o tratamento da adição em si. Várias abordagens foram propostas, porém todas elas continuam experimentais. Uma abordagem consiste em reduzir farmacologicamente o desejo insaciável. A **naltrexona**, um antagonista e agonista parcial dos receptores opioides μ, foi aprovada pela FDA para essa indicação na adição de opioides e do álcool. Seu efeito é modesto e pode envolver uma modulação dos sistemas opioides endógenos.

Na atualidade, estão sendo conduzidos estudos clínicos com diversos fármacos, incluindo o agonista do receptor $GABA_B$ de alta afinidade, o **baclofeno**, e os resultados iniciais mostraram uma redução significativa do desejo insaciável. Esse efeito pode ser mediado pela inibição dos neurônios dopaminérgicos da ATV, que é possível nas concentrações de baclofeno obtidas por administração oral, em virtude de sua afinidade muito alta com o receptor $GABA_B$.

O **rimonabanto** é um agonista inverso do receptor CB_1 que se comporta como um antagonista dos canabinoides. Foi desenvolvido para facilitar o abandono do tabagismo e a perda de peso. Devido aos efeitos colaterais frequentes – sobretudo depressão grave com risco substancial de suicídio – esse fármaco não é mais usado clinicamente. Foi usado em associação com dieta e exercício físico no caso de pacientes com índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2 (27 kg/m^2 na presença de fatores de risco associados, como diabetes melito tipo 2 ou dislipidemia). Embora um estudo recente em grande escala tenha confirmado a eficiência do rimonabanto no abandono do tabagismo e na prevenção do ganho de peso em fumantes que abandonam o cigarro, a indicação para esse fim nunca foi aprovada. Embora o mecanismo celular do rimonabanto ainda não tenha sido elucidado, os dados obtidos em roedores demonstram de maneira convincente que esse composto pode reduzir a autoadministração em animais que nunca consumiram drogas, bem como naqueles que as experimentaram.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados no tratamento da dependência e da adicão

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE OPIOIDE				
• Naloxona	Antagonista não seletivo dos receptores opioides	Reverte os efeitos agudos dos opioides; pode precipitar uma síndrome de abstinência grave	Superdosagem de opioides	Efeito muito mais curto do que a morfina (1-2 h); por conseguinte, são necessárias várias injeções
• Naltrexona	Antagonista dos receptores opioides	Bloqueia os efeitos de opioides ilícitos	Tratamento do alcoolismo, adição a opioides	Meia-vida de 10 h (via oral); 5-10 dias (injeção de depósito)
OPIOIDE SINTÉTICO				
• Metadona	Agonista de ação lenta do receptor opioide μ	Tem efeitos agudos semelhantes aos da morfina (ver texto)	Terapia de substituição para adictos a opioides	Alta biodisponibilidade oral • meia-vida altamente variável entre indivíduos (faixa de 4-130 h) • *Toxicidade*: depressão respiratória, constipação intestinal, miose, tolerância, dependência e sintomas de abstinência
AGONISTA PARCIAL DO RECEPTOR OPIOIDE μ				
• Buprenorfina	Agonista parcial nos receptores opioides μ	Atenua os efeitos agudos da morfina	Terapia de substituição oral para adictos a opioides	Meia-vida longa (40 h) • formulada em associação com naloxona para evitar injeções IV ilícitas
AGONISTA PARCIAL DO RECEPTOR NICOTÍNICO				
• Vareniclina	Agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina do tipo α4β2	Impede os efeitos de "recompensa" do tabagismo • aumenta a percepção de cores	Combate ao tabagismo	*Toxicidade:* náuseas e vômitos, convulsões, alterações psiquiátricas
• *Citisina: análgo natural (extraído das flores laburnum) da vareniclina*				
BENZODIAZEPÍNICOS				
• Oxazepam, outros	Moduladores positivos dos receptores $GABA_A$, aumento da frequência da abertura dos canais	Aumenta a transmissão sináptica GABAérgica; atenua os sintomas de abstinência (tremor, alucinações, ansiedade) em alcoolistas • impede as convulsões de abstinência	*Delirium tremens*	Meia-vida de 4-15 h • a farmacocinética não é afetada pela diminuição da função hepática
• *Lorazepam: alternativa ao oxazepam, com propriedades semelhantes.*				
ANTAGONISTA DO *N*-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)				
• Acamprosato	Antagonista dos receptores de glutamato NMDA	Pode interferir em formas de plasticidade sináptica que dependem dos receptores NMDA	Tratamento do alcoolismo • efetivo apenas em combinação com aconselhamento	Reações alérgicas, arritmias e pressão arterial baixa ou alta, cefaleias, insônia e impotência • alucinações, particularmente em pacientes idosos
AGONISTA INVERSO DO RECEPTOR DE CANABINOIDES				
• Rimonabanto	Agonista inverso do receptor CB_1	Diminui a liberação de neurotransmissor nas sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas	Aprovado na Europa de 2006-2008 no tratamento da obesidade; em seguida, retirado do mercado devido a seus efeitos colaterais importantes • o abandono do tabagismo nunca foi aprovado, mas continua sendo uma indicação não listada na bula	Depressão maior, incluindo risco aumentado de suicídio

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Gerais

Goldman D, Oroszi G, Ducci F: The genetics of addictions: Uncovering the genes. Nat Rev Genet 2005;6:521.

Koob GF, Volkov ND: Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology 2010;35:217.

Lüscher C: Disease focus: Drug-evoked synaptic plasticity causing addictive behavior. J Neurosci 2013;33:17641.

Lüscher C, Malenka RC: Synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. Neuron 2011;69:650.

Lüscher C, Ungless MA: The mechanistic classification of addictive drugs. PLoS Med 2006;3:e437.

Redish AD, Jensen S, Johnson A: A unified framework for addiction: Vulnerabilities in the decision process. Behav Brain Sci 2008;31:461.

Farmacologia das drogas de uso abusivo

Benowitz NL: Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295.

Maskos U et al: Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. Nature 2005;436:103.

Morton J: Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. Curr Opin Pharmacol 2005;5:79.

Nichols DE: Hallucinogens. Pharmacol Ther 2004;101:131.

Snead OC, Gibson KM: Gamma-hydroxybutyric acid. N Engl J Med 2005; 352:2721.

Sulzer D et al: Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. Prog Neurobiol 2005;75:406.

Tan KR et al: Neural basis for addictive properties of benzodiazepines. Nature 2010;463:769.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Este homem preenche os critérios de adição, visto que apresenta consumo excessivo e compulsivo de cocaína, apesar das consequências negativas no seu trabalho. Ele certamente também tem dependência de álcool, e a interrupção abrupta provavelmente levará a uma síndrome de abstinência (agitação, alucinações, tremor, convulsões, etc). O abuso de drogas começou no final da adolescência, que habitualmente é considerada um período crítico. O caso também ilustra como adictos fazem uso de diferentes substâncias, em parte para "tratar" os efeitos colaterais (p. ex., maconha ou álcool para relaxar após o uso de cocaína).

booksmedicos.org

SEÇÃO VI

Fármacos usados no tratamento de doenças do sangue, inflamação e gota

CAPÍTULO 33

Fármacos usados nas citopenias e fatores de crescimento hematopoiéticos

James L. Zehnder, MD*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 65 anos com história de diabetes melito tipo 2 mal controlado de longa duração apresenta queixas de dormência e parestesias crescentes nos membros, fraqueza generalizada, glossalgia e desconforto gastrintestinal. No exame físico, constata-se que a paciente está pálida, tem aparência frágil e demonstra diminuição da sensação de vibração e dos reflexos espinais, com sinal de Babinski positivo. O exame da cavidade oral revela glossite atrófica, em que a língua tem uma cor vermelha intensa e aparece anormalmente lisa e brilhante, em virtude da atrofia das papilas linguais. Os exames laboratoriais revelam a presença de anemia macrocítica, com base no hematócrito de 30% (valores de referência de 37 a 48% para mulheres), concentração de hemoglobina de 9,4 g/dL (valores de referência de 11,7 a 13,8 g/dL para mulheres idosas), volume corpuscular médio (VCM) de 123 fL (normal: 84 a 99 fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) eritrocitária de 34% (normal: 31 a 36%) e baixa contagem de reticulócitos. Outros exames laboratoriais revelam concentração sérica de folato normal e de vitamina B_{12} (cobalamina) de 98 pg/mL (normal: 250 a 1.100 pg/mL). Os resultados do teste de Schilling indicam um diagnóstico de anemia perniciosa. Uma vez identificada a presença de anemia megaloblástica, por que foi importante medir as concentrações séricas de ácido fólico e de cobalamina? Essa paciente deve ser tratada com vitamina B_{12} oral ou parenteral?

A hematopoiese, que se refere à produção de células-tronco indiferenciadas que darão origem aos eritrócitos, plaquetas e leucócitos circulantes, é um processo notável, que produz diariamente mais de 200 bilhões de novas células sanguíneas no indivíduo normal e até mesmo quantidades maiores em indivíduos com condições que provocam perda ou destruição das células sanguíneas. Nos adultos, o processo da hematopoiese localiza-se principalmente na medula óssea e exige um suprimento constante de três nutrientes essenciais – **ferro**, **vitamina B_{12}** e **ácido fólico** –, bem como a presença de **fatores de crescimento hematopoiéticos**, que consistem em proteínas que regulam a proliferação e a diferenciação das células hematopoiéticas. Quando inadequados, esses suprimentos de nutrientes essenciais ou dos fatores de crescimento resultam em deficiência de células sanguíneas funcionais. A **anemia**, que consiste em uma deficiência de eritrócitos que transportam o oxigênio, é a condição mais comum, e várias formas da doença são facilmente tratadas. A anemia falciforme, que resulta de uma alteração genética na molécula de hemoglobina, é comum, porém não é tratada com facilidade. Esse tipo de anemia será abordada no Quadro "Doença falciforme e hidroxiureia". A **trombocitopenia** e a **neutropenia** não são raras e, em algumas formas, respondem à terapia farmacológica. Neste capítulo, consideraremos inicialmente o tratamento da anemia causada por deficiência de ferro, vitamina B_{12} ou ácido fólico e,

*O autor agradece as contribuições da autora do capítulo da edição anterior, Susan B. Masters, PhD.

booksmedicos.org

a seguir, o uso médico dos fatores de crescimento hematopoiéticos no combate à anemia, à trombocitopenia e à neutropenia, e no suporte ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

AGENTES USADOS NAS ANEMIAS

FERRO

Farmacologia básica

A deficiência de ferro constitui a causa mais comum de anemia crônica. À semelhança de outras formas de anemia crônica, a anemia ferropriva resulta em palidez, fadiga, tontura, dispneia aos esforços e outros sintomas generalizados de hipoxia tecidual. As adaptações cardiovasculares à anemia crônica – taquicardia, aumento do débito cardíaco, vasodilatação – podem agravar o distúrbio em pacientes com doença cardiovascular subjacente.

O ferro é encontrado no núcleo do anel heme de ferro-porfirina, que, junto com cadeias de globina, forma a hemoglobina. A hemoglobina liga-se reversivelmente ao oxigênio e fornece o mecanismo fundamental de transporte de oxigênio dos pulmões para outros tecidos. Na ausência de ferro em quantidades adequadas, ocorre formação de pequenos eritrócitos com hemoglobina insuficiente, dando origem à **anemia microcítica hipocrômica**. O heme que contém ferro também constitui um componente essencial da mioglobina, dos citocromos e de outras proteínas com funções biológicas diversas.

Farmacocinética

O ferro inorgânico livre é extremamente tóxico, porém necessário a determinadas proteínas essenciais, como a hemoglobina. Em consequência, a evolução desenvolveu um sistema elaborado para regular a absorção, o transporte e o armazenamento de ferro (Figura 33-1). O sistema utiliza proteínas especializadas de transporte, armazenamento, ferrirredutase e ferroxidase, cujas concentrações são controladas pela demanda do corpo para a síntese de hemoglobina e reservas adequadas de ferro (Tabela 33-1). Um peptídeo denominado hepcidina, produzido principalmente pelas células hepáticas, atua como reguladorchave central do sistema. Quase todo o ferro utilizado no processo da hematopoiese é obtido da catálise da hemoglobina nos eritrócitos senescentes ou lesionados. Normalmente, o organismo perde apenas uma pequena quantidade de ferro por dia, de modo que as necessidades nutricionais são pequenas e facilmente supridas pelo ferro encontrado em uma ampla variedade de alimentos. Todavia, em populações especiais com necessidades aumentadas de ferro (p. ex., crianças em fase de crescimento, mulheres grávidas) ou com aumento das perdas de ferro (p. ex., mulheres durante a menstruação), as necessidades de ferro podem exceder os suprimentos nutricionais normais, com possível desenvolvimento de deficiência de ferro.

A. Absorção

Nos Estados Unidos, a dieta média contém 10 a 15 mg de ferro elementar por dia. O indivíduo normal absorve de 5 a 10% desse ferro, ou seja, cerca de 0,5 a 1 mg por dia. O ferro é absorvido no duodeno e na porção proximal do jejuno, embora a parte

Doença falciforme e hidroxiureia

A doença falciforme é uma importante causa genética de anemia hemolítica, uma forma de anemia causada pela destruição aumentada dos eritrócitos, e não pela produção reduzida de eritrócitos maduros, observada nas deficiências de ferro, de ácido fólico e de vitamina B_{12}. Os pacientes com doença falciforme são homozigotos para o alelo de β-hemoglobina S aberrante (*HbS*) (substituição do ácido glutâmico por valina no aminoácido 6 da β-globina), ou heterozigotos para a HbS e um segundo gene de β-hemoglobina que sofre mutação, como a hemoglobina C (*HbC*) ou a β-talassemia. Observa-se um aumento na prevalência da doença falciforme em indivíduos de descendência africana, visto que o traço heterozigoto confere resistência à malária.

Na maioria dos pacientes com doença falciforme, a anemia não representa o principal problema; em geral, a anemia é bem compensada, embora esses indivíduos tenham um hematócrito cronicamente baixo (20-30%), baixos níveis séricos de hemoglobina (7-10 g/dL) e contagem elevada de reticulócitos. Com efeito, o principal problema reside nas cadeias de HbS desoxigenada, que formam estruturas poliméricas, as quais modificam drasticamente o formato do eritrócito, reduzem a sua deformabilidade e induzem alterações na permeabilidade da membrana, que promovem a polimerização da hemoglobina. Os eritrócitos anormais agregam-se na microvasculatura – onde a tensão de oxigênio é baixa, e a hemoglobina está desoxigenada –, causando lesão venoclusiva. No sistema musculoesquelético, isso resulta, em geral, em dores ósseas e articulares muito fortes. No sistema vascular cerebral, provoca acidente vascular encefálico isquêmico. A lesão do baço aumenta o risco de infecção, em particular por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*. No sistema pulmonar, observa-se um risco aumentado de infecção e, nos adultos, aumento na ocorrência de embolia e hipertensão pulmonares. O tratamento de suporte consiste em analgésicos, antibióticos, vacina pneumocócica e transfusões sanguíneas. Além disso, a **hidroxiureia** (hidroxicarbamida), um agente quimioterápico para o câncer, reduz os eventos venoclusivos. A hidroxiureia foi aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de adultos com crises falciformes recorrentes e também aprovada na Europa para tratamento de adultos e crianças com eventos vasoclusivos recorrentes. Como fármaco antineoplásico usado no tratamento da leucemia mielógena aguda e crônica, a hidroxiureia inibe a ribonucleotídeorredutase e, portanto, provoca depleção do trifosfato de desoxinucleosídeo e interrompe as células na fase S do ciclo celular (ver Capítulo 54). No tratamento da doença falciforme, a hidroxiureia atua por meio de vias pouco definidas para aumento da produção da hemoglobina fetal γ (HbF), que interfere na polimerização da HbS. Os estudos clínicos conduzidos demonstraram que a hidroxiureia diminui as crises dolorosas em adultos e crianças com doença falciforme grave. Os efeitos colaterais desse fármaco consistem em depressão hematopoiética, efeitos gastrintestinais e teratogenicidade em mulheres grávidas.

booksmedicos.org

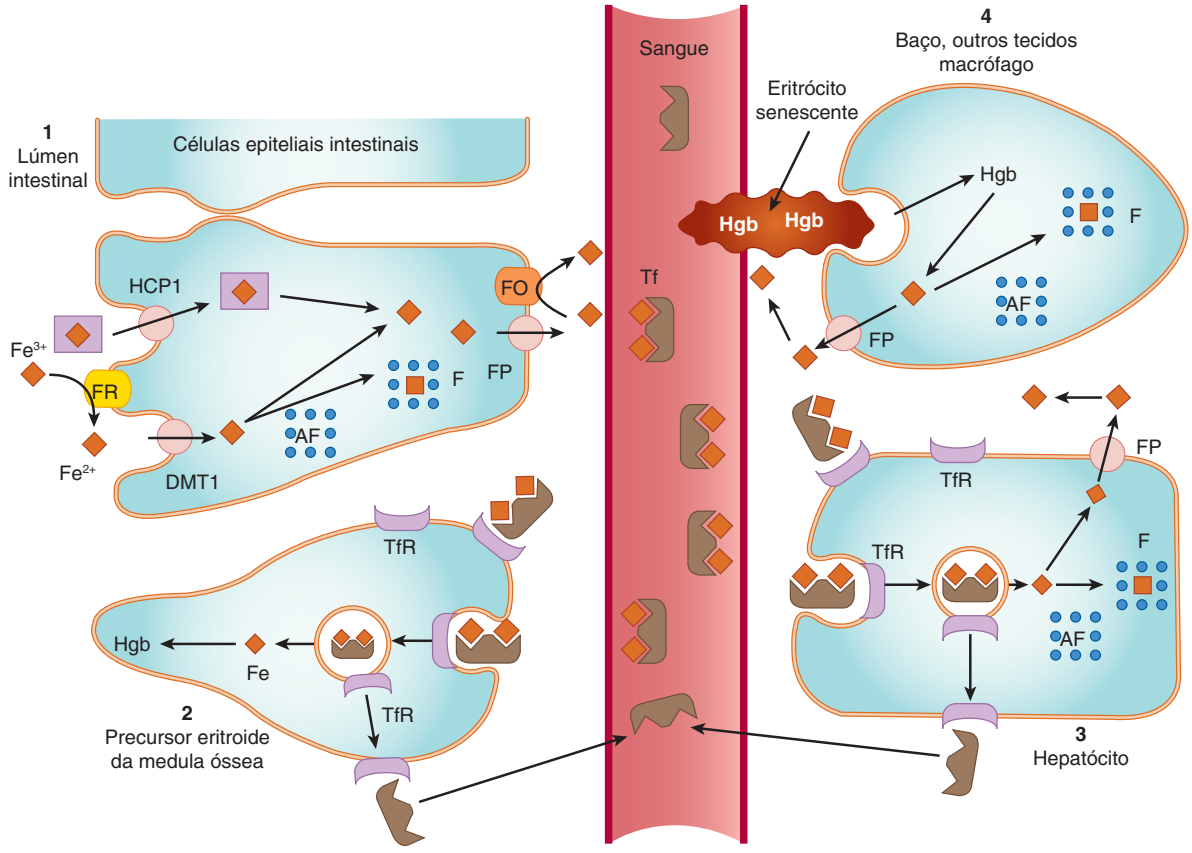


FIGURA 33-1 Absorção, transporte e armazenamento do ferro. As células epiteliais intestinais absorvem ativamente o ferro inorgânico por meio do transportador de metais divalentes 1 (DMT1) e o ferro do heme por intermédio da proteína transportadora de heme 1 (HCP1). O ferro absorvido ou liberado a partir do ferro hêmico absorvido no intestino (**1**) é ativamente transportado no sangue pela ferroportina (FP) ou complexado com a apoferritina (AF) e armazenado como ferritina (F). No sangue, o ferro é transportado pela transferrina (Tf) até os precursores eritroides na medula óssea para a síntese de hemoglobina (Hb) (**2**) ou até os hepatócitos para o seu armazenamento na forma de ferritina (**3**). O complexo transferrina-ferro liga-se a receptores de transferrina (TfR) nos precursores eritroides e nos hepatócitos e é internalizado. Após a liberação do ferro, o complexo TfR-Tf é reciclado até a membrana plasmática, e ocorre liberação da Tf. Os macrófagos que fagocitam os eritrócitos senescentes recuperam o ferro da hemoglobina eritrocitária e o exportam ou o armazenam na forma de ferritina (**4**). Os hepatócitos utilizam vários mecanismos para captar o ferro e armazená-lo como ferritina. FO, ferroxidase. (Reproduzida, com autorização, de Trevor A et al: *Pharmacology Examination & Board Review*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

TABELA 33-1 Distribuição do ferro em adultos normais[1]

	Conteúdo de ferro (mg)	
	Homens	***Mulheres***
Hemoglobina	3.050	1.700
Mioglobina	430	300
Enzimas	10	8
Transporte (transferrina)	8	6
Armazenamento (ferritina e outras formas)	750	300
Totais	4.248	2.314

[1]Os valores baseiam-se em dados obtidos de várias fontes e pressupõem que os homens normais pesam 80 kg e apresentam níveis de hemoglobina de 16 g/dL, ao passo que as mulheres normais pesam 55 kg e apresentam níveis de hemoglobina de 14 g/dL.

Adaptada, com autorização, de Kushner JP: Hypochromic anemias. In: Wyngaarden JB, Smith LH (editors). *Cecil Textbook of Medicine*, 18th ed. Saunders, 1988. Copyright Elsevier.

mais distal do intestino delgado possa absorver ferro, se necessário. A absorção de ferro aumenta em resposta à presença de baixas reservas de ferro ou de aumento de suas necessidades. A absorção total de ferro aumenta para 1 a 2 mg/dia em mulheres que menstruam, podendo alcançar 3 a 4 mg/dia nas gestantes.

O ferro é encontrado em uma ampla variedade de alimentos, porém com particular abundância na carne. O ferro existente na proteína da carne é absorvido de modo eficiente, visto que o ferro do heme na hemoglobina e na mioglobina da carne pode ser absorvido em sua forma intacta, sem antes sofrer dissociação em ferro elementar (Figura 33-1). O ferro encontrado em outros alimentos, particularmente vegetais e cereais, está, com frequência, ligado a compostos orgânicos, e uma quantidade muito menor está disponível para absorção. O ferro não hêmico presente nos alimentos, bem como o ferro encontrado em sais inorgânicos e complexos, precisa ser reduzido por uma ferrirredutase a ferro ferroso (Fe^{2+}) para que possa ser absorvido pelas células da mucosa intestinal.

O ferro atravessa a membrana luminal das células da mucosa intestinal por dois mecanismos: transporte ativo do ferro

booksmedicos.org

ferroso pelo transportador de metais divalentes, DMT1, e absorção do ferro complexado com heme (Figura 33-1). Com o ferro clivado do heme absorvido, o ferro recém-absorvido pode ser ativamente transportado no sangue através da membrana basolateral por um transportador, conhecido como ferroportina, e oxidado a ferro férrico (Fe^{3+}) pela ferroxidase hefaestina. A hepcidina derivada do fígado inibe a liberação do ferro das células intestinais por meio de sua ligação à ferroportina e desencadeia a sua internalização e destruição. O ferro em excesso é armazenado nas células epiteliais intestinais na forma de ferritina, um complexo hidrossolúvel que consiste em um núcleo de hidróxido de ferro recoberto por uma camada de proteína de armazenamento especializada, denominada apoferritina.

B. Transporte

No plasma, o ferro é transportado ligado à **transferrina**, uma β-globulina que pode ligar duas moléculas de ferro férrico (Figura 33-1). O complexo transferrina-ferro penetra nas células eritroides em maturação por um mecanismo que envolve receptores específicos. Os receptores de transferrina – que consistem em glicoproteínas de membrana integrais presentes em grandes quantidades nas células eritroides em proliferação – ligam-se ao complexo de transferrina-ferro e o internalizam pelo processo de endocitose mediada por receptor. Nos endossomos, o ferro férrico é liberado, reduzido a ferro ferroso e transportado pelo DMT1 no citoplasma, onde é encaminhado para a síntese de hemoglobina ou armazenado como ferritina. O complexo transferrina-receptor de transferrina é reciclado para a membrana celular, onde a transferrina dissocia-se e retorna ao plasma. Esse processo fornece um mecanismo eficiente para suprir o ferro necessário aos eritrócitos em desenvolvimento.

O aumento da eritropoiese está associado a um aumento no número de receptores de transferrina nas células eritroides em desenvolvimento e a uma redução na liberação hepática de hepcidina. A depleção das reservas de ferro e a anemia ferropriva estão associadas ao aumento das concentrações séricas de transferrina.

C. Armazenamento

Além do armazenamento do ferro nas células da mucosa intestinal, o ferro também é armazenado, principalmente como ferritina, em macrófagos no fígado, no baço e no osso, bem como nas células hepáticas parenquimatosas (Figura 33-1). A mobilização do ferro dos macrófagos e dos hepatócitos é controlada sobretudo pela regulação da atividade da ferroportina pela hepcidina. A presença de baixas concentrações de hepcidina resulta em liberação de ferro desses locais de armazenamento; a hepcidina em altas concentrações inibe a liberação de ferro. A ferritina pode ser detectada no soro. Como a ferritina existente no soro está em equilíbrio com a ferritina de armazenamento nos tecidos reticuloendoteliais, o nível sérico de ferritina pode ser utilizado para estimar as reservas corporais totais de ferro.

D. Eliminação

Não existe nenhum mecanismo de excreção do ferro. Ocorre perda de pequenas quantidades de ferro nas fezes em consequência da esfoliação das células da mucosa intestinal, ao passo que são excretadas diminutas quantidades na bile, na urina e no suor. Essas perdas não representam mais de 1 mg de ferro por dia. Como a capacidade do corpo de excretar o ferro é tão limitada, a regulação do equilíbrio do ferro ocorre por meio de alterações na sua absorção intestinal e no seu armazenamento, em resposta às necessidades do organismo. Conforme assinalado adiante, o comprometimento da regulação da absorção de ferro leva a grave patologia.

Farmacologia clínica

A. Indicações para o uso de ferro

O tratamento ou a prevenção da anemia ferropriva constituem a única indicação clínica para o uso de preparações de ferro. A anemia manifesta-se como anemia microcítica hipocrômica, com baixos valores do VCM e da CHCM (Tabela 33-2). A deficiência de ferro costuma ser observada em populações com necessidades aumentadas de ferro. Essas populações incluem lactentes, particularmente prematuros; crianças durante períodos de rápido crescimento; mulheres grávidas e em fase de lactação; pacientes com doença renal crônica que perdem eritrócitos em uma taxa relativamente alta durante a hemodiálise e que também os formam em uma elevada taxa como resposta ao tratamento com o fator de crescimento dos eritrócitos, a eritropoietina (ver adiante). A absorção inadequada de ferro também pode causar deficiência de ferro. Essa situação é observada após gastrectomia, bem como em pacientes com doença grave do intestino delgado, resultando em má absorção generalizada.

A causa mais comum de deficiência de ferro nos adultos consiste em perda de sangue. As mulheres que menstruam perdem cerca de 30 mg de ferro a cada período menstrual; as mulheres com sangramento menstrual volumoso podem perder quantidades muito maiores. Por conseguinte, muitas mulheres na pré-menopausa apresentam baixas reservas ou até mesmo deficiência de ferro. Nos homens e nas mulheres na pós-menopausa, o trato gastrintestinal constitui o local mais comum de perda de sangue. Os pacientes com anemia ferropriva inexplicada devem ser avaliados à procura de sangramento gastrintestinal oculto.

B. Tratamento

O tratamento da anemia ferropriva consiste em preparações de ferro por via oral ou parenteral. Na maioria dos casos, a

TABELA 33-2 Características diferenciais das anemias nutricionais

Deficiência nutricional	Tipo de anemia	Anormalidades laboratoriais
Ferro	Microcítica, hipocrômica com VCM < 80 fL e CHCM < 30%	FS baixo < 30 mcg/dL, com aumento da TIBC, resultando em uma % de saturação da transferrina (FS/TIBC) de < 10%; baixos níveis séricos de ferritina (< 20 mcg/L)
Ácido fólico	Macrocítica normocrômica com VCM > 100 fL e CHCM normal ou elevada	Baixos níveis séricos de ácido fólico (< 4 ng/mL)
Vitamina B_{12}	Igual à da deficiência de ácido fólico	Baixos níveis séricos de cobalamina (< 100 pmol/L) acompanhados de aumento do nível sérico de homocisteína (> 13 µmol/L) e aumento do ácido metilmalônico sérico (> 0,4 µmol/L) e urinário (> 3,6 µmol/L de creatinina).

VCM, volume corpuscular médio; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; FS, ferro sérico; TIBC, capacidade de ligação do ferro da transferrina.

booksmedicos.org

administração oral de ferro corrige a anemia tão rápido e completamente quanto o ferro parenteral, se a absorção de ferro pelo trato gastrintestinal estiver normal. Uma exceção é representada pelas altas necessidades de ferro de pacientes com doença renal crônica avançada, que estão em hemodiálise e tratamento com eritropoietina; no caso desses pacientes, prefere-se a administração parenteral de ferro.

1. Ferroterapia oral – Dispõe-se de uma ampla variedade de preparações orais de ferro. Como o ferro ferroso é absorvido com mais eficiência, devem-se utilizar sais ferrosos. O sulfato ferroso, o gliconato ferroso e o fumarato ferroso são todos efetivos e de baixo custo, recomendados para o tratamento da maioria dos pacientes.

Os diferentes sais de ferro fornecem quantidades diversas de ferro elementar, como mostra a Tabela 33-3. No indivíduo com deficiência de ferro, cerca de 50 a 100 mg podem ser incorporados diariamente na hemoglobina, e pode ocorrer absorção de cerca de 25% do ferro oral administrado na forma de sal ferroso. Por conseguinte, devem-se administrar 200 a 400 mg de ferro elementar ao dia para se corrigir com mais rapidez a deficiência de ferro. Os pacientes incapazes de tolerar essas grandes doses de ferro podem receber doses menores, que resultam em correção mais lenta, porém igualmente completa da deficiência de ferro. O tratamento com ferro oral deve ser mantido por 3 a 6 meses após a correção da causa da perda desse mineral. Esse esquema corrige a anemia e reabastece as reservas de ferro.

Os efeitos colaterais comuns da ferroterapia oral consistem em náuseas, desconforto epigástrico, cólicas abdominais, constipação intestinal e diarreia. Em geral, esses efeitos estão relacionados com a dose e, com frequência, podem ser superados com redução da dose diária de ferro ou com a ingestão dos comprimidos durante ou imediatamente após as refeições. Alguns pacientes apresentam efeitos colaterais gastrintestinais menos intensos com um sal de ferro do que com outro e beneficiam-se da troca de preparação. Os pacientes em uso de ferro oral evacuam fezes enegrecidas; esse fato em si carece de significado clínico, mas pode obscurecer o diagnóstico de perda contínua de sangue pelo trato gastrintestinal.

2. Ferroterapia parenteral – A terapia parenteral deve ser reservada a pacientes com deficiência de ferro documentada, incapazes de tolerar ou de absorver o ferro oral, bem como a pacientes com anemia crônica extensa que não podem ser mantidos apenas com ferro oral. Isso inclui pacientes com doença renal crônica avançada, que exige hemodiálise e tratamento com eritropoietina, várias condições pós-gastrectomia e ressecção prévia do intestino delgado, doença intestinal inflamatória com comprometimento da porção proximal do intestino delgado e síndromes de má absorção.

TABELA 33-3 Algumas preparações orais de ferro comumente usadas

Preparação	Dose por comprimido	Ferro elementar por comprimido	Dose habitual para adulto no tratamento da deficiência de ferro (comprimidos/dia)
Sulfato ferroso hidratado	325 mg	65 mg	2-4
Sulfato ferroso dessecado	200 mg	65 mg	2-4
Gliconato ferroso	325 mg	36 mg	3-4
Fumarato ferroso	325 mg	106 mg	2-3

O desafio com a terapia de ferro parenteral é que a administração parenteral de íon férrico inorgânico livre produz uma toxicidade grave dependente da dose, que limita seriamente a dose que pode ser administrada. Entretanto, quando o ferro férrico é formulado como um coloide contendo partículas com um núcleo de oxi-hidróxido de ferro circundado por um envoltório de carboidrato, o ferro bioativo é liberado lentamente das partículas de coloide estáveis. Nos Estados Unidos, as três formas tradicionais de ferro parenteral são **ferrodextrana, complexo de gliconato férrico de sódio** e **ferro-sacarose**. Dispõe-se de duas preparações mais recentes (ver adiante).

A **ferrodextrana** é um complexo estável de oxi-hidróxido férrico e polímeros de dextrana contendo 50 mg de ferro elementar por mililitro de solução. Pode ser administrada por injeção intramuscular profunda ou por infusão intravenosa, embora a via intravenosa seja mais usada. A administração intravenosa elimina a dor local e a coloração dos tecidos que, com frequência, ocorrem com a via intramuscular e possibilita a administração de toda a dose de ferro necessária à correção da deficiência de ferro de uma vez. Os efeitos colaterais da terapia com ferrodextrana por via intravenosa incluem cefaleia, tontura, febre, artralgias, náuseas, vômitos, dor lombar, rubor, urticária, broncospasmo e, raramente, anafilaxia e morte. Devido ao risco de reação de hipersensibilidade, deve-se administrar sempre uma pequena dose-teste de ferrodextrana antes da administração das doses intramusculares ou intravenosas integrais. Os pacientes com forte história de alergia e aqueles que já receberam ferrodextrana por via parenteral têm mais tendência a apresentar reações de hipersensibilidade após tratamento com ferrodextrana por essa via. As formulações de ferrodextrana usadas clinicamente podem ser divididas em formas de alto e de baixo peso molecular. Nos Estados Unidos, há uma preparação de baixo peso molecular, e outra de alto peso molecular. Dados clínicos – principalmente de estudos de observação – indicam que o risco de anafilaxia está associado, em grande parte, às formulações de alto peso molecular.

O **complexo de gliconato férrico de sódio** e o **complexo de ferro-sacarose** são preparações alternativas de ferro parenteral. A **carboximaltose férrica** é uma preparação de ferro coloidal imersa em um polímero de carboidrato. O **ferrumoxitol** é uma nanopartícula de óxido de ferro superparamagnética revestida com carboidrato. O revestimento de carboidrato é removido no sistema reticuloendotelial, possibilitando o armazenamento de ferro na forma de ferritina ou a sua liberação na transferrina. O ferrumoxitol pode interferir no exame de ressonância magnética (RM). Por conseguinte, se houver necessidade desse exame, a RM deve ser realizada antes da terapia com ferrumoxitol, ou deve-se usar uma modalidade de imagem alternativa pouco depois de sua administração.

Esses agentes podem ser administrados unicamente por via intravenosa. Parecem causar menos reações de hipersensibilidade do que a ferrodextrana de alto peso molecular.

Para pacientes que recebem tratamento crônico com ferro parenteral, é importante observar os níveis de ferro de armazenamento para evitar os efeitos tóxicos graves associados à sobrecarga de ferro. Diferentemente da ferroterapia oral, que está sujeita ao mecanismo regulador constituído pelo sistema

booksmedicos.org

de captação intestinal, a administração parenteral – que não é submetida a esse sistema regulador – pode fornecer uma maior quantidade de ferro passível de ser armazenada com segurança. As reservas de ferro podem ser estimadas com base nas concentrações séricas de ferritina e saturação de transferrina, que é a razão entre a concentração sérica total de ferro e a capacidade total de ligação do ferro (TIBC).

Toxicidade clínica

A. Toxicidade aguda do ferro

A toxicidade aguda do ferro é observada quase exclusivamente em crianças de pouca idade, que ingerem, por acidente, comprimidos de ferro. Apenas 10 comprimidos de qualquer uma daspreparações orais de ferro comumente disponíveis podem ser letais em crianças pequenas. Os pacientes adultos que usam preparações orais de ferro devem ser instruídos no sentido de conservarem os comprimidos em embalagens à prova de crianças, fora do seu alcance. As crianças intoxicadas com ferro oral apresentam gastrenterite necrosante, com vômitos, dor abdominal e diarreia sanguinolenta, seguida de choque, letargia e dispneia. Posteriormente, observa-se com frequência uma melhora; todavia, pode ser seguida de acidose metabólica grave, coma e morte. É necessário um tratamento de urgência. Deve-se efetuar uma **irrigação intestinal completa** (ver Capítulo 58) para remover os comprimidos não absorvidos. A **desferroxamina**, um potente agente quelante do ferro, pode ser administrada por via intravenosa para ligar o ferro que já foi absorvido e promover a sua excreção na urina e nas fezes. O carvão ativado, um adsorvente altamente efetivo para a maioria das toxinas, ***não*** se liga ao ferro e, portanto, é ineficaz. Deve-se fornecer também uma terapia de suporte apropriada ao sangramento gastrintestinal, à acidose metabólica e ao choque.

B. Toxicidade crônica do ferro

A toxicidade crônica do ferro (sobrecarga de ferro), também conhecida como **hemocromatose**, surge quando ocorre depósito excessivo de ferro no coração, no fígado, no pâncreas e em outros órgãos. Pode resultar em falência orgânica e morte. Com mais frequência, ocorre em pacientes com hemocromatose hereditária, uma doença caracterizada pela absorção excessiva de ferro, bem como em pacientes que recebem muitas transfusões de hemácias no decorrer de um longo período de tempo (p. ex., indivíduos com β-talassemia).

A sobrecarga crônica de ferro na ausência de anemia é tratada de modo mais eficiente com flebotomia intermitente. Pode-se remover uma unidade de sangue a cada semana, aproximadamente, até que se remova todo o excesso de ferro. A terapia de quelação do ferro com **desferroxamina** por via parenteral ou com o agente quelante de ferro oral **deferasirox** (ver Capítulo 57) é menos eficiente e também mais complicada, de elevado custo e perigosa; entretanto, pode constituir a única opção para a sobrecarga de ferro que não se corrige com flebotomia, como no caso de muitos indivíduos com causas hereditárias e adquiridas de anemia refratária, como talassemia *major*, anemia falciforme, anemia aplásica, etc.

VITAMINA B_{12}

A vitamina B_{12} (cobalamina) atua como cofator em diversas reações bioquímicas essenciais nos seres humanos. A deficiência de vitamina B_{12} provoca anemia megaloblástica (Tabela 33-2), sintomas gastrintestinais e anormalidades neurológicas. Embora a deficiência de vitamina B_{12} em decorrência de um suprimento inadequado na alimentação seja incomum, a deficiência em adultos – sobretudo idosos – devido à absorção inadequada de vitamina B_{12} nutricional constitui um distúrbio relativamente comum e de tratamento fácil.

Química

A vitamina B_{12} é constituída por um anel semelhante à porfirina, com um átomo de cobalto central ligado a um nucleotídeo. Vários grupos orgânicos podem ligar-se de modo covalente ao átomo de cobalto, formando diferentes cobalaminas. Nos seres humanos, a desoxiadenosilcobalamina e a metilcobalamina constituem as formas ativas da vitamina. A **cianocobalamina** e a **hidroxocobalamina** (ambas disponíveis para uso terapêutico) e outras cobalaminas encontradas em alimentos são convertidas nas formas ativas. A fonte final de vitamina B_{12} provém da síntese microbiana, visto que a vitamina não é sintetizada por animais nem por vegetais. A principal fonte nutricional de vitamina B_{12} é a vitamina de origem microbiana encontrada na carne (particularmente no fígado), ovos e derivados do leite. A vitamina B_{12} é algumas vezes denominada **fator extrínseco** para diferenciá-la do **fator intrínseco**, uma proteína secretada pelo estômago, que é necessária à captação gastrintestinal da vitamina B_{12} dietética.

Farmacocinética

Nos Estados Unidos, a dieta média contém de 5 a 30 mcg de vitamina B_{12} por dia, dos quais de 1 a 5 mcg são normalmente absorvidos. A vitamina é bem armazenada, sobretudo no fígado, de modo que o adulto médio apresenta um compartimento de reserva total de vitamina B_{12} da ordem de 3.000 a 5.000 mcg. Em condições normais, apenas diminutas quantidades de vitamina B_{12} são perdidas na urina e nas fezes. Como as necessidades diárias normais de vitamina B_{12} são de apenas cerca de 2 mcg, seriam necessários cerca de 5 anos para que houvesse depleção completa de toda a vitamina B_{12} armazenada e para o desenvolvimento de anemia megaloblástica, se a absorção da vitamina fosse interrompida. A vitamina B_{12} é absorvida após formar um complexo com o **fator intrínseco**, uma glicoproteína secretada pelas células parietais da mucosa gástrica. O fator intrínseco combina-se com a vitamina B_{12} liberada de fontes nutricionais no estômago e no duodeno, e o complexo fator intrínseco vitamina B_{12} é absorvido depois na porção distal do íleo por um sistema de transporte mediado por receptor altamente seletivo. Nos seres humanos, a deficiência de vitamina B_{12} resulta, com mais frequência, de má absorção da vitamina, devido à ausência de fator intrínseco ou em consequência da perda ou disfunção do mecanismo de absorção no íleo distal. A deficiência nutricional é rara, mas pode ser observada em vegetarianos estritos depois de muitos anos de alimentação sem carne, ovos ou produtos derivados do leite.

Uma vez absorvida, a vitamina B_{12} é transportada para as numerosas células do corpo, ligada a uma família de glicoproteínas especializadas, as transcobalaminas I, II e III. O excesso de vitamina B_{12} é armazenado no fígado.

Farmacodinâmica

Nos seres humanos, duas reações enzimáticas essenciais exigem a presença de vitamina B_{12} (Figura 33-2). Em uma delas, a metilcobalamina atua como intermediário na transferência de um

booksmedicos.org

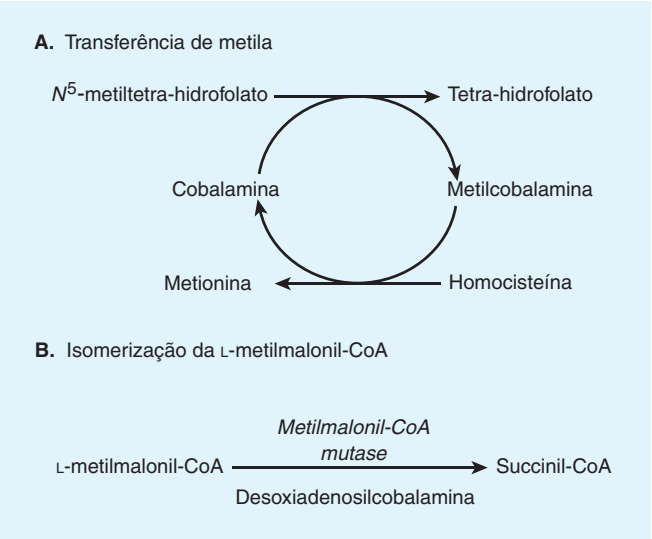


FIGURA 33-2 Reações enzimáticas que utilizam a vitamina B_{12}. Ver o texto para detalhes.

grupo metila do N^5-metiltetra-hidrofolato para a homocisteína, formando metionina (Figura 33-2A; Figura 33-3, seção 1). Na ausência de vitamina B_{12}, não ocorre a conversão do principal folato nutricional e de armazenamento – o N^5-metiltetra-hidrofolato – em tetra-hidrofolato, o precursor dos cofatores de folato. Em consequência, a deficiência de vitamina B_{12} leva a uma deficiência dos cofatores de folato necessários a várias reações bioquímicas envolvendo a transferência de grupos de um carbono. Em particular, a depleção de tetra-hidrofolato impede a síntese de suprimentos adequados de desoxitimidilato (dTMP) e purinas necessárias à síntese de DNA nas células em rápida divisão, como mostra a Figura 33-3, seção 2. O acúmulo de folato na forma de N^5-metiltetra-hidrofolato e a depleção associada dos cofatores de tetra-hidrofolato na deficiência de vitamina B_{12} foram descritos como "armadilha do metilfolato". Trata-se da etapa bioquímica em que o metabolismo da vitamina B_{12} e o do ácido fólico estão ligados, o que explica por que a anemia megaloblástica da deficiência de vitamina B_{12} pode ser parcialmente corrigida pela ingestão de grandes quantidades de ácido fólico. O ácido fólico pode ser reduzido a di-hidrofolato pela enzima di-hidrofolato-redutase (Figura 33-3, seção 3) e, portanto, atua como fonte do tetra-hidrofolato necessário à síntese das purinas e do dTMP, cuja presença, por sua vez, é necessária à síntese de DNA.

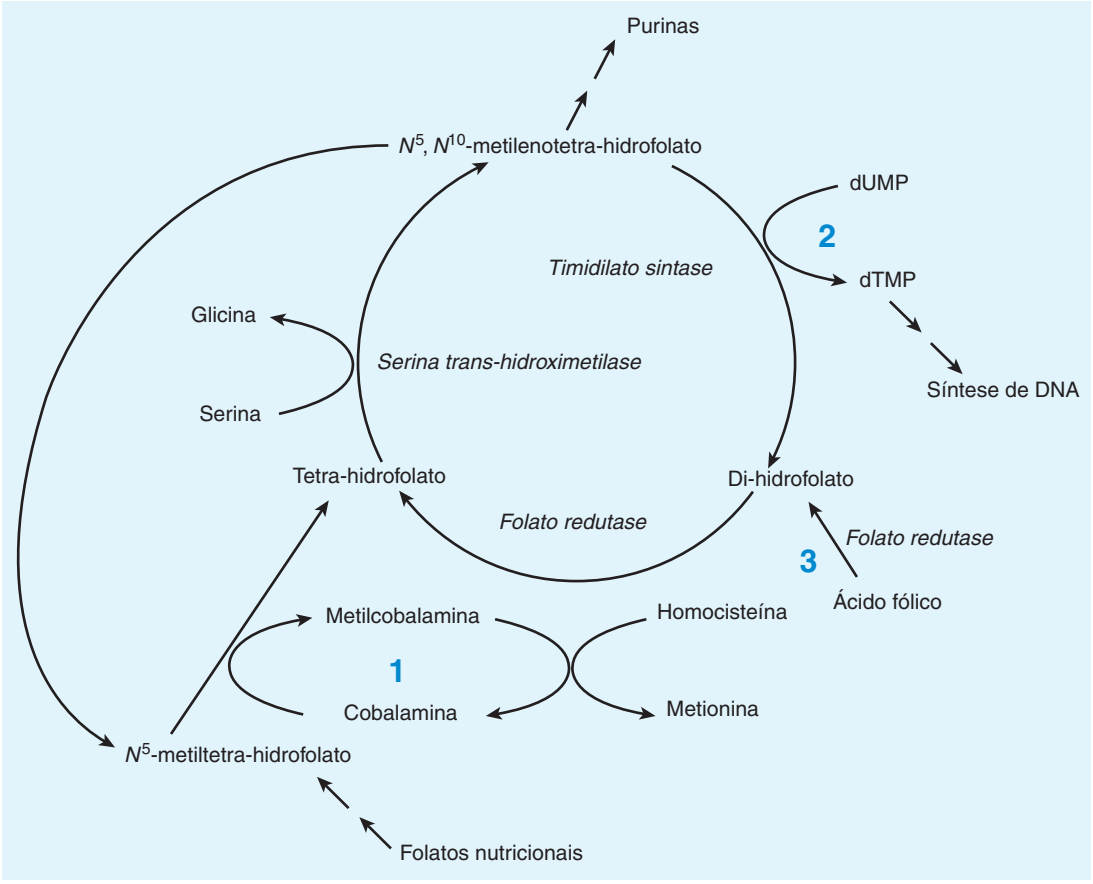


FIGURA 33-3 Reações enzimáticas que utilizam folatos. A **seção 1** mostra a reação dependente de vitamina B_{12}, que possibilita a entrada da maioria dos folatos nutricionais no reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato, constituindo a "armadilha de folato" na deficiência de vitamina B_{12}. A **seção 2** mostra o ciclo do monofosfato de desoxitimidina (dTMP). A **seção 3** mostra a via de entrada do ácido fólico no reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato. As setas duplas indicam as vias com mais de uma etapa intermediária. dUMP, monofosfato de desoxiuridina.

booksmedicos.org

A deficiência de vitamina B_{12} provoca o acúmulo de homocisteína, devido à formação reduzida de metilcobalamina, necessária à conversão da homocisteína em metionina (Figura 33-3, seção 1). O aumento dos níveis séricos de homocisteína pode contribuir para o estabelecimento do diagnóstico de deficiência de vitamina B_{12} (Tabela 33-2). Com base em estudos de observação, há evidências de que os níveis séricos elevados de homocisteína aumentam o risco de doença cardiovascular aterosclerótica. Entretanto, estudos clínicos randomizados não demonstraram uma redução definitiva dos eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico) em pacientes que usam suplementação da vitamina para reduzir o nível sérico de homocisteína.

A outra reação que exige a presença de vitamina B_{12} é a isomerização da metilmalonil-CoA em succinil-CoA pela enzima metilmalonil-CoA mutase (Figura 33-2B). Na deficiência de vitamina B_{12}, essa conversão não pode ocorrer, com consequente acúmulo do substrato, a metilmalonil-CoA, bem como a ácido metilmalônico. O aumento das concentrações séricas e urinárias de ácido metilmalônico pode ser usado para corroborar o diagnóstico de deficiência de vitamina B_{12} (Tabela 33-2). No passado, acreditava-se que o acúmulo anormal de metilmalonil-CoA causasse as manifestações neurológicas da deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, evidências mais recentes apontam para a ruptura da via de síntese da metionina como causa dos problemas neurológicos. Qualquer que seja a explicação bioquímica fornecida para a lesão neurológica, o aspecto importante é que, na presença de deficiência de vitamina B_{12}, a administração de ácido fólico não impedirá as manifestações neurológicas, apesar de corrigir, em grande parte, a anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12}.

Farmacologia clínica

A vitamina B_{12} é utilizada no tratamento ou na prevenção de sua deficiência. A manifestação clínica mais característica da deficiência de vitamina B_{12} é a anemia megaloblástica macrocítica (Tabela 33-2), que com frequência está associada a leucopenia ou trombocitopenia leves ou moderadas (ou ambas) e a uma medula óssea hipercelular característica, com acúmulo de células eritroides megaloblásticas e outras células precursoras. A síndrome neurológica associada à deficiência de vitamina B_{12} começa habitualmente com parestesias nos nervos periféricos e fraqueza, evoluindo para a espasticidade, ataxia e outras disfunções do sistema nervoso central (SNC). A correção da deficiência de vitamina B_{12} interrompe a progressão da doença neurológica, mas pode não reverter por completo os sintomas neurológicos que já estão presentes há vários meses. Embora os pacientes com anormalidades neurológicas causadas pela deficiência de vitamina B_{12} tenham, em sua maioria, anemia megaloblástica quando examinados pela primeira vez, alguns pacientes exibem poucas anormalidades hematológicas ou nenhuma.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de anemia megaloblástica, é necessário determinar se a causa reside na deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico. (Outras causas de anemia megaloblástica são muito raras.) Em geral, a causa pode ser determinada com a medição dos níveis séricos das vitaminas. O teste de Schilling, que mede a absorção e a excreção urinária de vitamina B_{12} marcada com isótopo radiativo, pode ser usado para definir com maior precisão o mecanismo de má absorção da vitamina B_{12} quando se constata ser a causa da anemia megaloblástica.

As causas mais comuns de deficiência de vitamina B_{12} consistem em anemia perniciosa, gastrectomia parcial ou total e condições que afetam a porção distal do íleo, como síndromes de má absorção, doença inflamatória intestinal ou ressecção do intestino delgado.

A **anemia perniciosa** resulta da secreção deficiente do fator intrínseco pelas células da mucosa gástrica. Os pacientes com anemia perniciosa apresentam atrofia gástrica e não conseguem secretar o fator intrínseco (nem ácido clorídrico). Esses pacientes frequentemente apresentam autoanticorpos contra o fator intrínseco. O teste de Schilling revela uma redução da absorção de vitamina B_{12} marcada com isótopo radiativo, corrigida quando se administra fator intrínseco com a vitamina B_{12} radiativa, visto que a vitamina pode ser então normalmente absorvida.

Ocorre também deficiência de vitamina B_{12} quando a região do íleo distal que absorve o complexo de vitamina B_{12} fator intrínseco sofre lesão, como nos casos em que o íleo é acometido por doença inflamatória intestinal ou cirurgicamente ressecado. Nessas situações, a vitamina B_{12} marcada com isótopo radiativo não é absorvida no teste de Schilling, mesmo quando se acrescenta fator intrínseco. Foi constatado que raros casos de deficiência de vitamina B_{12} em crianças são secundários à deficiência congênita de fator intrínseco ou a defeitos dos locais receptores para o complexo de vitamina B_{12} fator intrínseco localizados na porção distal do íleo. Por estar associado ao uso de isotópos radiativos, o teste de Schilling não está disponível em muitos centros. Como alternativa, podem-se determinar os anticorpos contra o fator intrínseco, bem como a presença de níveis elevados de homocisteína e de ácido metilmalônico (Figura 33-2) para estabelecer o diagnóstico de anemia perniciosa com alta sensibilidade e especificidade.

Quase todos os casos de deficiência de vitamina B_{12} são provocados por sua má absorção; por conseguinte, o tratamento exige injeções parenterais da vitamina. Para os pacientes que apresentam doenças potencialmente reversíveis, a doença subjacente deve ser tratada após tratamento inicial com vitamina B_{12} parenteral. Todavia, a maioria dos pacientes não apresenta síndromes curáveis de deficiência e exige tratamento permanente com vitamina B_{12}.

A vitamina B_{12} para injeção parenteral está disponível na forma de cianocobalamina ou hidroxocobalamina. Essa última é preferida, visto que se liga com mais força às proteínas e, portanto, permanece por mais tempo na circulação. A terapia inicial deve consistir na aplicação de 100 a 1.000 mcg de vitamina B_{12} por via intramuscular, diariamente ou em dias alternados, durante 1 a 2 semanas, a fim de restaurar as reservas corporais. A terapia de manutenção consiste na administração de 100 a 1.000 mcg por via intramuscular, uma vez ao mês, pelo resto da vida. Se houver anormalidades neurológicas, é necessário administrar injeções de manutenção a cada 1 a 2 semanas, durante 6 meses, antes de se passar a um esquema de injeções mensais. As misturas orais de vitamina B_{12}-fator intrínseco e extratos hepáticos não devem ser utilizados no tratamento da deficiência de vitamina B_{12}; todavia, a administração diária de doses orais de 1.000 mcg de vitamina B_{12} costuma ser suficiente no tratamento de pacientes com anemia perniciosa, que recusam ou não conseguem tolerar as injeções. Uma vez obtida a remissão da anemia perniciosa após terapia parenteral com vitamina B_{12}, ela pode ser administrada por via intranasal, como aerossol ou gel.

ÁCIDO FÓLICO

São necessárias formas reduzidas de ácido fólico para as reações bioquímicas essenciais que fornecem precursores para a síntese

booksmedicos.org

Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública

Desde janeiro de 1998, todos os produtos preparados a partir de cereais enriquecidos nos Estados Unidos e no Canadá devem ser suplementados com ácido fólico. Essas exigências foram determinadas com vistas à redução da incidência de defeitos do tubo neural (DTN) congênitos. Estudos epidemiológicos realizados mostram a existência de uma forte correlação entre a deficiência materna de ácido fólico e a incidência de DTN, como espinha bífida e anencefalia. A exigência de suplementação de ácido fólico é uma medida de saúde pública voltada ao número significativo de mulheres, nos Estados Unidos, que não recebem cuidados pré-natais e que não têm consciência da importância da ingestão adequada de ácido fólico para a prevenção de defeitos congênitos em seus filhos. Estudos de observação realizados em países que enriquecem os cereais com ácido fólico constataram que a suplementação está associada a uma redução significativa (20-25%) nas taxas de DTN. Os estudos também sugerem que as taxas de outros tipos de anomalias congênitas (cardíacas e orofaciais) declinaram desde o início da suplementação.

Pode haver um benefício adicional para os adultos. O N^5-metiltetra-hidrofolato é necessário para a conversão da homocisteína em metionina (Figuras 33-2; 33-3, reação 1). O comprometimento da síntese de N^5-metiltetra-hidrofolato resulta em elevação das concentrações séricas de homocisteína. Os dados reunidos de diversas fontes sugerem a existência de uma correlação positiva entre os níveis séricos elevados de homocisteína e o desenvolvimento de doenças vasculares oclusivas, como cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico. Os dados clínicos sugerem que o programa de suplementação de folato melhorou a condição do ácido fólico e reduziu a prevalência de hiper-homocisteinemia em uma população de adultos de meia-idade e idosos que não utilizavam suplementos da vitamina. Há também evidências de que o ácido fólico em quantidades adequadas fornece proteção contra vários cânceres, inclusive câncer colorretal, de mama e cervical.

Embora os benefícios potenciais da suplementação de ácido fólico durante a gravidez sejam notáveis, a decisão quanto ao seu uso em cereais foi controvertida. Conforme descrito no texto, a ingestão de ácido fólico pode corrigir de modo parcial ou total a anemia causada por deficiência de vitamina B_{12}. Entretanto, a suplementação de ácido fólico não impede a lesão neurológica potencialmente irreversível provocada pela deficiência de vitamina B_{12}. Os indivíduos com anemia perniciosa e outras formas de deficiência de vitamina B_{12} são geralmente identificados devido a sinais e sintomas de anemia, que costumam ocorrer antes do aparecimento dos sintomas neurológicos. Alguns oponentes da suplementação de ácido fólico estavam preocupados com a possibilidade de que a sua ingestão aumentada na população em geral mascarasse a deficiência de vitamina B_{12} e aumentasse a prevalência de doença neurológica na população idosa. Para se ter uma visão geral da situação, cerca de 4.000 gestações anualmente nos Estados Unidos, incluindo 2.500 nascidos vivos, estão associadas à ocorrência de DTN. Por outro lado, estima-se que mais de 10% da população idosa nos Estados Unidos, ou vários milhões de pessoas, corre risco de sofrer as complicações neuropsiquiátricas da deficiência de vitamina B_{12}. Ao reconhecer essa controvérsia, a Food and Drug Administration (FDA) manteve a exigência de suplementação de ácido fólico, porém em nível ligeiramente mais baixo. Com base em estudos observacionais e clínicos prospectivos, existe também a preocupação de que a presença de níveis elevados de ácido fólico possa aumentar o risco de algumas doenças, como câncer colorretal, em que o ácido fólico pode exibir uma curva semelhante a um sino. Existe a necessidade de mais pesquisa para se definir de modo mais acurado o nível ideal de enriquecimento do alimento com ácido fólico e as recomendações de suplementação em diferentes populações e grupos etários.

de aminoácidos, purinas e DNA. A deficiência de folato é relativamente comum, embora seja corrigida com facilidade pela administração de ácido fólico. As consequências da deficiência de folato ultrapassam o problema da anemia, visto que essa deficiência está implicada como causa de malformações congênitas em recém-nascidos e pode desempenhar uma função na doença vascular (ver Quadro "Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública").

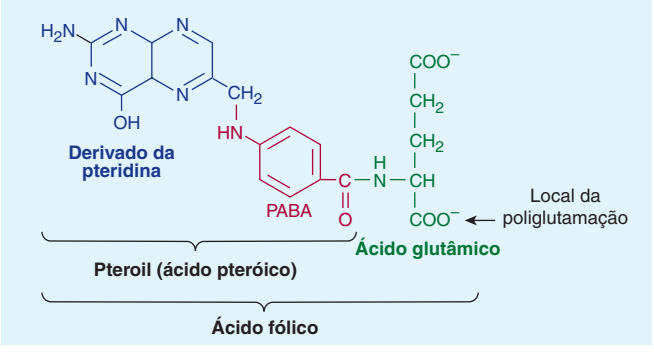


FIGURA 33-4 A estrutura do ácido fólico. (Reproduzida, com autorização, de Murray RK et al.: *Harper's Biochemistry*, 24th ed. McGraw-Hill, 1996. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Química

O ácido fólico (ácido pteroilglutâmico) é composto de um heterociclo (pteridina), ácido *p*-aminobenzoico e ácido glutâmico (Figura 33-4). Vários radicais de ácido glutâmico estão fixados à porção pteroil da molécula, resultando na formação de monoglutamatos, triglutamatos ou poliglutamatos. O ácido fólico sofre redução, catalisada pela enzima di-hidrofolato redutase ("folato redutase"), produzindo ácido di-hidrofólico (Figura 33-3, seção 3). Em seguida, o tetra-hidrofolato é transformado em cofatores de folato, que apresentam unidades de um carbono ligadas ao nitrogênio-5, ao nitrogênio-10 ou a ambas as posições (Figura 33-3). Os cofatores de folato são convertidos entre si por meio de várias reações enzimáticas e desempenham a importante função bioquímica de doar unidades de um carbono em vários níveis de oxidação. Na maioria desses casos, o tetra-hidrofolato é regenerado e torna-se disponível para reutilização.

booksmedicos.org

Farmacocinética

Nos Estados Unidos, a dieta média contém de 500 a 700 mcg de folatos por dia, dos quais de 50 a 200 mcg são habitualmente absorvidos, dependendo das necessidades metabólicas. As mulheres grávidas podem absorver até 300 a 400 mcg de ácido fólico por dia. São encontradas várias formas de ácido fólico em uma grande variedade de tecidos vegetais e animais, e as fontes mais ricas incluem levedura, fígado, rins e verduras. Em condições normais, são armazenados de 5 a 20 mg de folatos no fígado e em outros tecidos. Os folatos são excretados na urina e nas fezes e também destruídos por catabolismo, de modo que os níveis séricos declinam em poucos dias quando a ingestão da vitamina encontra-se diminuída. Como as reservas corporais de folatos são relativamente pequenas, e as necessidades diárias altas, pode-se verificar o desenvolvimento de deficiência de ácido fólico e de anemia megaloblástica em 1 a 6 meses após a interrupção da ingestão de ácido fólico, dependendo do estado nutricional do paciente e da taxa de utilização do folato.

O ácido fólico em sua forma inalterada sofre absorção rápida e completa na porção proximal do jejuno. Todavia, os folatos nutricionais consistem principalmente em formas de poliglutamato do N^5-metiltetra-hidrofolato. Antes de sua absorção, todos os resíduos glutamil dos poliglutamatos precisam ser hidrolisados pela enzima α-1-glutamiltransferase ("conjugase") na borda em escova da mucosa intestinal. O monoglutamato N^5-metiltetra-hidrofolato é depois transportado na corrente sanguínea por transporte ativo e passivo e, a seguir, distribuído por todo o corpo. No interior das células, o N^5-metiltetra-hidrofolato é convertido em tetra-hidrofolato pela reação de desmetilação, que exige a presença de vitamina B_{12} (Figura 33-3, seção 1).

Farmacodinâmica

Os cofatores de tetra-hidrofolato participam nas reações de transferência de um carbono. Conforme descrito na discussão sobre vitamina B_{12}, uma dessas reações essenciais produz o dTMP necessário à síntese de DNA. Nessa reação, a enzima timidilato sintase catalisa a transferência de uma unidade de um carbono do N^5, N^{10}-metilenotetra-hidrofolato para o monofosfato de desoxiuridina (dUMP), formando dTMP (Figura 33-3, seção 2). Ao contrário de todas as outras reações enzimáticas que utilizam cofatores de folato, o cofator nessa reação é oxidado a di-hidrofolato, e para cada mol de dTMP produzido ocorre consumo de 1 mol de tetra-hidrofolato. Nos tecidos em rápida proliferação, são consumidas quantidades consideráveis de tetra-hidrofolato nessa reação, e a síntese contínua de DNA exige uma regeneração constante de tetra-hidrofolato por meio da redução do di-hidrofolato, que é catalisada pela enzima di-hidrofolato redutase. O tetra-hidrofolato, assim produzido, pode então formar novamente o cofator N^5, N^{10}-metilenotetra-hidrofolato sob a ação da serina trans-hidroximetilase, possibilitando, assim, a síntese contínua de dTMP. As atividades catalíticas combinadas da dTMP sintase, da di-hidrofolato redutase e da serina trans-hidroximetilase são designadas como *ciclo de síntese do dTMP*. As enzimas no ciclo do dTMP constituem os alvos de dois agentes antineoplásicos; o metotrexato inibe a di-hidrofolato redutase, e um metabólito da 5-fluoruracila inibe a timidilato sintase (ver Capítulo 54).

Os cofatores de tetra-hidrofolato participam de várias outras reações essenciais. O N^5-metilenotetra-hidrofolato é necessário à reação dependente de vitamina B_{12}, que gera metionina a partir da homocisteína (Figuras 33-2A e 33-3, seção 1). Além disso, os cofatores de tetra-hidrofolato doam unidades de um carbono durante a nova síntese das purinas essenciais. Nessas reações, ocorre regeneração do tetra-hidrofolato, que pode retornar ao reservatório de cofatores de tetra-hidrofolato.

Farmacologia clínica

A deficiência de folato resulta em anemia megaloblástica, que é microscopicamente indistinguível da anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12} (ver anteriormente). Todavia, a deficiência de folato não provoca a síndrome neurológica característica observada na deficiência de vitamina B_{12}. Em pacientes com anemia megaloblástica, a condição do folato é avaliada pelas determinações dos níveis de folato sérico ou eritrocitário. Os níveis eritrocitários de folato com frequência têm maior valor diagnóstico do que os séricos, visto que esses últimos tendem a ser lábeis e não refletem necessariamente os níveis teciduais.

A deficiência de ácido fólico com frequência é causada pela ingestão nutricional inadequada de folatos. Os pacientes com dependência de álcool e aqueles com doença hepática podem desenvolver deficiência de ácido fólico, devido à dieta inadequada e à diminuição das reservas hepáticas de folato. As mulheres grávidas e os pacientes com anemia hemolítica apresentam necessidades aumentadas de folato e podem se tornar deficientes em ácido fólico, sobretudo se a dieta for marginal. As evidências apontam para a deficiência materna de ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural no feto. (Ver Quadro "Suplementação de ácido fólico: um dilema de saúde pública".) Os pacientes com síndromes de má absorção também desenvolvem deficiência de ácido fólico. Os pacientes que necessitam de diálise renal correm risco de desenvolver deficiência de ácido fólico, visto que os folatos são removidos do plasma durante o procedimento de diálise.

A deficiência de ácido fólico pode ser causada por fármacos. O metotrexato e, em menor grau, a trimetoprima e a pirimetamina inibem a di-hidrofolato redutase e podem levar a uma deficiência de cofatores de folato e, em última análise, ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. A terapia em longo prazo com fenitoína também pode causar deficiência de folato, porém apenas em poucos casos provoca anemia megaloblástica.

A administração parenteral de ácido fólico raramente é necessária, visto que o ácido fólico por via oral é bem absorvido, mesmo em pacientes com síndromes de má absorção. A administração diária de uma dose de 1 mg de ácido fólico por via oral é suficiente para reverter a anemia megaloblástica, restaurar os níveis séricos normais de folato e repor as reservas corporais de folatos em quase todos os pacientes. O tratamento deve ser mantido até a remoção ou correção da causa subjacente da deficiência. Pode ser necessário um tratamento permanente para pacientes com má absorção ou dieta inadequada. Deve-se considerar a suplementação de ácido fólico para evitar a deficiência de ácido fólico em pacientes de alto risco, inclusive mulheres grávidas, dependentes de álcool, pacientes com anemia hemolítica, doença hepática ou certas doenças da pele, e pacientes submetidos à diálise renal.

FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS

Os fatores de crescimento hematopoiéticos consistem em hormônios glicoproteicos, que regulam a proliferação e a diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas na medula

booksmedicos.org

óssea. Os primeiros fatores de crescimento identificados foram denominados fatores de estimulação de colônias, em virtude de sua capacidade de estimular o crescimento *in vitro* de colônias de vários tipos de células progenitoras da medula óssea. Muitos desses fatores de crescimento foram purificados e clonados, e seus efeitos sobre a hematopoiese foram bastante estudados. São produzidas quantidades suficientes desses fatores de crescimento para uso clínico por meio da tecnologia do DNA recombinante.

Entre os fatores de crescimento hematopoiéticos conhecidos, a **eritropoietina (alfaepoietina e betaepoietina)**, o **fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)**, o **fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)**, a **interleucina-11 (IL-11)** e os agonistas do receptor de trombopoietina (**romiplostim** e **eltrombopague**) estão atualmente disponíveis para uso clínico.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e fármacos que simulam a sua ação exercem efeitos complexos sobre a função de uma ampla variedade de tipos de células, inclusive não hematológicas. Sua utilidade em outras áreas da medicina, particularmente como fármacos antineoplásicos e anti-inflamatórios potenciais, está sendo investigada.

ERITROPOIETINA

Química e farmacocinética

A eritropoietina, uma glicoproteína de 34 a 39 kDa, foi o primeiro fator de crescimento hematopoiético humano a ser isolado. A princípio, foi purificada da urina de pacientes com anemia grave. A eritropoietina humana recombinante (rHuEPO, alfaepoietina) é produzida em um sistema de expressão de células de mamífero. Após administração intravenosa, a eritropoietina apresenta meia-vida sérica de 4 a 13 horas em pacientes com insuficiência renal crônica. Não é depurada por diálise e é expressa em unidades internacionais (UI). A alfadarbepoietina é uma forma modificada de eritropoietina, mais intensamente glicosilada em consequência de modificações dos aminoácidos. A alfadarbepoietina tem uma meia-vida duas a três vezes mais longa do que a alfaepoietina. A metoxipolietilenoglicol-β-epoietina é uma isoforma da eritropoietina ligada de modo covalente a um longo polímero de polietilenoglicol. Esse produto recombinante de vida longa é administrado em uma dose única intravenosa ou subcutânea a intervalos de 2 semanas ou mensais, ao passo que a alfaepoietina é geralmente administrada três vezes por semana, e a darbepoietina, uma vez por semana.

Farmacodinâmica

A eritropoietina estimula a proliferação e a diferenciação das células eritroides ao interagir com receptores de eritropoietina nos progenitores eritroides. O receptor de eritropoietina é um membro da superfamília JAK/STAT de receptores de citocinas, que utilizam a fosforilação proteica e a ativação de fatores de transcrição para regular a função celular (ver Capítulo 2). A eritropoietina também induz a liberação de reticulócitos da medula óssea. A eritropoietina endógena é produzida principalmente nos rins. Em resposta à hipoxia tecidual, ocorre maior produção de eritropoietina pelo aumento da taxa de transcrição do seu gene. Esse processo leva à correção da anemia, contanto que a resposta da medula óssea não esteja comprometida por alguma deficiência nutricional dos eritrócitos (particularmente deficiência de ferro), distúrbios primários da medula óssea (ver adiante) ou supressão da medula por fármacos ou doenças crônicas.

Normalmente, existe uma relação inversa entre o hematócrito ou o nível de hemoglobina e os níveis séricos de eritropoietina. Os indivíduos não anêmicos apresentam níveis séricos de eritropoietina inferiores a 20 UI/L. À medida que o hematócrito e os níveis de hemoglobina declinam, e a anemia torna-se mais grave, ocorre uma elevação exponencial nos níveis séricos de eritropoietina. Em geral, os pacientes com anemia moderadamente grave apresentam níveis de eritropoietina na faixa de 100 a 500 UI/L, ao passo que aqueles com anemia grave podem ter níveis de milhares de UI/L. A exceção mais importante a essa relação inversa é observada na anemia da insuficiência renal crônica. Em pacientes com doença renal, os níveis de eritropoietina estão habitualmente baixos, visto que os rins são incapazes de produzir o fator de crescimento. Esses pacientes têm mais tendência a responder ao tratamento com eritropoietina exógena. Na maioria dos distúrbios primários da medula óssea (anemia aplásica, leucemias, distúrbios

TABELA 33-4 Usos clínicos dos fatores de crescimento hematopoiéticos e agentes que simulam suas ações

Fator de crescimento hematopoiético	Condições clínicas para tratamento ou prevenção	Receptores
Eritropoietina, alfadarbepoietina	Anemia	Pacientes com insuficiência renal crônica
		Pacientes infectados pelo HIV tratados com zidovudina
		Pacientes com câncer tratados com quimioterapia mielossupressora
		Pacientes programados para submeter-se a cirurgia eletiva não cardíaca não vascular
Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF; filgrastim) e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Pacientes com câncer tratados com quimioterapia mielossupressora
		Pacientes com neutropenia crônica grave
		Pacientes em recuperação de transplante de medula óssea
	Transplante de células-tronco ou de medula óssea	Pacientes com neoplasias malignas não mieloides ou outras condições que estão sendo tratadas com transplante de células-tronco ou de medula óssea
	Mobilização de células progenitoras do sangue periférico (CPSP)	Doadores de células-tronco para transplante alogênico ou autólogo
Interleucina-11 (IL-11, oprelvecina)	Trombocitopenia	Pacientes com neoplasias malignas não mieloides que recebem quimioterapia mielossupressora
Romiplostim, eltrombopague	Trombocitopenia	Pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática

booksmedicos.org

mieloproliferativos e mielodisplásicos, etc.) e na maioria das anemias nutricionais e secundárias, os níveis de eritropoietina endógena apresentam-se elevados, de modo que existe menos probabilidade de ocorrer uma resposta à eritropoietina exógena (ver adiante).

Farmacologia clínica

A disponibilidade de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) teve um impacto positivo significativo para pacientes com vários tipos de anemia (Tabela 33-4). Os AEE melhoram o hematócrito e o nível de hemoglobina, eliminam com frequência a necessidade de transfusões e produzem uma melhora confiável nos índices de qualidade de vida. Os AEE são usados em pacientes com anemia secundária à doença renal crônica. Em pacientes tratados com AEE, observa-se uma elevação da contagem de reticulócitos em cerca de 10 dias, com aumento do hematócrito e dos níveis de hemoglobina em 2 a 6 semanas. As doses de AEE são ajustadas para se manter um nível-alvo de hemoglobina até 10 a 12 g/dL, sem, contudo, exceder esse valor. Para sustentar o aumento da eritropoiese, quase todos os pacientes com doença renal crônica necessitam de suplementação de ferro oral ou parenteral. A suplementação de folato também é necessária em alguns pacientes.

Em pacientes selecionados, a eritropoietina também é usada para reduzir a necessidade de transfusão de hemácias naqueles submetidos à quimioterapia mielossupressora para câncer, que apresentam níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL, bem como em pacientes selecionados com síndromes mielodisplásicas de baixo risco e anemia exigindo transfusões de hemácias. Os pacientes que apresentam níveis séricos desproporcionalmente baixos de eritropoietina para o grau de anemia tendem a responder ao tratamento. Os pacientes com níveis de eritropoietina endógena inferiores a 100 UI/L têm mais probabilidade de responder, embora, em certas ocasiões, observe-se uma resposta em pacientes com níveis de eritropoietina situados entre 100 e 500 UI/L. A metoxipolietilenoglicol-betaepoietina não deve ser usada para o tratamento da anemia causada por quimioterapia do câncer, visto que um estudo clínico conduzido verificou uma taxa significativamente maior de mortalidade entre pacientes que receberam essa forma de eritropoietina.

A eritropoietina é um dos fármacos comumente usados de modo ilegal por atletas de resistência para melhorar o seu desempenho. Outros métodos, como transfusão de hemácias autólogas ou uso de androgênios, também têm sido usados para aumentar o nível de hemoglobina. O "*doping* sanguíneo" representa um sério risco à saúde dos atletas e, como fraude, é rotineiramente testados em competições atléticas, podendo até mesmo banir os competidores.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da eritropoietina consistem em hipertensão e complicações trombóticas. Os AEE aumentam o risco de eventos cardiovasculares graves, acidente vascular encefálico e mortalidade em estudos clínicos quando administrados para manter os níveis de hemoglobina acima de 11 g/dL. Além disso, uma metanálise com 51 estudos clínicos controlados por placebo de AEE em pacientes com câncer relatou uma taxa aumentada de mortalidade de todas as causas e trombose venosa nos pacientes aos quais foi administrado um AEE. Com base nas evidências acumuladas, recomenda-se que o nível de hemoglobina não ultrapasse 11 g/dL em pacientes com doença renal crônica em uso de AEE, e que os AEE sejam usados de modo conservador em pacientes com câncer (p.ex., quando os níveis de hemoglobina são < 10 g/dL), utilizando a menor dose necessária para evitar a administração de transfusão. Recomenda-se ainda que os AEE não sejam usados quando uma terapia para câncer está sendo ministrada com intenção curativa.

As reações alérgicas aos AEE têm sido infrequentes. Houve um pequeno número de casos de aplasia eritroide pura (AEP), acompanhada de anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina. A AEP era mais comumente observada em pacientes submetidos a diálise, tratados por um longo período de tempo com uma forma particular de alfaepoietina por via subcutânea (com estabilizador de polissorbato 80, em lugar de albumina sérica humana), que não está disponível nos Estados Unidos. Após os órgãos regulamentares terem exigido a administração intravenosa de alfapoietina, em lugar da via subcutânea, houve uma redução na taxa de AEP associada aos AEE. Entretanto, raros casos são ainda registrados com todos os AEE administrados por via subcutânea por longos períodos de tempo a pacientes com doença renal crônica.

FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES

Química e farmacocinética

O **G-CSF** e o **GM-CSF**, os dois fatores de crescimento mieloides atualmente disponíveis para uso clínico, foram originalmente purificados de cultura de linhagens celulares humanas (Tabela 33-4). O G-CSF humano recombinante (**rHuG-CSF; filgrastim**) é produzido em um sistema de expressão bacteriano. Trata-se de um peptídeo não glicosilado de 175 aminoácidos, com peso molecular de 18 kDa. O GM-CSF humano recombinante (**rHuGM-CSF; sargramostim**) é produzido em um sistema de expressão de levedura. Trata-se de um peptídeo parcialmente glicosilado de 127 aminoácidos, com três espécies moleculares com pesos moleculares de 15.500; 15.800 e 19.500. Essas preparações apresentam meias-vidas séricas de 2 a 7 horas após administração intravenosa ou subcutânea. O **pegfilgrastim**, um produto de conjugação covalente do filgrastim com uma forma de polietilenoglicol, tem uma meia-vida sérica muito mais longa do que a do G-CSF recombinante, de modo que pode ser injetado em dose única por ciclo de quimioterapia mielossupressora, em vez de diariamente, durante vários dias. O **lenograstim**, muito usado na Europa, é uma forma glicosilada do G-CSF recombinante.

Farmacodinâmica

Os fatores de crescimento mieloides estimulam a proliferação e a diferenciação ao interagirem com receptores específicos presentes nas células progenitoras mieloides. À semelhança do receptor de eritropoietina, esses receptores são membros da superfamília JAK/STAT (ver Capítulo 2). O G-CSF estimula a proliferação e a diferenciação de progenitores já comprometidos na linhagem dos neutrófilos. Além disso, ativa a atividade fagocítica dos neutrófilos maduros e prolonga a sua sobrevida na circulação. O G-CSF também tem uma notável capacidade de mobilizar as células-tronco hematopoiéticas, isto é, de aumentar a sua concentração no sangue periférico. Esse efeito biológico está na origem de um grande avanço nos transplantes – o uso de **células-tronco do sangue periférico** (**CTSP**), em vez de células-tronco da medula óssea para transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas ou alogênicas (ver adiante).

O GM-CSF apresenta ações biológicas mais amplas do que o G-CSF. Trata-se de um fator de crescimento hematopoiético

booksmedicos.org

multipotencial, que estimula a proliferação e a diferenciação das células progenitoras granulocíticas imaturas e em fase final de maturação, bem como dos progenitores eritroides e megacariocíticos. À semelhança do G-CSF, o GM-CSF também estimula a função dos neutrófilos maduros. O GM-CSF atua em conjunto com a interleucina-2 para estimular a proliferação de células T, e parece atuar como fator ativo nos locais de inflamação. O GM-CSF mobiliza as células células-tronco do sangue periférico, porém é significativamente menos eficaz e mais tóxico do que o G-CSF nesse aspecto.

Farmacologia clínica

A. Neutropenia induzida por quimioterapia do câncer

A neutropenia constitui um efeito colateral comum dos agentes citotóxicos usados no tratamento do câncer e aumenta o risco de infecção grave em pacientes submetidos à quimioterapia. Diferentemente do tratamento da anemia e da trombocitopenia, a transfusão em pacientes neutropênicos com granulócitos obtidos de doadores raramente é efetuada e tem sucesso limitado. A introdução do G-CSF, em 1991, representou um marco no tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia. Esse fator de crescimento acelera acentuadamente a taxa de recuperação dos neutrófilos após quimioterapia mielossupressora em doses intensivas (Figura 33-5). Diminui a duração da neutropenia e, em geral, eleva a contagem mínima dos neutrófilos observada após um ciclo de quimioterapia.

A capacidade do G-CSF de aumentar as contagens de neutrófilos após quimioterapia mielossupressora é quase universal, porém o seu impacto sobre a evolução clínica varia. Muitos estudos clínicos e metanálises, porém nem todos, demonstraram que o G-CSF reduz os episódios de neutropenia febril, as necessidades de antibióticos de amplo espectro, as infecções e os dias de hospitalização. Os estudos clínicos realizados não demonstraram qualquer melhora da sobrevida em pacientes com câncer tratados com G-CSF. As diretrizes clínicas para o uso do G-CSF após quimioterapia citotóxica recomendam que seja reservado para pacientes com alto risco de neutropenia febril com base na idade, história clínica e características da doença; para pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia intensiva que correm um risco de mais de 20% de neutropenia febril; para pacientes com episódio precedente de neutropenia febril após quimioterapia citotóxica; para pacientes com alto risco de neutropenia febril; e para aqueles que têm pouca probabilidade de sobreviver a um episódio de neutropenia febril. O pegfilgrastim constitui uma alternativa ao G-CSF na prevenção da neutropenia febril induzida por quimioterapia. O pegfilgrastim pode ser administrado em dose única por ciclo de quimioterapia e reduzir um pouco mais o período de neutropenia grave do que o G-CSF.

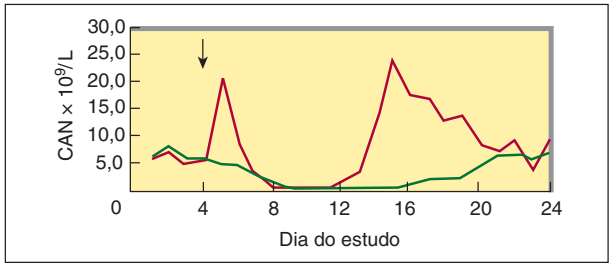


FIGURA 33-5 Efeitos do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF; *linha vermelha*) ou do placebo (*linha verde*) sobre a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) após quimioterapia citotóxica para câncer de pulmão. As doses dos fármacos quimioterápicos foram administradas nos dias 1 e 3. As injeções de G-CSF ou de placebo foram iniciadas no dia 4 e continuadas diariamente até o dia 12 ou 16. O primeiro pico na CAN reflete o recrutamento de células maduras pelo G-CSF. O segundo pico reflete um acentuado aumento na produção de novos neutrófilos pela medula óssea sob a estimulação do G-CSF. (A CAN normal é de 2,2-8,6 × 10^9/L.) (Reproduzida, com autorização, de Crawford J et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991;325:164. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com autorização da Massachusetts Medical Society.)

À semelhança do G-CSF e do pegfilgrastim, o GM-CSF também diminui a duração da neutropenia após quimioterapia citotóxica. Tem sido mais difícil mostrar que o GM-CSF reduz a incidência de neutropenia febril, provavelmente porque o próprio GM-CSF pode induzir febre. No tratamento da neutropenia induzida por quimioterapia, inicia-se a administração de G-CSF, 5 mcg/kg/dia, ou de GM-CSF, 250 mcg/m^2/dia, em 24 a 72 horas após completar a quimioterapia, sendo o seu uso mantido até que a contagem absoluta de neutrófilos ultrapasse 10.000 células/μL. O pegfilgrastim é administrado em dose única de 6 mg.

A utilidade e a segurança dos fatores de crescimento mieloides no tratamento de suporte pós-quimioterapia de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) têm sido objeto de vários estudos clínicos. Como as células leucêmicas surgem de progenitores, cuja proliferação e diferenciação são normalmente reguladas por fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo GM-CSF e G-CSF, houve certa preocupação de que os fatores de crescimento mieloides pudessem estimular o crescimento das células leucêmicas e aumentar a taxa de recidiva. Os resultados de estudos clínicos randomizados sugerem que tanto o G-CSF como o GM-CSF são seguros após tratamento de indução e de consolidação da leucemia mieloide e linfoblástica. Não houve nenhuma evidência de que esses fatores de crescimento reduzam a taxa de remissão ou aumentem a de recidiva. Pelo contrário, os fatores de crescimento aceleram a recuperação dos neutrófilos e reduzem as taxas de infecção e os dias de hospitalização do paciente. Tanto o G-CSF como o GM-CSF foram aprovados pela FDA para o tratamento de pacientes com LMA.

B. Outras aplicações

O G-CSF e o GM-CSF também demonstraram ser efetivos no tratamento da neutropenia associada à **neutropenia congênita, neutropenia cíclica**, **mielodisplasia** e **anemia aplásica**. Muitos pacientes com esses distúrbios respondem com uma elevação imediata e algumas vezes notável da contagem de neutrófilos. Em alguns casos, essa resposta resulta em diminuição na frequência de infecções. Como nem o G-CSF nem o GM-CSF estimulam a formação de eritrócitos e plaquetas, são algumas vezes usados em associação com outros fatores de crescimento para o tratamento da pancitopenia.

Os fatores de crescimento mieloides desempenham um importante papel no **transplante de células-tronco autólogo** em pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses. A quimioterapia em altas doses com suporte de células-tronco autólogo está sendo cada vez mais utilizada no tratamento de pacientes com tumores que se mostram resistentes a doses convencionais de agentes quimioterápicos. Os esquemas em alta dose produzem mielossupressão extrema; a seguir, a mielossupressão é compensada pela reinfusão das próprias células-tronco hematopoiéticas do paciente (que são coletadas antes da quimioterapia). A administração de G-CSF ou de GM-CSF logo após transplante

booksmedicos.org

de células-tronco autólogo reduz o tempo necessário ao enxerto e à recuperação da neutropenia em pacientes que recebem células-tronco obtidas da medula óssea ou do sangue periférico. Esses efeitos são observados em pacientes tratados para linfomas ou tumores sólidos. O G-CSF e o GM-CSF também são utilizados para suporte de pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea alogênica para tratamento de neoplasias malignas hematológicas ou estados de insuficiência medular. Nesse contexto, os fatores de crescimento aceleram a recuperação da neutropenia, sem aumentarem a incidência de doença de enxerto *versus* hospedeiro aguda.

Talvez a função mais importante desempenhada pelos fatores de crescimento mieloide no transplante seja a mobilização de CTSP. As células-tronco coletadas do sangue periférico quase substituíram a medula óssea como preparação hematopoiética utilizada para transplante autólogo e alogênico. As células podem ser coletadas de modo ambulatorial, por meio de um procedimento que evita grande parte dos riscos e do desconforto associados à coleta de medula óssea, inclusive a necessidade de anestesia geral. Além disso, há evidências de que o transplante de CTSP resulta em enxerto mais rápido de todas as linhagens de células hematopoiéticas e em redução das taxas de falha do enxerto ou recuperação tardia das plaquetas.

O G-CSF é a citocina mais usada para mobilização de CTSP, devido à sua maior eficácia e toxicidade reduzida, em comparação com o GM-CSF. Para mobilizar as células-tronco para transplante autólogo, os doadores recebem 5 a 10 mcg/kg/dia por via subcutânea, durante 4 dias. No quinto dia, efetua-se a leucaférese. O sucesso do transplante com CTSP depende da transfusão de um número adequado de células-tronco. O CD34, um antígeno presente nas células progenitoras imaturas e ausente nas células comprometidas em estágio mais avançado de maturação, é utilizado como marcador para as células-tronco necessárias. A meta consiste na infusão de pelo menos 5 x 10^6 células CD34/kg; em geral, essa quantidade de células CD34 resulta em enxerto imediato e durável de todas as linhagens celulares. Podem ser necessárias várias leucaféreses separadas para a coleta de uma quantidade suficiente de células CD34, sobretudo de pacientes idosos ou expostos a radioterapia ou quimioterapia.

Para pacientes com mieloma múltiplo ou linfoma não Hodgkin que respondem de modo subótimo ao G-CSF isoladamente, pode-se acrescentar o novo mobilizador de células-tronco hematopoiéticas, o **plerixafor**, ao G-CSF. O plerixafor é uma molécula biciclam originalmente desenvolvida como fármaco anti-HIV, em virtude de sua capacidade de inibir o receptor de quimiocina CXC 4 (CXCR4), um correceptor para a entrada do HIV nos linfócitos T CD4+ (ver Capítulo 49). Os estudos clínicos preliminares do plerixafor revelaram uma notável capacidade de aumentar as células CD34 no sangue periférico. O plerixafor mobiliza as células CD34, impedindo a ligação da quimiocina, o fator derivado de células do estroma 1α (SDF-1α), ao CXCR4 e direcionando as células CD34 para se "estabelecer" na medula óssea. O plerixafor é administrado por injeção subcutânea depois de 4 dias de tratamento com G-CSF e 11 horas antes da leucaférese; pode ser usado com o G-CSF por até quatro dias contínuos. O plerixafor é eliminado principalmente por via renal e precisa ter a sua dose ajustada em pacientes com comprometimento renal. O fármaco é bem tolerado; os efeitos colaterais mais comuns associados a seu uso consistem em reações no local de injeção, distúrbios gastrintestinais, tontura, fadiga e cefaleia.

Toxicidade

Embora os três fatores de crescimento exerçam efeitos semelhantes sobre as contagens de neutrófilos, o G-CSF e o pegfilgrastim são usados com mais frequência do que o GM-CSF, em virtude de sua melhor tolerância. O G-CSF e o pegfilgrastim podem causar dor óssea, que desaparece com a interrupção dos fármacos. O GM-CSF pode produzir efeitos colaterais mais graves, particularmente quando administrado em doses altas. Esses efeitos colaterais incluem febre, mal-estar, artralgias, mialgias e uma síndrome de extravasamento capilar, caracterizada por edema periférico e derrames pleurais ou pericárdicos. Podem ocorrer reações alérgicas, embora sejam infrequentes. A ruptura do baço constitui uma complicação rara, porém grave, do uso de G-CSF para CTSP.

FATORES DE CRESCIMENTO MEGACARIOCÍTICOS

Os pacientes com trombocitopenia correm alto risco de hemorragia. Embora a transfusão de plaquetas seja utilizada com frequência no tratamento da trombocitopenia, esse procedimento pode causar reações adversas no receptor; além disso, uma porcentagem significativa de pacientes não exibe o aumento esperado na contagem de plaquetas. A **trombopoietina (TPO)** e a **IL-11** parecem constituir os principais reguladores endógenos da produção de plaquetas. Uma forma recombinante de IL-11 foi o primeiro agente a ter aprovação da FDA para o tratamento da trombocitopenia. A trombopoietina humana recombinante e uma forma peguilada de uma trombopoietina humana encurtada foram objetos de extensa investigação clínica na década de 1990. Entretanto, o desenvolvimento desses fármacos foi abandonado depois de verificada a formação de autoanticorpos contra a trombopoietina nativa em indivíduos saudáveis, causando trombocitopenia. Os esforços concentraram-se na investigação de novos agonistas peptídicos não imunogênicos do receptor de trombopoietina, conhecido como Mpl. Dois agonistas trombopoietina (romiplostim e eltrombopague) estão aprovados para o tratamento de trombocitopenia.

Química e farmacocinética

A **interleucina-11** é uma proteína de 65 a 85 kDa produzida por fibroblastos e células do estroma na medula óssea. A **oprelvecina**, a forma recombinante da IL-11, aprovada para uso clínico (Tabela 33-4), é produzida por expressão em *Escherichia coli*. A meia-vida da IL-11 é de 7 a 8 horas quando o fármaco é injetado por via subcutânea.

O **romiplostim** é um peptídeo ligado de modo covalente a fragmentos de anticorpos que servem para aumentar a meia-vida do peptídeo. O peptídeo de ligação de Mpl não tem nenhuma homologia de sequência com a trombopoietina humana, e não há evidências, em estudos realizados em animais ou seres humanos, de que o peptídeo de ligação de Mpl ou romiplostim induza a formação de anticorpos contra a trombopoietina. Após a sua administração subcutânea, o romiplostim é eliminado pelo sistema reticulo endotelial, com meia-vida média de 3 a 4 dias. Sua meia-vida está inversamente relacionada com a contagem de plaquetas no soro; apresenta meia-vida mais longa em pacientes com trombocitopenia e mais curta naqueles cujas contagens de plaquetas se normalizaram. O romiplostim foi aprovado para o tratamento de pacientes com trombocitopenia imune crônica que tiveram uma resposta inadequada a outras terapias.

booksmedicos.org

O **eltrombopague** é uma pequena molécula agonista não peptídica da trombopoietina, ativa por via oral, aprovado para o tratamento de pacientes com trombocitopenia imune crônica que tiveram uma resposta inadequada a outras terapias, bem como para o tratamento da trombocitopenia em pacientes com hepatite C para permitir a instituição da terapia com interferona. Após administração oral, os níveis máximos de eltrombopague são observados dentro de 2 a 6 horas, com meia-vida de 26 a 35 horas. O eltrombopague é excretado principalmente nas fezes.

Farmacodinâmica

A interleucina-11 atua por meio de um receptor específico de citocina na superfície celular, estimulando o crescimento de múltiplas células linfoides e mieloides. Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento para estimular o crescimento de progenitores megacariocíticos primitivos e, sobretudo, para aumentar o número de plaquetas e neutrófilos no sangue periférico.

O romiplostim exibe alta afinidade pelo receptor de Mpl humano. O eltrombopague interage com o domínio transmembrana do receptor Mpl. Ambos os fármacos induzem sinalização por meio da via do receptor Mpl e produzem aumento da contagem de plaquetas dependente da dose. O romiplostim é administrado uma vez por semana por injeção subcutânea. O eltrombopague é administrado por via oral. Com ambos os fármacos, a resposta máxima da contagem de plaquetas é observada em cerca de duas semanas.

Farmacologia clínica

A interleucina-11 foi aprovada para prevenção secundária da trombocitopenia em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes citotóxicos para o tratamento de cânceres não mieloides. Os estudos clínicos realizados mostram que a IL-11 diminui a quantidade de transfusões de plaquetas necessárias para pacientes que desenvolvem trombocitopenia grave após um ciclo anterior de quimioterapia. Embora a IL-11 exerça amplos efeitos estimuladores sobre as linhagens de células hematopoiéticas *in vitro*, ela não parece ter efeitos significativos sobre a leucopenia causada por quimioterapia mielossupressora. A IL-11 é administrada por via subcutânea, em uma dose de 50 mcg/kg/dia. É iniciada dentro de 6 a 24 horas após o término da quimioterapia e continuada por 14 a 21 dias, ou até que a contagem de plaquetas aumente para mais de 50.000 células/μL.

Em pacientes com trombocitopenia imune crônica que não responderam adequadamente a tratamento prévio com esteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia, o romiplostim e o eltrombopague aumentaram de forma significativa a contagem de plaquetas na maioria dos pacientes. Ambos os fármacos são usados nas doses mínimas necessárias para manter as contagens plaquetárias acima de 50.000 células/μL.

Toxicidade

Os efeitos colaterais mais comuns da IL-11 consistem em fadiga, cefaleia, tontura e efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares incluem anemia (devido à hemodiluição), dispneia (causada pelo acúmulo de líquido nos pulmões) e arritmias atriais transitórias. Foi também observada a ocorrência de hipopotassemia em alguns pacientes. Todos esses efeitos colaterais parecem reversíveis.

O eltrombopague é potencialmente hepatotóxico, e é preciso monitorar a função hepática, particularmente quando usado em pacientes com hepatite C. Foi também relatada a ocorrência de trombose da veia porta com o uso do eltrombopague e romiplostim na presença de doença hepática crônica. Em pacientes com síndromes mielodisplásicas, o romiplostim aumenta a contagem de blastos e o risco de progressão para a leucemia mieloide aguda. Foi observada a ocorrência de fibrose medular com o uso de agonistas da trombopoietina, porém ela é geralmente reversível quando o fármaco é interrompido. Foi observada trombocitopenia de rebote após a suspensão de agonistas da trombopoietina.

RESUMO Agentes usados nas anemias e fatores de crescimento hematopoiéticos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FERRO				
• Sulfato ferroso	Necessário para a biossíntese do heme e das proteínas contendo heme, inclusive hemoglobina e mioglobina	São necessários suprimentos adequados para síntese normal do heme • a deficiência resulta em produção inadequada do heme	Deficiência de ferro, que se manifesta na forma de anemia microcítica • preparação oral	Sistema endógeno complexo para a absorção, armazenamento e transporte do ferro • *Toxicidade:* a superdosagem aguda resulta em gastrenterite necrosante, dor abdominal, diarreia sanguinolenta, choque, letargia e dispneia • a sobrecarga crônica de ferro resulta em hemocromatose, com lesão do coração, fígado, pâncreas e outros órgãos • podem ocorrer falência de órgãos e morte
• *Gliconato ferroso e fumarato ferroso: preparações de ferro orais*				
• *Ferrodextrana, complexo de ferro-sacarose, complexo de gliconato férrico de sódio, carboximaltose férrica e ferrumoxitol: as preparações parenterais podem causar dor, reações de hipersensibilidade*				
QUELANTES DO FERRO				
• Desferroxamina (ver também Capítulos 57 e 58)	Quelação do excesso de ferro	Reduz a toxicidade associada à sobrecarga aguda ou crônica de ferro	Intoxicação aguda pelo ferro; hemocromatose hereditária ou adquirida	A via preferida de administração é IM ou SC • *Toxicidade:* a administração IV rápida pode causar hipotensão • ocorreram neurotoxicidade e suscetibilidade aumentada a certas infecções com uso em longo prazo
• *Deferasirox: quelante do ferro administrado por via oral para o tratamento da hemocromatose*				

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
VITAMINA B_{12}				
• Cianocobalamina • Hidroxocobalamina	Cofator necessário a reações enzimáticas essenciais que formam o tetra-hidrofolato, convertem a homocisteína em metionina e metabolizam a L-metilmalonil-CoA	São necessários suprimentos adequados para o metabolismo dos aminoácidos e ácidos graxos, bem como para síntese de DNA	Deficiência de vitamina B_{12} que se manifesta na forma de anemia megaloblástica e constitui a base da anemia perniciosa; a hidroxocobalamina também é usada como antídoto para cianeto (ver Capítulo 58)	A vitamina B_{12} por via parenteral é necessária para a anemia perniciosa e outras síndromes de má absorção • *Toxicidade:* nenhuma toxicidade associada ao excesso de vitamina B_{12}
ÁCIDO FÓLICO				
• Folacina (ácido pteroilglutâmico)	Precursor de um doador essencial de grupos metila usados para síntese de aminoácidos, purinas e desoxinucleotídeo	São necessários suprimentos adequados para reações bioquímicas essenciais envolvendo o metabolismo dos aminoácidos e a síntese de purinas e DNA	Deficiência de ácido fólico, que se manifesta na forma de anemia megaloblástica, e prevenção de defeitos congênitos do tubo neural	Oral; bem absorvido; a necessidade de administração parenteral é rara · *Toxicidade:* o ácido fólico não é tóxico em superdosagem; entretanto, o ácido fólico em grandes quantidades pode compensar parcialmente a deficiência de vitamina B_{12} e fazer com que indivíduos com deficiência de vitamina B_{12} não diagnosticada corram o risco das consequências neurológicas da deficiência de vitamina B_{12}, que não são compensadas pelo ácido fólico
AGENTES ESTIMULADORES DOS ERITRÓCITOS				
• Alfaepoietina	Agonista dos receptores de eritropoietina expressos por progenitores dos eritrócitos	Estimula a proliferação e a diferenciação das células eritroides e induz a liberação de reticulócitos da medula óssea	Anemia, particularmente anemia associada à insuficiência renal crônica, infecção pelo HIV, câncer e prematuridade • prevenção da necessidade de transfusão em pacientes submetidos a determinados tipos de cirurgia eletiva	Administração IV ou SC, 1-3 vezes por semana • *Toxicidade:* hipertensão, complicações trombóticas e, raramente, aplasia eritroide pura • para reduzir o risco de eventos vasculares encefálicos graves, os níveis de hemoglobina devem ser mantidos em < 12 g/dL
• *Alfadarbepoietina*: *forma glicosilada de ação longa, administrada semanalmente*				
• *Metoxipolietilenoglicol-betaepoietina*: *forma de ação longa administrada 1-2 vezes por mês*				
FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES				
• Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF; filgrastim)	Estimula os receptores de G-CSF expressos em neutrófilos maduros e seus progenitores	Estimula a proliferação e diferenciação dos progenitores dos neutrófilos • ativa a atividade fagocítica dos neutrófilos maduros e aumenta o tempo de sua sobrevida • mobiliza as células-tronco hematopoiéticas	Neutropenia associada a neutropenia congênita, neutropenia cíclica, mielodisplasia e anemia aplásica • prevenção secundária da neutropenia em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica • mobilização das células do sangue periférico na preparação de transplante de células-tronco autólogo e alogênico	Administração SC diária • *Toxicidade:* dor óssea • raramente, ruptura do baço
• *Pegfilgrastim: forma de ação longa do filgrastim, ligado de modo covalente a um tipo de polietilenoglicol*				
• *GM-CSF* (sargramostim)*: fator de crescimento mieloide que atua por meio de um receptor de GM-CSF distinto para estimular a proliferação e a diferenciação das células progenitoras granulocíticas imaturas e em fase avançada de maturação, e dos progenitores eritroides e megacariocíticos; os usos clínicos assemelham-se aos do G-CSF, porém o GM-CSF tende a causar febre, artralgia, mialgia e síndrome de extravasamento capilar*				
• *Plerixafor: antagonista do CXCR4 usado em associação ao G-CSF para a mobilização das células do sangue periférico antes de transplante autólogo em pacientes com mieloma múltiplo ou linfoma não Hodgkin, cuja resposta é subótima ao G-CSF isoladamente*				
FATORES DE CRESCIMENTO MEGACARIOCÍTICOS				
• Oprelvecina (interleucina-11; IL-11)	Forma recombinante de uma citocina endógena • ativa os receptores de IL-11	Estimula o crescimento de múltiplas células linfoides e mieloides, inclusive progenitores megacariocíticos • aumenta o número de plaquetas e neutrófilos circulantes	Prevenção secundária da trombocitopenia em pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica para cânceres não mieloides	Injeção SC diária · *Toxicidade:* fadiga, cefaleia, tontura, anemia, acúmulo de líquido nos pulmões e arritmias atriais transitórias
• *Romiplostim: agonista da trombopoietina administrado por via subcutânea, aprovado para o tratamento da trombocitopenia imune crônica com resposta insuficiente aos corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou esplenectomia*				
• *Eltrombopague: agonista da trombopoietina ativo por via oral agonista aprovado para o tratamento da trombocitopenia imune crônica com resposta insuficiente aos corticosteroides, imunoglobulina intravenosa ou esplenectomia; e para o tratamento da trombocitopenia na hepatite C para possibilitar o uso de terapias à base de interferona*				

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Ácido fólico (folacina, ácido pteroilglutâmico)
Alfadarbepoietina
Alfaepoietina
Betaepoietina (metoxi-polietilenoglicol-betaepoietina)
Deferasirox
Desferroxamina
Eltrombopague
Ferro
Carboximaltose férrica (parenteral)
Complexo de gliconato férrico de sódio (parenteral)
Ferrodextrana (parenteral)
Ferro sacarose (parenteral)
Ferumoxitol (parenteral)
Oral: ver Tabela 33-3
Filgrastim (G-CSF)
Oprelvecina (IL-11)
Pegfilgrastim
Plerixafor
Romiplostim
Sargramostim (GM-CSF)
Vitamina B_{12}
Oral, parenteral
Nasal

REFERÊNCIAS

Aapro MS et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8.

Albaramki J et al: Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;(1):CD007857.

Auerbach M, Al Talib K: Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73:528.

Barzi A, Sekeres MA: Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2010;77:37.

Brittenham GM: Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. N Engl J Med 2011;364:146.

Clark SF: Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:122.

Darshan D, Fraer DM, Anderson GJ: Molecular basis of iron-loading disorders. Expert Rev Mol Med 2010;12:e36.

Gertz MA: Current status of stem cell mobilization. Br J Haematol 2010;150:647.

Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR: Plerixafor: A peripheral blood stem cell mobilizer. Pharmacotherapy 2010;30:485.

McKoy JM et al: Epoetin-associated pure red cell aplasia: Past, present, and future considerations. Transfusion 2008;48:1754.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: Sickle-cell disease. Lancet 2010;376:2018.

Rizzo JD et al: American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2010;28:4996.

Sauer J, Mason JB, Choi SW: Too much folate: A risk factor for cancer and cardiovascular disease? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2009;12:30.

Solomon LR: Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2007;21:113.

Stasi R et al: Thrombopoietic agents. Blood Rev 2010;24:179.

Wolff T et al: Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150:632.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A anemia megaloblástica dessa paciente parece ser causada por deficiência de vitamina B_{12} (cobalamina) em consequência do comprometimento da produção de fator intrínseco, resultando em absorção insuficiente de vitamina B_{12} pelo trato GI. É importante determinar as concentrações séricas de ácido fólico e de cobalamina, visto que a anemia megaloblástica pode resultar da deficiência de qualquer um desses dois nutrientes. É de particular importância diagnosticar a deficiência de vitamina B_{12}, visto que, se não for tratada, pode levar a uma lesão neurológica irreversível. A suplementação de folato, que pode compensar a anemia causada pela deficiência de vitamina B_{12}, não impede o desenvolvimento de lesão neurológica em decorrência da deficiência de vitamina B_{12}. Para corrigir a deficiência de vitamina B_{12}, essa paciente provavelmente deve ser tratada com cobalamina por via parenteral, devido à absorção oral reduzida de vitamina B_{12}. A administração diária durante várias semanas deve ser seguida de doses semanais até se obter a normalização do hematócrito. Em seguida, devem ser administradas doses mensais para manutenção das reservas corporais de vitamina B_{12}.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

34 Fármacos usados nos distúrbios da coagulação

James L. Zehnder, MD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 25 anos de idade chega ao serviço de emergência com queixa de início agudo de dispneia e dor pleurítica. Encontrava-se em seu estado de saúde habitual até dois dias atrás, quando percebeu que sua perna esquerda estava inchada e avermelhada. Tomava contraceptivos orais como única medicação. A história familiar demonstrou ser significativa por uma história de "coágulos sanguíneos" em vários parentes do lado materno. O exame físico revela uma mulher ansiosa com sinais vitais estáveis. O membro inferior esquerdo apresenta eritema e edema e é hipersensível à palpação. A ultrassonografia demonstra trombose venosa profunda (TVP) no membro inferior esquerdo, e a tomografia computadorizada do tórax confirma a presença de embolia pulmonar (EP). Os exames de sangue indicam níveis elevados de dímeros-D. Qual a terapia indicada agudamente? Quais são as opções de terapia em longo prazo? Por quanto tempo essa paciente deve ser tratada? Ela deve usar contraceptivos orais?

A hemostasia refere-se ao processo dinâmico primorosamente regulado de manter a fluidez do sangue, visando ao reparo da lesão vascular e à limitação da perda de sangue, ao passo que evita a ocorrência de oclusão vascular (trombose) e a perfusão inadequada dos órgãos vitais. Ambos os extremos – sangramento excessivo ou trombose – representam um descontrole do mecanismo hemostático. As causas comuns de desregulação da hemostasia incluem defeitos hereditários ou adquiridos no mecanismo da coagulação e efeitos secundários da infecção ou do câncer. Os fármacos usados para inibir a trombose e para limitar o sangramento anormal constituem o tema deste capítulo.

MECANISMOS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A camada de células endoteliais vasculares que reveste os vasos sanguíneos tem um fenótipo anticoagulante, de modo que as plaquetas circulantes e os fatores da coagulação normalmente não aderem de maneira apreciável a essas células. Na presença de lesão vascular, a camada de células endoteliais sofre rápida série de alterações, resultando em um fenótipo mais pró-coagulante. A lesão leva à exposição de proteínas reativas da matriz subendotelial, como o colágeno e o fator de von Willebrand, resultando em aderência e ativação das plaquetas, bem como na secreção e síntese de vasos constritores e de moléculas para recrutamento e ativação das plaquetas. Assim, o **tromboxano A_2 (TXA_2)** é sintetizado a partir do ácido araquidônico no interior das plaquetas e atua como ativador plaquetário e potente vasoconstritor. Os produtos secretados dos grânulos das plaquetas incluem **difosfato de adenosina (ADP)**, um poderoso indutor da agregação plaquetária, e **serotonina (5-HT)**, que estimula a agregação e a vasoconstrição. A ativação das plaquetas resulta em uma mudança de conformação no receptor de integrina $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (IIb/IIIa), possibilitando a ligação do fibrinogênio, que estabelece ligações cruzadas entre plaquetas adjacentes, com consequente agregação e formação de um tampão plaquetário (Figura 34-1). Simultaneamente, a cascata do sistema da coagulação é ativada, levando à produção de trombina e formação de um coágulo de fibrina que estabiliza o tampão plaquetário (ver adiante). O conhecimento do mecanismo hemostático é importante para o diagnóstico dos distúrbios hemorrágicos. Os pacientes com defeitos na formação do tampão plaquetário primário (defeitos da hemostasia primária, como defeitos da função plaquetária, doença de von Willebrand) costumam apresentar sangramento de locais superficiais (gengiva, pele, menstruação acentuada) com a ocorrência de lesão. Por outro lado, os pacientes com defeitos no mecanismo da coagulação (hemostasia secundária, p. ex., hemofilia A) tendem a sofrer hemorragia em tecidos profundos (articulações, músculo, retroperitônio), com frequência sem nenhum evento desencadeante aparente, podendo ocorrer recidiva imprevisível do sangramento.

As plaquetas são essenciais para a hemostasia normal e para as doenças tromboembólicas, constituindo o alvo de muitas terapias discutidas neste capítulo. Ocorre formação de trombos ricos em plaquetas (**trombos brancos**) no ambiente das artérias de alto fluxo e grande força de cisalhamento. Os trombos arteriais oclusivos causam doença grave, produzindo isquemia distal dos membros ou de órgãos vitais, e podem levar a amputação do membro ou falência de órgãos. Os coágulos venosos tendem a ser mais ricos em fibrina, contêm uma grande

booksmedicos.org

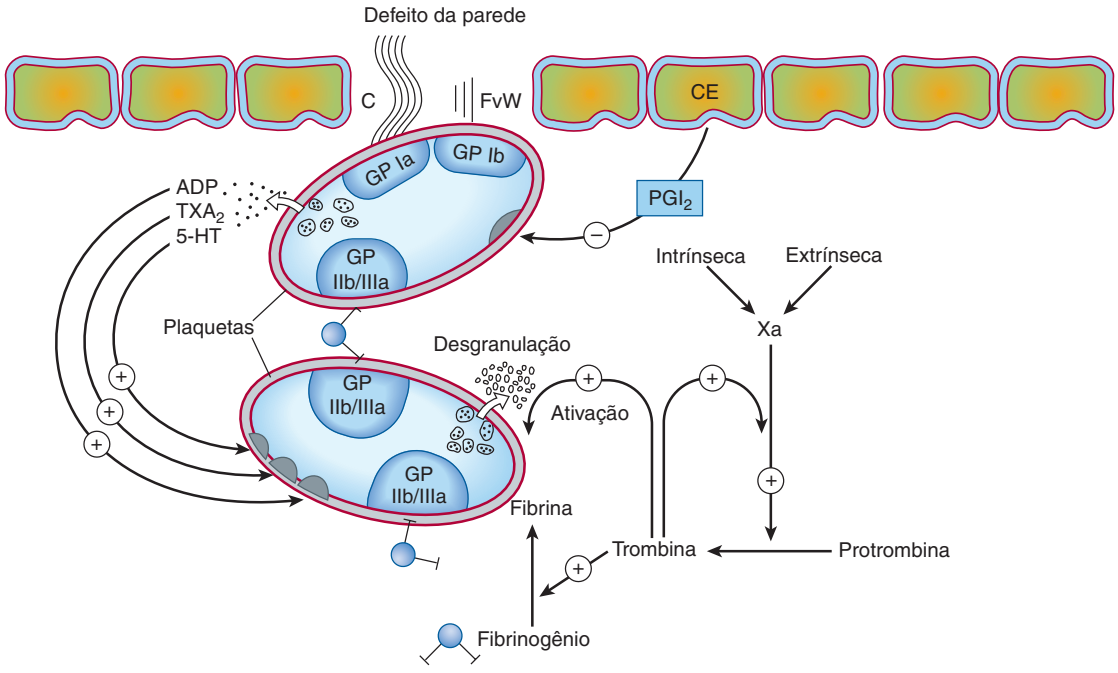


FIGURA 34-1 Formação de trombo no local de lesão da parede vascular (CE, célula endotelial) e função das plaquetas e dos fatores de coagulação. Os receptores de membrana das plaquetas incluem o receptor de glicoproteína (GP) Ia, que se liga ao colágeno (C); o receptor GP Ib, o qual se liga ao fator de von Willebrand (FvW); e GP IIb/IIIa, que se liga ao fibrinogênio e a outras macromoléculas. A prostaciclina antiplaquetária (PGI_2) é liberada do endotélio. As substâncias de ligação liberadas pelas plaquetas no processo de desgranulação incluem o difosfato de adenosina (ADP), o tromboxano A_2 (TXA_2) e a serotonina (5-TH). A produção de fator Xa pelas vias intrínseca e extrínseca é mostrada detalhadamente na Figura 34-2.
(Redesenhada e reproduzida, com autorização, de Simoons ML, Decker JW: New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment. [Editorial.] Br Heart J 1995;74:337.)

quantidade de eritrócitos retidos e são reconhecidos, patologicamente, como **trombos vermelhos**. A trombose venosa profunda (TVP) pode causar edema pronunciado e dor intensa no membro acometido, porém a consequência mais temida é a embolia pulmonar (EP). Ocorre EP quando parte do coágulo ou todo ele desprende-se de sua localização no sistema venoso profundo e dirige-se, na forma de êmbolo, pelo lado direito do coração até a circulação arterial pulmonar. A oclusão de uma grande artéria pulmonar por um coágulo embólico pode precipitar insuficiência cardíaca direita aguda e morte súbita. Além disso, ocorre isquemia ou infarto pulmonar distalmente ao segmento ocluído da artéria pulmonar. Esses êmbolos surgem habitualmente do sistema venoso profundo dos membros inferiores ou da pelve. Embora todos os trombos sejam mistos, o ninho de plaquetas predomina nos trombos arteriais, já a cauda de fibrina predomina nos trombos venosos.

CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

O sangue coagula em decorrência da transformação do fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel pela enzima trombina. Diversas proteínas circulantes interagem em uma série de reações proteolíticas limitadas em cascata (Figura 34-2). Em cada etapa, um zimogênio de fator da coagulação sofre proteólise limitada e transforma-se em protease ativa (p. ex., o fator VII é convertido em fator VIIa). Cada fator na forma de protease ativa o fator seguinte da coagulação na sequência, culminando na formação de trombina (fator IIa). Vários desses fatores constituem alvos para a terapia farmacológica (Tabela 34-1).

A trombina desempenha uma função central na hemostasia e exerce inúmeras funções. No processo da coagulação, a trombina cliva proteoliticamente pequenos peptídeos do fibrinogênio, possibilitando a polimerização do fibrinogênio e a formação de um coágulo de fibrina. A fibrina também ativa muitos fatores da coagulação proximais, levando à produção de mais trombina, e também ativa o fator XIII, uma transaminase que estabelece ligações cruzadas no polímero de fibrina e estabiliza o coágulo. A trombina é um potente ativador plaquetário e mitógeno. A trombina também exerce efeitos anticoagulantes, ativando a via da proteína C, que atenua a resposta da coagulação (Figura 34-2). Por conseguinte, pode-se perceber que a resposta à lesão vascular constitui um processo complexo e precisamente modulado que assegura, em circunstâncias normais, o reparo da lesão vascular sem trombose e isquemia distal, isto é, a resposta é proporcional e reversível. Finalmente, ocorrem remodelagem e reparo vasculares, com reversão para o fenótipo anticoagulante das células endoteliais em repouso.

Iniciação da coagulação: o complexo fator tecidual-VIIa

O principal iniciador da coagulação sanguínea *in vivo* é a via do fator tecidual (FT)-fator VIIa (Figura 34-2). O FT é uma proteína transmembrana de expressão ubíqua fora da rede vascular, porém não normalmente expressa em sua forma ativa dentro dos vasos. A exposição do FT sobre o endotélio lesionado ou ao sangue que extravasou no tecido determina a sua ligação ao fator VIIa. Por sua vez, esse complexo ativa os fatores X e IX. O fator Xa, juntamente com o fator Va, forma o complexo da

booksmedicos.org

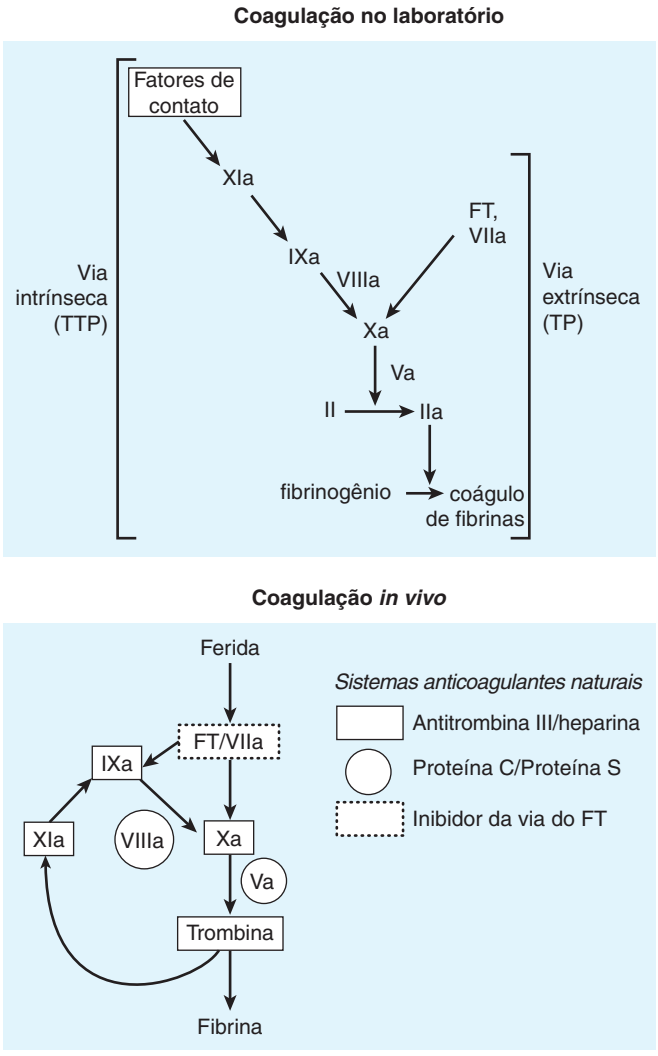


FIGURA 34-2 Modelo da coagulação sanguínea. Na presença de fator tecidual (FT), o fator VII forma um complexo ativado (VIIa-FT), que catalisa a ativação do fator IX em fator IXa. O fator ativado XIa também catalisa essa reação. O inibidor da via do FT inibe a ação catalítica do complexo VIIa-FT. A cascata prossegue como mostra a figura, resultando em conversão do fibrinogênio em fibrina, um componente essencial do coágulo funcional. Os dois principais anticoagulantes, a heparina e a varfarina, exercem ações muito diferentes. A heparina, ao atuar no sangue, ativa diretamente os fatores anticoagulantes, em específico a antitrombina (AT), que inativa os fatores indicados nos retângulos. A varfarina, ao atuar no fígado, inibe a síntese dos fatores indicados dentro dos círculos. As proteínas C e S exercem efeitos anticoagulantes ao inativarem os fatores ativados Va e VIIIa.

protrombinase na superfície das células ativadas, catalisando a conversão da protrombina (fator II) em trombina (IIa). Por sua vez, a trombina ativa os fatores da coagulação proximais, principalmente V, VIII e XI, resultando em amplificação da geração de trombina. A ativação do fator Xa, catalisada pelo complexo FT-fator VIIa, é regulada pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Por conseguinte, após ativação inicial do fator X em fator Xa pelo complexo FT-VIIa, a propagação posterior do coágulo ocorre pela amplificação da trombina por retroalimentação por meio dos fatores VIII e IX da via intrínseca (fornecendo uma explicação pela qual os pacientes com deficiência de fator VIII ou IX – hemofilia A ou B, respectivamente – apresentam distúrbio hemorrágico grave).

TABELA 34-1 Fatores da coagulação sanguínea e fármacos que a afetam[1]

Componente ou fator	Sinônimo comum	Alvo para a ação de:
I	Fibrinogênio	
II	Protrombina	Heparina, dabigatrana (IIa); varfarina (síntese)
III	Tromboplastina tecidual	
IV	Cálcio	
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	Varfarina (síntese)
VIII	Fator anti-hemofílico (AHF)	
IX	Fator de Christmas, componente tromboplastínico plasmático (PTC)	Varfarina (síntese)
X	Fator Stuart-Prower	Heparina, rivaroxibana, apixabana, edoxabana (Xa); varfarina (síntese)
XI	Antecedente tromboplastínico plasmático (PTA)	
XII	Fator Hageman	
XIII	Fator estabilizador da fibrina	
Proteínas C e S		Varfarina (síntese)
Plasminogênio		Enzimas trombolíticas, ácido aminocaproico

[1]Ver a Figura 34-2 e o texto para mais detalhes.

É também importante observar que o mecanismo da coagulação *in vivo* não ocorre em solução, porém está localizado em *superfícies celulares* ativadas, que expressam fosfolipídeos aniônicos, como a fosfatidilserina, sendo o processo mediado por uma ponte de Ca^{2+} entre os fosfolipídeos aniônicos e os resíduos de ácido γ-carboxiglutâmico dos fatores de coagulação. Esse mecanismo fornece a base para o uso de agentes quelantes do cálcio, como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou citrato, para impedir a coagulação do sangue em tubo de ensaio.

A **antitrombina** (**AT**) é um anticoagulante endógeno, membro da família de inibidores de serina protease (serpina). A AT inativa as serinas protease IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa. Os anticoagulantes endógenos, a **proteína C** e a **proteína S** atenuam a cascata da coagulação sanguínea por meio da proteólise dos dois cofatores Va e VIIIa. Do ponto de vista evolutivo, é interessante assinalar o fato de que os fatores V e VIII apresentam uma estrutura global idêntica de domínios e uma considerável homologia, em concordância com um gene ancestral comum; de forma semelhante, as serinas protease descendem de um ancestral comum semelhante à tripsina. Por conseguinte, o complexo iniciador FT-VIIa, as serinas protease e os cofatores apresentam, cada um deles, seu próprio mecanismo de atenuação específico da linhagem (Figura 34-2). A ocorrência de defeitos nos anticoagulantes naturais leva a um risco aumentado de trombose venosa. O defeito mais comum do sistema

booksmedicos.org

anticoagulante natural consiste em uma mutação do fator V (fator V de Leiden), que resulta em resistência à inativação pelo mecanismo da proteína C, proteína S.

Fibrinólise

A fibrinólise refere-se ao processo de digestão da fibrina pela protease específica de fibrina, a plasmina. O sistema fibrinolítico assemelha-se ao sistema da coagulação, uma vez que a forma precursora da serina protease, a plasmina, circula em uma forma inativa, como plasminogênio. Em resposta à lesão, as células endoteliais sintetizam e liberam o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), que converte o plasminogênio em plasmina (Figura 34-3). A plasmina remodela o trombo e limita a sua extensão pela digestão proteolítica da fibrina.

Tanto o plasminogênio como a fibrina apresentam domínios proteicos especializados (*kringles*), que se ligam às lisinas expostas sobre o coágulo de fibrina, proporcionando a especificidade ao processo fibrinolítico para o coágulo. É preciso assinalar que essa especificidade de coágulos só é observada com níveis *fisiológicos* de t-PA. Nos níveis *farmacológicos* de t-PA usado na terapia trombolítica, a especificidade de coágulos é perdida, e cria-se um estado lítico sistêmico, com aumento concomitante do risco de sangramento. À semelhança da cascata da coagulação, existem reguladores negativos da fibrinólise: as células endoteliais sintetizam e liberam o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI), que inibe o t-PA; além disso, a α_2 antiplasmina circula no sangue em altas concentrações e, em condições fisiológicas, inativa com rapidez qualquer plasmina que não esteja ligada a coágulos. Entretanto, esse sistema regulador é sobrepujado por doses terapêuticas de ativadores do plasminogênio.

Se os sistemas da coagulação e fibrinólise forem patologicamente ativados, o sistema hemostático pode escapar do controle, levando a uma coagulação intravascular generalizada e hemorragia. Esse processo, denominado **coagulação intravascular disseminada (CID)**, pode ocorrer após lesão tecidual maciça, câncer avançado, emergências obstétricas, como descolamento prematuro da placenta ou produtos retidos da concepção, ou sepse bacteriana. O tratamento da CID consiste em controlar o processo patológico subjacente; se isso não for possível, a CID tende a ser fatal.

A regulação do sistema fibrinolítico é útil do ponto de vista terapêutico. O aumento da fibrinólise constitui uma terapia efetiva para a doença trombótica. O **ativador do plasminogênio tecidual**, a **urocinase** e a **estreptocinase** ativam o sistema fibrinolítico (Figura 34-3). Por outro lado, a diminuição da fibrinólise protege os coágulos contra a lise e reduz o sangramento que ocorre em consequência de insuficiência hemostática. O **ácido aminocaproico** é um inibidor clinicamente útil da fibrinólise. A heparina e os anticoagulantes orais não afetam o mecanismo fibrinolítico.

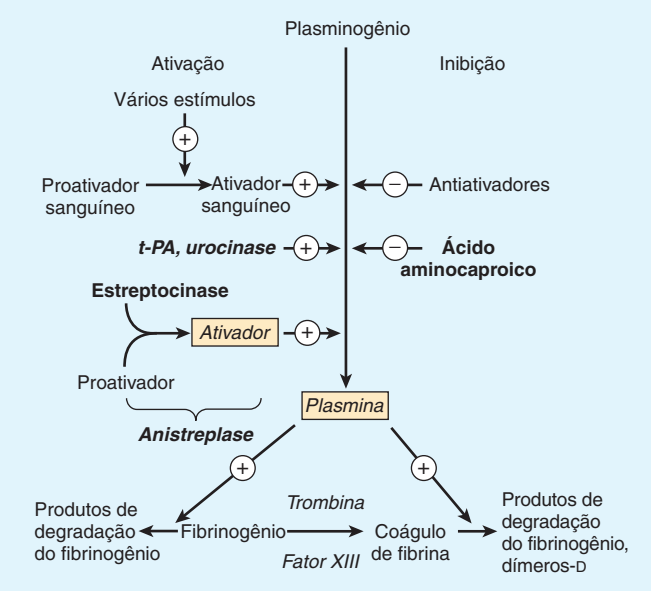


FIGURA 34-3 Representação esquemática do sistema fibrinolítico. A plasmina é a enzima fibrinolítica ativa. Vários ativadores clinicamente úteis estão indicados à esquerda em negrito. A anistreplase é uma combinação de estreptocinase e plasminogênio proativador. O ácido aminocaproico (*à direita*) inibe a ativação do plaminogênio a plasmina e mostra-se útil no tratamento de alguns distúrbios hemorrágicos. t-PA, ativador do plasminogênio tecidual.

FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Um anticoagulante, para ser ideal, deve impedir a ocorrência de trombose patológica e limitar a lesão por reperfusão; contudo, deve propiciar uma resposta normal à lesão vascular e limitar o sangramento. Teoricamente, essas ações podem ser exercidas pela preservação da fase de iniciação do mecanismo da coagulação pelo complexo FT-VIIa, com atenuação da fase de propagação da via intrínseca secundária de desenvolvimento do coágulo. Até esse momento, não existe um fármaco desse tipo; todos os anticoagulantes e fármacos fibrinolíticos apresentam um risco aumentado de sangramento como principal efeito tóxico.

INIBIDORES INDIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores indiretos da trombina são assim denominados por seu efeito antitrombótico, que é exercido por meio de sua interação com uma proteína distinta, a antitrombina. A **heparina não fracionada (HNF)**, também conhecida como **heparina de alto peso molecular (HAPM)**, a **heparina de baixo peso molecular (HBPM)** e o pentassacarídeo sintético **fondaparinux** ligam-se à trombina e aumentam a inativação do fator Xa (Figura 34-4). A HNF e, em menor grau, a HBPM também intensificam a inativação da trombina pela antitrombina.

HEPARINA

Química e mecanismo de ação

A heparina é uma mistura heterogênea de mucopolissacarídeos sulfatados. A heparina liga-se às superfícies das células endoteliais, bem como a uma variedade de proteínas plasmáticas. A sua atividade biológica depende do anticoagulante endógeno, a **antitrombina** (**AT**). A AT inibe as proteases dos fatores de coagulação, em particular a trombina (IIa) e os fatores IXa e Xa, formando com eles complexos equimolares estáveis. Na ausência de heparina, essas reações são lentas; na sua presença,

booksmedicos.org

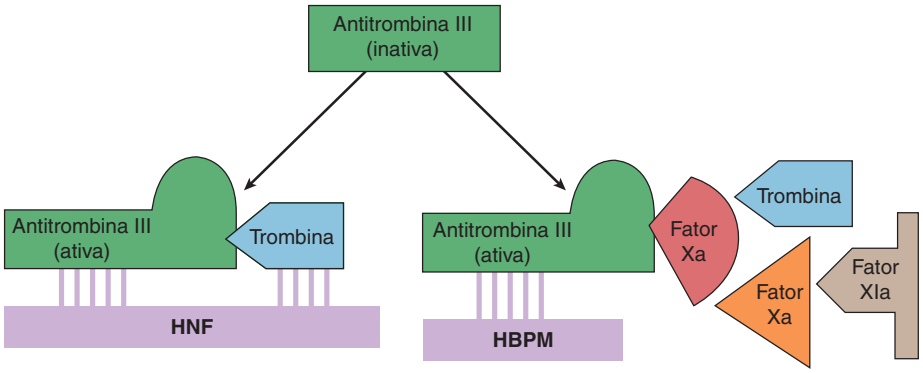


FIGURA 34-4 Desenho ilustrando as diferenças entre as HBPM e a HAPM (HNF). O fondaparinux é um pequeno fragmento pentassacarídico da heparina. A antitrombina III (AT III) ativada degrada a trombina, o fator X e vários outros fatores. A ligação desses fármacos à AT III pode aumentar em 1.000 vezes a ação catalítica da AT III. A combinação da ATIII com a HNF aumenta a degradação tanto do fator Xa como da trombina. Combinação com fondaparinux ou HBPM aumenta mais seletivamente a degradação do fator Xa.

são aceleradas em até 1.000 vezes. Apenas cerca de um terço das moléculas nos preparados comerciais de heparina apresenta efeito acelerador, visto que o restante carece da sequência singular de pentassacarídeo necessária à ligação de alta afinidade à trombina. As moléculas ativas de heparina ligam-se com firmeza à AT e produzem uma alteração na conformação desse inibidor. Essa alteração na conformação da AT expõe o sítio ativo a uma interação mais rápida com as proteases (os fatores de coagulação ativados). A heparina funciona como cofator para a reação antitrombina-protease, sem ser consumida. Uma vez formado o processo antitrombina-antiprotease, a heparina é liberada intacta para ligar-se novamente a outra molécula de AT.

A região de ligação da AT na HNF comercial consiste em unidades repetidas de dissacarídeos sulfatados, constituídas de ácido D-glicosamina-L-idurônico e de ácido D-glicosamina-D--glicurônico. As frações de HAPM com alta afinidade pela AT inibem acentuadamente a coagulação sanguínea por meio da inibição de todos os três fatores, particularmente a trombina e o fator Xa. A HNF apresenta um peso molecular na faixa de 5.000 a 30.000. Por outro lado, as frações de heparina de cadeias mais curtas e baixo peso molecular (HBPM) inibem o fator X ativado, porém exercem menos efeitos sobre a trombina do que a espécie de HAPM. Entretanto, vários estudos demonstraram que HBPM, como a **enoxaparina**, a **dalteparina** e a **tinzaparina**, são efetivas em diversas condições tromboembólicas. Com efeito, as HBPM – em comparação com a HNF – apresentam eficácia igual, maior biodisponibilidade a partir do local de injeção subcutânea e necessidade de administração menos frequente (sendo suficiente a sua administração uma ou duas vezes ao dia).

Como a heparina comercial consiste em uma família de moléculas de diferentes pesos moleculares, extraídas da mucosa intestinal suína e do pulmão bovino, a correlação entre a concentração de determinado preparado de heparina e seu efeito sobre a coagulação com frequência é baixa. Por conseguinte, a HNF é padronizada por bioensaio. A heparina foi reformulada em 2009, em resposta a casos de contaminação ocorridos em 2007 e 2008. O contaminante foi identificado como sulfato de condroitina hiperssulfatado e associado a mais de 150 eventos adversos em pacientes, mais comumente hipotensão, náuseas e dispneia, dentro de 30 minutos após a infusão. Em resposta a esses eventos, a heparina sódica foi reformulada com medidas mais estritas de controle de qualidade e bioensaios para facilitar a detecção de contaminantes. A reformulação levou a uma diminuição da potência de aproximadamente 10% em relação à formulação prévia. A heparina USP está de acordo com o sistema internacional de unidades (SI) da Organização Mundial da Saúde (OMS). A enoxaparina é obtida das mesmas fontes da HNF regular, porém as doses são expressas em miligramas. O fondaparinux também é expresso em miligramas. A dalteparina, a tinzaparina e o danaparoide (um heparanoide HBPM contendo sulfato de heparana, sulfato de dermatana e sulfato de condroitina) são expressos em unidades de antifator Xa.

Monitoração do efeito da heparina

É necessário proceder a uma monitoração rigorosa do **tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa** ou **TTP)** nos pacientes em uso de HNF. Os níveis de HNF também podem ser determinados por titulação da protamina (níveis terapêuticos de 0,2 a 0,4 unidade/mL) ou unidades anti-Xa (níveis terapêuticos de 0,3 a 0,7/mL). A dosagem das HBPM em uma base ponderal resulta em farmacocinética e níveis plasmáticos previsíveis em pacientes com função renal normal. Por conseguinte, os níveis de HBPM geralmente não são determinados, exceto nos casos de insuficiência renal, obesidade e gravidez. Os níveis de HBPM podem ser determinados em unidades anti-Xa. No que concerne à enoxaparina, os níveis máximos terapêuticos devem ser de 0,5 a 1 unidade/mL para uma posologia duas vezes ao dia, determinados dentro de 4 horas após a sua administração, e de cerca de 1,5 unidade/mL para uma dose única ao dia.

Toxicidade

A. Sangramento e outros efeitos

O principal efeito colateral da heparina é o sangramento. Esse risco pode ser diminuído com seleção criteriosa dos pacientes, controle cuidadoso das doses e monitoração rigorosa. As mulheres idosas e os pacientes com insuficiência renal são mais propensos a hemorragia. A heparina é de origem animal e, portanto, deve ser usada com cautela em pacientes com alergia. Foi relatado aumento na queda dos cabelos, bem como ocorrência de alopecia reversível. A heparinoterapia de longo prazo está associada ao desenvolvimento de osteoporose e fraturas espontâneas. A heparina acelera a depuração da lipemia pós-prandial ao induzir a liberação de lipoproteína lipase dos tecidos, estando o seu uso em longo prazo associado a uma deficiência de mineralocorticoides.

booksmedicos.org

B. Trombocitopenia induzida por heparina

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é um estado hipercoagulável sistêmico, que ocorre em 1 a 4% dos indivíduos tratados com HNF por um período mínimo de 7 dias. Os pacientes cirúrgicos são os que correm maior risco. A incidência relatada de TIH é mais baixa na população pediátrica que não se encontra em cuidados críticos e é relativamente rara em mulheres grávidas. O risco de TIH pode ser maior em indivíduos tratados por HNF de origem bovina, em comparação com a heparina suína, sendo mais baixo naqueles tratados exclusivamente com HBPM.

A morbidade e a mortalidade na TIH estão relacionadas com eventos trombóticos. Com mais frequência, ocorre trombose venosa, porém a oclusão das artérias periféricas ou centrais não é rara. Na presença de cateter de demora, o risco de trombose aumenta no membro. Foi descrita a ocorrência de necrose cutânea, sobretudo em indivíduos tratados com varfarina na presença de inibidor direto da trombina, presumivelmente devido à depleção aguda da proteína C, anticoagulante dependente da vitamina K, observada na presença de níveis elevados de proteínas procoagulantes e estado hipercoagulável ativo.

Os seguintes aspectos devem ser considerados em todos os pacientes que recebem tratamento com heparina: as contagens de plaquetas devem ser obtidas com frequência; deve-se suspeitar de TIH em caso de desenvolvimento de trombocitopenia dentro de um período de tempo compatível com uma resposta imune à heparina; e qualquer trombo novo que apareça em um paciente tratado com heparina deve levantar a suspeita de TIH. Os pacientes que desenvolvem TIH são tratados mediante interrupção de heparina e administração de um inibidor direto da trombina.

Contraindicações

A heparina está contraindicada para pacientes com TIH, hipersensibilidade ao fármaco, sangramento ativo, hemofilia, trombocitopenia significativa, púrpura, hipertensão grave, hemorragia intracraniana, endocardite infecciosa, tuberculose ativa, lesões ulcerativas do trato gastrintestinal, ameaça de aborto, carcinoma visceral ou doença hepática ou renal avançada. Deve-se evitar o uso de heparina em pacientes recentemente submetidos a cirurgia do cérebro, da medula espinal ou do olho, bem como naqueles submetidos a punção lombar ou bloqueio anestésico regional. Apesar da aparente ausência de transferência placentária, a heparina só deve ser usada em mulheres grávidas quando claramente indicada.

Administração e dosagem

As indicações para o uso de heparina são descritas na seção sobre farmacologia clínica. Uma concentração plasmática de heparina de 0,2 a 0,4 unidade/mL (por titulação com protamina) ou de 0,3 a 0,7 unidade/mL (unidades anti-Xa) é considerada dentro da faixa terapêutica para o tratamento da doença tromboembólica venosa. Essa concentração geralmente corresponde a um TTP de 1,5 a 2,5 vezes o valor basal. Entretanto, o uso do TTP para monitoração da heparina é problemático. Não existe nenhum esquema padronizado de TTP, como no caso do tempo de protrombina (TP) e sua razão normalizada internacional (INR) na monitoração da varfarina. O TTP expresso em segundos para uma determinada concentração de heparina varia entre diferentes sistemas de reagentes/instrumentos. Por conseguinte, se o TTP for utilizado para monitoração, o laboratório deve determinar o tempo de coagulação que corresponde à faixa terapêutica por titulação com protamina ou atividade anti-Xa, conforme já assinalado.

Além disso, alguns pacientes apresentam TTP basal prolongado, devido à deficiência ou inibidores de fatores (podendo aumentar o risco de sangramento) ou anticoagulante do lúpus (que não está associado a um risco de sangramento, mas que pode estar associado a um risco de trombose). É muito difícil utilizar o TTP para avaliar o efeito da heparina nesses pacientes. Uma alternativa consiste em utilizar a atividade anti-Xa para avaliar a concentração de heparina, um teste hoje disponível nos instrumentos automatizados para coagulação. Essa abordagem mede a concentração de heparina de modo mais acurado; entretanto, não fornece uma avaliação global da integridade da via intrínseca do TTP.

Recomenda-se a seguinte estratégia: antes de iniciar qualquer tipo de terapia anticoagulante, deve-se avaliar a integridade do sistema hemostático do paciente por meio de uma cuidadosa anamnese de eventos hemorrágicos precedentes e determinação do TP e do TTP em condições basais. Se houver prolongamento do tempo de coagulação, a sua causa (deficiência ou presença de inibidor) deve ser determinada antes de se iniciar a terapia, e as metas do tratamento devem ser estratificadas de acordo com a avaliação dos riscos e benefícios. Nos pacientes de alto risco, a determinação tanto do TTP como da atividade anti-Xa pode ser útil. Quando se utiliza a administração intermitente de heparina, o TTPa ou a atividade anti-Xa devem ser medidos dentro de 6 horas após a dose administrada para manutenção do prolongamento do TTPa em 2 a 2,5 vezes o valor de controle. Todavia, a terapia com HBPM constitui a opção preferida nesse caso, visto que não há necessidade de monitoração dos pacientes.

A administração intravenosa contínua de heparina é efetuada por meio de uma bomba de infusão. Após uma injeção inicial direta de 80 a 100 unidades/kg, é necessária uma infusão contínua de cerca 15 a 22 unidades/kg/h para se manter a atividade anti-Xa na faixa de 0,3 a 0,7 unidade/mL. A profilaxia com pequenas doses é efetuada com a administração de heparina por via subcutânea, 5.000 unidades a cada 8 a 12 horas. Devido ao perigo de formação de hematoma no local de injeção, a heparina nunca deve ser administrada por via intramuscular.

A enoxaparina profilática é administrada por via subcutânea, em uma dose de 30 mg, duas vezes ao dia, ou 40 mg, uma vez ao dia. A terapia com enoxaparina em dose integral é de 1 mg/kg por via subcutânea, a cada 12 horas. Isso corresponde ao nível terapêutico de anti-fator Xa de 0,5 a 1 unidade/mL. Pacientes selecionados podem ser tratados com enoxaparina, 1,5 mg/kg, uma vez ao dia, com nível-alvo de anti-Xa de 1,5 unidade/mL. A dose profilática de dalteparina é de 5.000 unidades por via subcutânea, uma vez ao dia; a dose terapêutica é de 200 unidades/kg, uma vez ao dia, para a doença venosa, ou de 120 unidades/kg, a cada 12 horas, para a síndrome coronariana aguda. A HBPM deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou com peso corporal acima de 150 kg. A determinação do nível de anti-Xa é útil para orientar a dosagem nesses indivíduos.

A molécula sintética de pentassacarídeo **fondaparinux** liga-se com alta afinidade à antibrombina e exibe alta atividade específica, resultando em inativação eficiente do fator Xa. O fondaparinux apresenta uma meia-vida longa de 15 horas, possibilitando a sua administração em dose única diária por via subcutânea. O fondaparinux mostra-se efetivo na prevenção e no tratamento da tromboembolia venosa e não parece exibir reação cruzada com anticorpos patológicos da TIH na maioria dos indivíduos.

booksmedicos.org

Reversão da ação da heparina

A ação anticoagulante excessiva da heparina é tratada com a interrupção do fármaco. Se houver sangramento, indica-se a administração de um antagonista específico como o **sulfato de protamina**. A protamina é um peptídeo altamente básico, de carga positiva, que se combina com a heparina de carga negativa, como par iônico, formando um complexo estável desprovido de atividade anticoagulante. Para cada 100 unidades de heparina remanescente no paciente, administra-se 1 mg de sulfato de protamina por via intravenosa; a velocidade da infusão não deve ultrapassar 50 mg em qualquer período de 10 minutos. Deve-se evitar o uso da protamina em quantidades excessivas, visto que esses fármacos também exercem efeito anticoagulante. A neutralização da HBPM pela protamina é incompleta. A experiência limitada sugere que se pode administrar 1 mg de sulfato de protamina para neutralizar parcialmente 1 mg de enoxaparina. A protamina não reverte a atividade do fondaparinux. O danaparoide em excesso pode ser removido por plasmaférese.

VARFARINA E OUTROS ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS

Química e farmacocinética

O uso clínico dos anticoagulantes cumarínicos remonta à descoberta de uma substância anticoagulante formada na forragem de trevo doce estragado, que causava doença hemorrágica no gado. A pedido dos fazendeiros locais, um químico da Universidade de Wisconsin identificou o agente tóxico como bis-hidroxicumarina. Um derivado sintetizado, o dicumarol, e seus congêneres, mais notavelmente a varfarina (em inglês, *warfarin* – ***W****isconsin* ***A****lumni* ***R****esearch* ***F****oundation*, com sufixo "arina" de cumarina; Figura 34-5), foram inicialmente usados como rodenticidas. Na década de 1950, a varfarina foi introduzida como agente antitrombótico nos seres humanos. A varfarina é um dos fármacos mais prescritos, usado por cerca de 1,5 milhão de indivíduos, e vários estudos indicaram que é significativamente pouco utilizada em situações clínicas nas quais tem benefício comprovado.

Em geral, a varfarina é administrada na forma de sal sódico e apresenta uma biodisponibilidade oral de 100%. Mais de 99% da varfarina racêmica liga-se à albumina plasmática, o que pode contribuir para o seu pequeno volume de distribuição (o espaço albumínico), sua meia-vida longa no plasma (36 horas) e ausência de excreção urinária do fármaco inalterado. A varfarina usada para fins clínicos consiste em uma mistura racêmica composta de quantidades iguais de dois enantiomorfos. A varfarina levorrotatória *S* é quatro vezes mais potente do que a varfarina dextrorrotatória *R*. Essa observação é útil à compreensão da natureza estereosseletiva de várias interações medicamentosas com a varfarina.

Mecanismo de ação

Os anticoagulantes cumarínicos bloqueiam a γ-carboxilação de vários resíduos de glutamato existentes na trombina e nos fatores VII, IX e X, bem como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S (Figura 34-2, Tabela 34-1). O bloqueio resulta na formação de moléculas incompletas de fatores da coagulação, biologicamente inativas. A reação de carboxilação proteica está acoplada à oxidação da vitamina K. Em seguida, a vitamina K precisa ser reduzida para reativação. A varfarina impede o metabolismo redutor do epóxido da vitamina K inativo em sua forma de hidroquinona ativa (Figura 34-6). A alteração mutacional do gene da enzima responsável, a vitamina K epóxido redutase (*VKORC1*) pode dar origem a uma resistência genética à varfarina nos seres humanos e em roedores.

Existe uma demora de 8 a 12 horas para o início da ação da varfarina. O efeito anticoagulante resulta de um equilíbrio entre a síntese parcialmente inibida e a degradação inalterada dos quatro fatores da coagulação dependentes de vitamina K. A consequente inibição da coagulação depende de suas meias-vidas de degradação na circulação. Essas meias-vidas são de 6, 24, 40 e 60 horas para os fatores VII, IX, X e II, respectivamente. Um fato importante é que a proteína C tem uma meia-vida curta semelhante ao fator VIIa. Por conseguinte, o efeito imediato da varfarina consiste em causar depleção do fator procoagulante VII e da proteína C anticoagulante, o que pode criar paradoxalmente um estado hipercoagulável transitório, devido à atividade residual dos procoagulantes de meia-vida mais longa na presença

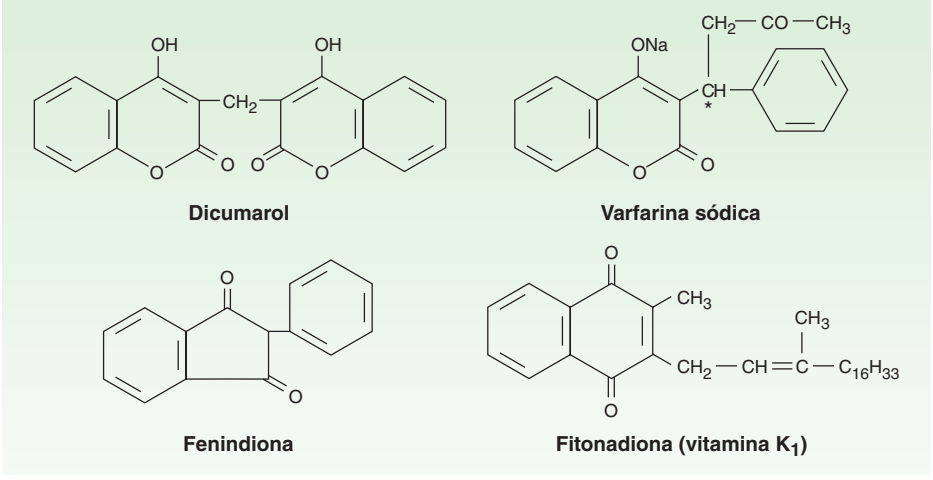


FIGURA 34-5 Fórmulas estruturais de vários anticoagulantes orais e da vitamina K. O átomo de carbono da varfarina mostrado com asterisco é um centro assimétrico.

booksmedicos.org

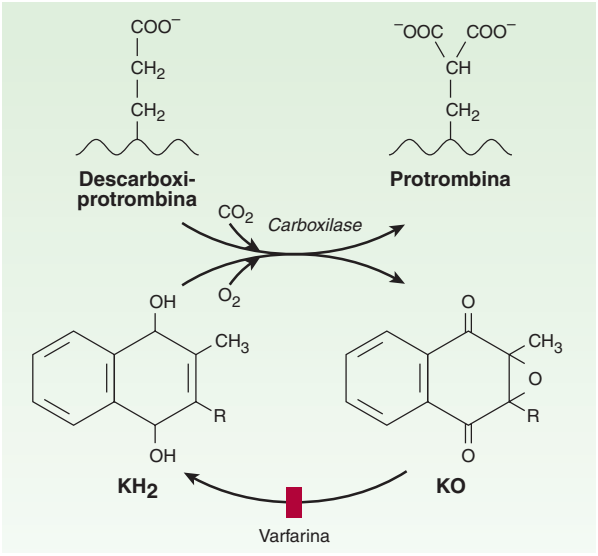


FIGURA 34-6 Ciclo da vitamina K — interconversões metabólicas da vitamina K associadas à síntese dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K. A vitamina K_1 ou K_2 é ativada por meio de sua redução à forma hidroquinona (KH_2). A oxidação em etapas a epóxido de vitamina K (KO) está acoplada à carboxilação da protrombina pela enzima carboxilase. A reativação do epóxido de vitamina K constitui a etapa sensível à varfarina (varfarina). A letra R na molécula de vitamina K representa uma cadeia lateral fitil de 20 átomos de carbono na vitamina K_1 e uma cadeia lateral poliprenil de 30 a 65 átomos de carbono na vitamina K_2.

de depleção da proteína C (ver adiante). Por esse motivo, em pacientes com estados hipercoaguláveis ativos, como TVP ou EP, a HNF ou a HBPM são sempre usadas para obter uma anticoagulação imediata até que ocorra depleção dos fatores de coagulação procoagulantes induzida pela varfarina. A duração dessa terapia de sobreposição é geralmente de 5 a 7 dias.

Toxicidade

A varfarina atravessa facilmente a placenta e pode causar distúrbio hemorrágico no feto. Além disso, as proteínas fetais com resíduos de γ-carboxiglutamato encontradas no osso e no sangue podem ser afetadas pela varfarina. O fármaco pode causar grave defeito congênito, caracterizado pela formação anormal dos ossos. Por esse motivo, a varfarina nunca deve ser administrada durante a gravidez. Durante as primeiras semanas de terapia em pacientes que apresentam deficiência hereditária da proteína C, ocorre algumas vezes necrose cutânea, com redução da atividade da proteína C. Raramente, esse mesmo processo provoca infarto franco da mama, dos tecidos adiposos, do intestino e dos membros. A lesão patológica associada ao infarto hemorrágico consiste em trombose venosa, compatível com um estado de hipercoagulabilidade devido à depleção da proteína C induzida pela varfarina.

Administração e dosagem

O tratamento com varfarina deve ser iniciado em doses padrão de 5 a 10 mg. O ajuste inicial do TP leva cerca de 1 semana, resultando habitualmente em uma dose de manutenção de 5 a 7 mg/dia. O TP deve aumentar até o nível correspondente à redução de 25% da atividade protrombínica normal, devendo ser mantido neste valor para tratamento em longo prazo. Quando a atividade é inferior a 20%, a dose de varfarina deve ser reduzida ou omitida até haver aumento da atividade acima de 20%. Polimorfismos hereditários em *2CYP2C9* e *VKORC1* possuem efeitos significativos sobre a posologia da varfarina; entretanto, os algoritmos que incorporaram a informação genômica para prever a dose inicial de varfarina não foram superiores aos algoritmos clínicos padronizados em dois de três ensaios clínicos randomizados de grande porte que examinaram essa questão (ver Capítulo 5).

A faixa terapêutica para tratamento com anticoagulantes orais é definida em termos de sua razão normalizada internacional (INR). A INR refere-se à razão do TP (TP do paciente/média do tempo normal de protrombina para o laboratório)^{ISI}, em que o expoente "ISI" refere-se ao International Sensitivity Index (Índice de Sensibilidade Internacional) e depende dos reagentes específicos e instrumentos usados para sua determinação. O ISI serve para relacionar os TP medidos com um padrão de referência com tromboplastina da Organização Mundial de Saúde (OMS); assim, os TP obtidos com diferentes instrumentos apropriadamente calibrados, com uma variedade de reagentes de tromboplastina, devem fornecer os mesmos resultados de INR para determinada amostra. Na maioria das combinações de reagentes e instrumentos em uso, o ISI aproxima-se de 1, tornando a INR aproximadamente equivalente à razão entre o TP do paciente e o TP normal médio. O valor recomendado de INR para profilaxia e tratamento da doença trombótica é de 2 a 3. Pacientes com alguns tipos de valvas cardíacas artificiais (p. ex., disco inclinável) ou outras condições clínicas que aumentam o risco trombótico apresentam uma faixa recomendada de 2,5 a 3,5. Embora um prolongamento da INR seja bastante usado como indicação da integridade do sistema da coagulação na doença hepática e em outros distúrbios, só foi validado em pacientes com terapia crônica com varfarina em estado de equilíbrio dinâmico.

Em certas ocasiões, os pacientes exibem resistência à varfarina, definida pela progressão ou recidiva de um evento trombótico, apesar de estarem dentro da faixa terapêutica. Esses indivíduos podem ter o seu alvo de INR elevado (acompanhado de aumento no risco de sangramento), ou a varfarina pode ser substituída por uma forma alternativa de anticoagulação (p. ex., injeções diárias de HBPM ou um dos novos anticoagulantes orais). A resistência à varfarina é mais comum em pacientes com câncer avançado, em geral de origem gastrintestinal (síndrome de Trousseau). Um estudo recente demonstrou a superioridade da HBPM sobre a varfarina na prevenção de tromboembolia venosa recorrente em pacientes com câncer.

Interações medicamentosas

Os anticoagulantes cumarínicos interagem frequentemente com outros fármacos e com estados mórbidos. Essas interações podem ser amplamente divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Tabela 34-2). Os mecanismos farmacocinéticos que atuam na interação medicamentosa com a varfarina envolvem principalmente a indução da enzima P450 CYP2C9, a inibição enzimática e a redução da ligação às proteínas plasmáticas. Os mecanismos farmacodinâmicos envolvidos nas interações com a varfarina incluem sinergismo (comprometimento da hemostasia, síntese diminuída de fatores de coagulação, conforme observado na doença hepática), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais).

As interações mais graves com a varfarina são as que aumentam o efeito anticoagulante e o risco de sangramento. Entre

booksmedicos.org

TABELA 34-2 Interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas e interações corporais com anticoagulantes orais

Aumento do tempo de protrombina	Diminuição do tempo de protrombina
Farmacocinética	***Farmacocinética***
Amiodarona	Barbitúricos
Cimetidina	Colestiramina
Dissulfiram	Rifampicina
Fluconazol[1]	
Metronidazol[1]	
Fenilbutazona[1]	
Sulfimpirazona[1]	
Sulfametoxazol-trimetoprima	
Farmacodinâmica	***Farmacodinâmica***
Fármacos	**Fármacos**
Ácido acetilsalicílico (altas doses)	Diuréticos
Cefalosporinas de terceira geração	Vitamina K
Heparina, argatrobana, dabigatrana, rivaroxabana, apixabana	
Fatores corporais	**Fatores corporais**
Doença hepática	Resistência hereditária
Hipertireoidismo	Hipotireoidismo

[1]A estereosseletividade inibe o metabolismo oxidativo do enantiomorfo varfarina *S* da varfarina racêmica.

essas interações, as mais perigosas são as interações farmacocinéticas com as pirazolonas na maior parte obsoletas, fenilbutazona e sulfimpirazona. Esses fármacos não apenas intensificam a hipoprotrombinemia, como também inibem a função plaquetária e podem induzir o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica (ver Capítulo 36). Os mecanismos da interação hipoprotrombinêmica consistem em inibição estereosseletiva da transformação metabólica oxidativa da varfarina *S* (o isômero mais potente) e deslocamento da varfarina ligada à albumina, com consequente aumento da fração livre. Por essa e outras razões, nem a fenilbutazona, nem a sulfimpirazona são de uso comum nos Estados Unidos. O metronidazol, o fluconazol e o sulfametoxazol-trimetoprima também inibem de modo esterosseletivo a transformação metabólica da varfarina *S*, ao passo que a amiodarona, o dissulfiram e a cimetidina inibem o metabolismo de ambos os enantiomorfos da varfarina (ver Capítulo 4). O ácido acetilsalicílico, a doença hepática e o hipertireoidismo aumentam os efeitos da varfarina – o ácido acetilsalicílico, em virtude de seu efeito na função plaquetária, e a doença hepática e o hipertireoidismo por aumentarem a taxa de renovação dos fatores de coagulação. As cefalosporinas de terceira geração eliminam as bactérias do trato intestinal que produzem vitamina K e, como a varfarina, também inibem diretamente a epóxido vitamina K redutase.

Os barbitúricos e a rifampicina provocam uma acentuada *diminuição* do efeito anticoagulante ao induzirem as enzimas hepáticas que transformam a varfarina racêmica. A colestiramina liga-se à varfarina no intestino, reduzindo a sua absorção e biodisponibilidade.

Ocorrem reduções farmacodinâmicas do efeito anticoagulante com a vitamina K (síntese aumentada de fatores de coagulação), com os diuréticos clortalidona e espironolactona (concentração dos fatores de coagulação), resistência hereditária (mutação de moléculas do ciclo de reativação da vitamina K) e hipotireoidismo (diminuição da taxa de renovação dos fatores de coagulação).

Os fármacos que *não* exercem efeito significativo sobre a terapia anticoagulante incluem etanol, fenotiazinas, benzodiazepínicos, paracetamol, opioides, indometacina e a maioria dos antibióticos.

Reversão da ação da varfarina

O efeito anticoagulante excessivo e o sangramento em decorrência do uso da varfarina podem ser revertidos pela interrupção do fármaco e pela administração de vitamina K_1 (fitonadiona) por via oral ou parenteral, plasma fresco congelado, concentrados de complexo protrombínico e fator VIIa recombinante (rFVIIa). Recentemente, um concentrado de quatro fatores contendo os fatores II, VII, IX e X foi aprovado para uso nos Estados Unidos. O desaparecimento do efeito excessivo não está correlacionado com as concentrações plasmáticas de varfarina, mas com o restabelecimento da atividade normal dos fatores de coagulação. Um excesso moderado de efeito anticoagulante, na ausência de sangramento, pode exigir apenas a interrupção do fármaco. O efeito da varfarina pode ser rapidamente revertido em caso de sangramento grave com a administração de um complexo protrombínico ou do rFVIIa associado à vitamina K por via intravenosa. É importante assinalar que, devido à meia-vida longa da varfarina, uma dose única de vitamina K ou de rFVIIa pode não ser suficiente.

INIBIDORES DIRETOS ORAIS DO FATOR Xa

Os inibidores orais do fator Xa, incluindo rivaroxabana, apixabana e edoxabana, representam uma nova classe de agentes anticoagulantes orais que não exigem nenhuma monitoração. Juntamente com os inibidores diretos orais da trombina (discutidos adiante), esses fármacos estão tendo um grande impacto na farmacoterapia antitrombótica.

Farmacologia

A **rivaroxabana**, a **apixabana** e a **edoxabana** inibem o fator Xa, a via comum final da coagulação (ver Figura 34-2). São administrados em doses fixas e não necessitam de monitoração. Apresentam rápido início de ação e meias-vidas mais curtas que a da varfarina.

A rivaroxabana apresenta alta biodisponibilidade oral quando tomada com alimentos. Após uma dose oral, o nível plasmático máximo é alcançado em 2 a 4 horas; o fármaco liga-se extensamente às proteínas. Trata-se de um substrato do sistema do citocromo P450 e um transportador de P-glicoproteína. Os fármacos que inibem tanto a CYP3A4 como a P-glicoproteína (p. ex., cetoconazol) resultam em aumento do efeito da rivaroxabana. Um terço do fármaco é excretado de modo inalterado na urina, ao passo que o restante é metabolizado e excretado na urina e nas fezes. A meia-vida é de 5 a 9 horas em pacientes entre 20 e 45 anos de idade e aumenta no idoso, bem como naqueles com comprometimento da função renal ou hepática.

A apixabana apresenta uma biodisponibilidade oral de 50% e absorção prolongada, resultando em meia-vida de 12 horas com doses repetidas. O fármaco é um substrato do sistema do

booksmedicos.org

citocromo P450 e da P-glicoproteína e é excretado na urina e nas fezes. À semelhança da rivarobana, os fármacos que inibem tanto a CYP3A4 quanto a P-glicoproteína e o comprometimento da função renal ou hepática resultam em aumento do efeito da apixabana.

A edoxabana é um fármaco oral anti-Xa em desenvolvimento clínico. Ensaios clínicos controlados randomizados *versus* varfarina para o tratamento da TVP/EP e para profilaxia da fibrilação atrial foram publicados em 2013 e mostraram que o fármaco não é inferior à varfarina para eventos trombóticos e diminuição de eventos hemorrágicos. Com base nesses dados, é provável que a edoxabana seja logo aprovada pela FDA para ambas as indicações.

Administração e dosagem

A **rivaroxabana** está aprovada para a prevenção do acidente vascular encefálico (AVE) embólico em pacientes com fibrilação atrial sem doença cardíaca valvar, para prevenção da tromboembolia venosa após cirurgia de quadril ou de joelho e para o tratamento da doença tromboembólica venosa (TEV). A dose profilática é de 10 mg ao dia por via oral durante 35 dias para a substituição de quadril, ou de 12 dias para a do joelho. Para o tratamento da TVP/EP, a dose é de 15 mg duas vezes ao dia, durante 3 semanas, seguida de 20 mg/dia. Dependendo da apresentação clínica e dos fatores de risco, os pacientes com TEV são tratados durante 3 a 6 meses; a rivaroxabana também está aprovada para terapia prolongada em pacientes selecionados com o objetivo de reduzir o risco de recidiva. A **apixabana** está aprovada para prevenção do AVE na fibrilação atrial não valvar. Em um estudo recente, foi demonstrado que a apixabana não é inferior em comparação com o tratamento padrão da TEV com HBPM e varfarina. A dose para fibrilação atrial é de 5 mg, duas vezes ao dia. Todos esses fármacos são excretados, em parte, pelos rins e fígado. Por conseguinte, o uso desses agentes não é recomendado para pacientes com comprometimento renal ou hepático significativo. Diferentemente da varfarina, cujo efeito pode ser revertido com vitamina K ou com concentrados de plasma, não existe nenhum antídoto para os inibidores diretos do fator Xa.

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

Os inibidores diretos da trombina (IDT) exercem seu efeito anticoagulante por meio de sua ligação direta ao sítio ativo da trombina, inibindo, assim, seus efeitos subsequentes. Isso contrasta com os inibidores indiretos da trombina, como a heparina e a HBPM (ver anteriormente), que atuam por meio da AT. A **hirudina** e a **bivalirudina** são IDT bivalentes e grandes, que se ligam ao sítio catalítico ou ativo da trombina, bem como a um sítio de reconhecimento de substrato. A **argatobana** e a **melagatrana** são pequenas moléculas que se ligam apenas ao sítio ativo da trombina.

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA PARENTERAIS

As sanguessugas têm sido usadas para flebotomia desde a época de Hipócrates. Recentemente, os cirurgiões passaram a utilizar sanguessugas medicinais (*Hirudo medicinalis*) para evitar a trombose nos vasos finos de dedos reimplantados. A **hirudina** é um inibidor específico e irreversível da trombina, obtido da saliva de sanguessuga, que por um tempo esteve disponível na forma recombinante, como **lepirudina.** Sua ação não depende da AT e ela pode alcançar e inativar a trombina ligada à fibrina nos trombos. A lepirudina exerce pouco efeito nas plaquetas ou sobre o tempo de sangramento. À semelhança da heparina, a lepirudina deve ser administrada por via parenteral, com monitoramento pelo TTPa. A lepirudina foi aprovada pela FDA para uso em pacientes com trombose relacionada à TIH. A lepirudina é excretada pelo rim e deve ser usada com muita cautela em pacientes com insuficiência renal, visto que não existe nenhum antídoto. Até 40% dos pacientes que recebem infusões em longo prazo desenvolvem anticorpos dirigidos contra o complexo de trombina-lepirudina. Esses complexos de antígeno-anticorpo, que não são depurados pelo rim, podem resultar em aumento do efeito anticoagulante. Alguns pacientes novamente expostos ao fármaco desenvolveram reações anafiláticas potencialmente fatais. A produção de lepirudina foi interrompida pelo fabricante em 2012.

A **bivalirudina**, outro inibidor bivalente da trombina, é administrada por via intravenosa, com rápido início e término de ação. O fármaco tem meia-vida curta, com 20% de depuração renal, sendo a depuração restante metabólica. A bivalirudina também inibe a ativação das plaquetas e foi aprovada pela FDA para uso na angioplastia coronariana percutânea.

A **argatrobana** é uma pequena molécula de inibidor da trombina, que foi aprovada pela FDA para uso em pacientes com TIH, com ou sem trombose, bem como na angioplastia coronariana de pacientes com TIH. A argatrobana também apresenta meia-vida curta, é administrada na forma de infusão intravenosa contínua e monitorada pelo TTPA. A sua depuração não é afetada pela presença de doença renal, mas depende da função hepática; é necessário reduzir a dose em pacientes com doença hepática. Os pacientes tratados com argatrobana apresentam elevação da INR, dificultando a transição para a varfarina (i.e., a INR reflete contribuições tanto da varfarina como da argatrobana). (A INR é discutida em detalhe na seção sobre administração de varfarina.) O fabricante fornece um nomograma para auxiliar nessa transição.

INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA ORAIS

Os inibidores diretos da trombina orais apresentam como vantagens a farmacocinética e a biodisponibilidade previsíveis, que possibilitam o uso de doses fixas e respostas anticoagulantes também previsíveis, tornando desnecessária a monitoração rotineira da coagulação. Além disso, esses agentes não interagem com fármacos que interagem com P450; seu rápido início e término de ação proporcionam uma anticoagulação imediata, evitando, assim, a necessidade de superposição com outros fármacos anticoagulantes.

O **mesilato de etexilato de dabigatrana** é o primeiro inibidor direto da trombina oral aprovado pela FDA. A dabigatrana foi aprovada em 2010 para reduzir o risco de AVE e embolia sistêmica com fibrilação atrial não valvar.

Farmacologia

A dabigatrana e seus metabólitos são inibidores diretos da trombina. Após administração oral, o mesilato de etexilato de dabigatrana é convertido em dabigatrana. A biodisponibilidade oral é de 3 a 7% em voluntários normais. O fármaco é um substrato da bomba de efluxo de P-glicoproteína; entretanto, os

booksmedicos.org

inibidores ou indutores da P-glicoproteína não exercem efeitos significativos sobre a depuração do fármaco. O uso concomitante de cetoconazol, amiodarona, quinidina e clopidogrel aumentam o efeito da dabigatrana. Em voluntários normais, a meia-vida do fármaco é de 12 a 17 horas. O comprometimento renal resulta em prolongamento da depuração do fármaco, podendo exigir um ajuste da dose; deve-se evitar a administração do fármaco a pacientes com comprometimento renal grave.

Administração e dosagem

Para a prevenção do AVE e da embolia sistêmica na fibrilação atrial não valvar, devem ser administrados 150 mg duas vezes ao dia a pacientes com depuração da creatinina superior a 30 mL/min. Na presença de depuração diminuída da creatinina, de 15 a 30 mL/min, a dose é de 75 mg, duas vezes ao dia. Não há necessidade de monitoração. A dabigatrana prolonga o TTP e o tempo de trombina, o que pode ser usado para estimar o efeito do fármaco, se necessário.

Toxicidade

À semelhança de qualquer fármaco anticoagulante, a principal toxicidade da dabigatrana consiste em sangramento. Em um estudo conduzido, houve um aumento das reações adversas gastrintestinais e ocorrência de sangramento gastrintestinal em comparação com a varfarina. Houve também uma tendência à ocorrência de sangramento aumentado com a administração de dabigatrana a pacientes com mais de 75 anos. Não existe nenhum antídoto para a dabigatrana. Na superdosagem, é importante manter a função renal ou efetuar uma diálise, se necessário. A administração de fator VIIa recombinante ou concentrados de complexo protrombínico pode ser considerada como uso não indicado na bula e não comprovado em casos de sangramento potencialmente fatal associado à dabigatrana.

Resumo dos agentes anticoagulantes orais mais recentes

Os novos inibidores diretos da trombina orais e inibidores orais diretos do fator Xa demonstraram ter consistentemente uma eficácia antitrombótica equivalente e menores taxas de sangramento em comparação com a terapia tradicional com varfarina. Além disso, esses fármacos oferecem as vantagens de rápido efeito terapêutico, ausência de necessidade de monitoração e menos interações medicamentosas, em comparação com a varfarina, que possui uma janela terapêutica estreita, é afetada pela dieta e por muitos fármacos e exige monitoração para otimização da dose. Entretanto, a meia-vida curta dos anticoagulantes mais recentes tem como importante consequência a falta de adesão do paciente ao tratamento, levando rapidamente a uma perda do efeito anticoagulante e ao risco de tromboembolia. Além disso, não existe nenhum antídoto no momento para pacientes que apresentam sangramento, embora haja antídotos candidatos em desenvolvimento clínico. Tendo em vista a conveniência de uma dose única ou duas doses diárias por via oral, a falta de necessidade de monitoração e o menor número de interações medicamentosas e dietéticas documentadas até o momento, os novos anticoagulantes orais estão desafiando o predomínio da varfarina na prevenção e na terapia da doença trombótica.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

Os agentes fibrinolíticos lisam com rapidez os trombos ao catalisar a formação da serina protease, a **plasmina**, a partir de seu zimogênio precursor, o plasminogênio (Figura 34-3). Esses fármacos criam um estado lítico generalizado quando administrados por via intravenosa. Por conseguinte, ocorre degradação dos trombos hemostáticos protetores, bem como dos trombo-êmbolos-alvo. O Quadro "Agentes trombolíticos no infarto agudo do miocárdio" descreve o uso desses fármacos em uma importante aplicação.

Farmacologia

A **estreptocinase** é uma proteína (mas não propriamente uma enzima) sintetizada por estreptococos, que se combina com o proativador plasminogênio. Esse complexo enzimático catalisa a conversão do plasminogênio inativo em plasmina ativa. A **urocinase** é uma enzima humana sintetizada pelos rins, que converte diretamente o plasminogênio em plasmina ativa. A própria plasmina não pode ser usada, visto que os inibidores de ocorrência natural no plasma (antiplasminas) impedem seus efeitos. Todavia, a ausência de inibidores da urocinase e do complexo estreptocinase-proativador possibilita o seu uso

Agentes trombolíticos no infarto agudo do miocárdio

A mudança de paradigma, em 1980, quanto à etiologia do infarto agudo do miocárdio (IAM), apontando para a oclusão coronariana aguda por um trombo, criou a base racional da terapia trombolítica dessa doença letal comum. Naquele ano – pela primeira vez – foi constatado, no estudo clínico European Cooperative Study Group, que a terapia trombolítica intravenosa no IAM reduziu significativamente a taxa de mortalidade. Estudos subsequentes, com milhares de pacientes recrutados em cada um deles, forneceram poder estatístico suficiente para que a redução de 20% na taxa de mortalidade fosse considerada estatisticamente significativa. Embora o padrão de assistência com áreas de recursos adequados e experiência na intervenção coronariana percutânea (ICP) favoreça, hoje, o cateterismo e a colocação de *stent*, a terapia trombolítica continua sendo muito importante nos locais onde a ICP não está disponível de imediato.

A seleção apropriada dos pacientes para a terapia trombolítica é fundamental. O diagnóstico do IAM é estabelecido clinicamente e confirmado por eletrocardiografia. Os pacientes com elevação do segmento ST e bloqueio de ramo na eletrocardiografia são os que apresentam os melhores resultados. Todos os ensaios clínicos conduzidos até o momento mostram um benefício máximo da terapia trombolítica *quando administrada precocemente, dentro de 6 horas* após o início sintomático do IAM.

Os agentes trombolíticos reduzem a taxa de mortalidade por IAM. O uso precoce e apropriado de qualquer agente trombolítico provavelmente transcende as possíveis vantagens de determinado fármaco.

booksmedicos.org

clínico. A plasmina formada no interior de um trombo por esses ativadores é protegida das antiplasminas presentes no plasma, permitindo a lise do trombo a partir de seu interior.

O plasminogênio também pode ser **ativado endogenamente por ativadores do plasminogênio teciduais (t-PA)**. Esses ativadores ativam sobretudo o plasminogênio ligado à fibrina, o que (teoricamente) limita a fibrinólise aos trombos formados e evita uma ativação sistêmica. O t-PA humano recombinante é produzido na forma de **alteplase.** A **reteplase** é outro t-PA humano recombinante, do qual foram removidas várias sequências de aminoácidos. A **tenecteplase** é uma forma mutante de t-PA, que apresenta meia-vida mais longa e que pode ser administrada na forma de bolo intravenoso. A reteplase e a tenecteplase são tão efetivas quanto a alteplase e apresentam esquemas posológicos mais simples, em virtude de suas meias-vidas longas.

Indicações e dosagem

A administração de agentes fibrinolíticos por via intravenosa está indicada em casos de **embolia pulmonar com instabilidade hemodinâmica**, **trombose venosa profunda grave**, como a síndrome da veia cava superior e **tromboflebite ascendente** da veia ileofemoral, com grave edema dos membros inferiores. Esses fármacos também são administrados por via intra-arterial, em especial no caso de doença vascular periférica.

A terapia trombolítica no tratamento do **infarto agudo do miocárdio** requer uma cuidadosa seleção dos pacientes, o uso de um agente trombolítico específico e os benefícios oferecidos pela terapia adjuvante. A estreptocinase é administrada por infusão intravenosa, em uma dose de ataque de 250.000 unidades, seguida de 100.000 unidades/h, durante 24 a 72 horas. Os pacientes com anticorpos antiestreptocócicos podem desenvolver febre, reações alérgicas e resistência ao tratamento. A urocinase requer uma dose de ataque de 300.000 unidades administrada durante 10 minutos e uma dose de manutenção de 300.000 unidades/h, durante 12 horas. A alteplase (t-PA) é administrada em injeção intravenosa de 15 mg seguida de 0,75 mg/kg (até 50 mg) durante 30 minutos e, em seguida, 0,5 mg/kg (até 35 mg) durante 60 minutos. A reteplase é administrada em duas injeções intravenosas diretas de 10 unidades, sendo a segunda administrada 30 minutos depois da primeira. A tenecteplase é administrada na forma de injeção intravenosa única de 30 a 50 mg, dependendo do peso corporal. A t-PA recombinante também foi aprovada para uso no AVE isquêmico agudo, em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas. Em pacientes sem infarto hemorrágico ou outras contraindicações, essa terapia demonstrou resultados melhores em vários estudos clínicos randomizados. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg, sem ultrapassar 90 mg, sendo 10% administrados na forma de bolo, e o restante, na forma de infusão durante 1 hora. A estreptocinase tem sido associada a um risco de sangramento aumentado no AVE isquêmico agudo, quando administrada em uma dose de 1,5 milhão de unidades, e o seu uso não é recomendado nessa situação.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

A função das plaquetas é regulada por três categorias de substância. O primeiro grupo consiste em agentes produzidos fora das plaquetas, que interagem com receptores existentes na membrana plaquetária, como catecolaminas, colágeno, trombina e prostaciclina. A segunda categoria inclui agentes produzidos no interior das plaquetas, que interagem com receptores de membrana, por exemplo, ADP, prostaglandina D_2, prostaglandina E_2 e serotonina. O terceiro grupo compreende agentes produzidos no interior das plaquetas, que atuam dentro da própria plaqueta, como endoperóxidos de prostaglandina e tromboxano A_2, nucleotídeos cíclicos AMPc e GMPc, e íons de cálcio. A partir dessa lista de fármacos, foram identificados diversos alvos para os agentes inibitórios das plaquetas (Figura 34-1): inibição da síntese de prostaglandinas (ácido acetilsalicílico), inibição da agregação plaquetária induzida por ADP (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina) e bloqueio dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa nas plaquetas (abciximabe, tirofibana e eptifibatida). O dipiridamol e o cilostazol também são agentes antiplaquetários.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

A prostaglandina **tromboxano A_2** é um produto do araquidonato que induz a mudança de forma das plaquetas, a liberação de seus grânulos e a sua agregação (ver Capítulo 18). Os fármacos que antagonizam essa via interferem na agregação plaquetária *in vitro* e prolongam o tempo de sangramento *in vivo*. O ácido acetilsalicílico é o protótipo dessa classe de fármacos.

Conforme descrito no Capítulo 18, o ácido acetilsalicílico inibe a síntese de tromboxano A_2 por meio da acetilação irreversível da enzima cicloxigenase. Outros salicilatos e anti-inflamatórios não esteroides também inibem a cicloxigenase, porém têm menor duração de ação inibitória, visto que são incapazes de acetilar a cicloxigenase; isto é, a sua ação é reversível.

A FDA aprovou o uso do ácido acetilsalicílico, na dose de 325 mg/dia, como profilaxia *primária* do infarto do miocárdio, porém recomenda cautela no uso pela população geral, exceto quando o fármaco é prescrito como adjuvante no controle de fatores de risco por abandono do tabagismo e redução do nível sanguíneo de colesterol e da pressão arterial. Uma metanálise de vários estudos clínicos publicados sobre o ácido acetilsalicílico e outros fármacos antiplaquetários confirma o valor dessa intervenção na prevenção *secundária* de eventos vasculares entre pacientes com história de distúrbios vasculares.

TIENOPIRIDINAS: TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL E PRASUGREL

A ticlopidina, o clopidogrel e o prasugrel reduzem a agregação plaquetária ao inibirem a via de ADP das plaquetas. Esses fármacos bloqueiam de modo irreversível o receptor de ADP nas plaquetas. Diferentemente do ácido acetilsalicílico, não exercem nenhum efeito sobre o metabolismo das prostaglandinas. O uso da ticlopidina, do clopidogrel ou do prasugrel na prevenção da trombose é considerado como prática-padrão em pacientes submetidos à colocação de *stent* coronariano. Como as indicações e efeitos colaterais desses fármacos são diferentes, serão considerados em separado.

A ticlopidina foi aprovada para a prevenção de AVE em pacientes com história de ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVE trombótico, bem como em associação com ácido acetilsalicílico para a prevenção da trombose em *stent* coronariano. Os efeitos colaterais da ticlopidina consistem em náuseas, dispepsia e diarreia em até 20% dos pacientes, hemorragia em 5% e, mais gravemente, leucopenia em 1%. A leucopenia é detectada por meio de monitoração regular da contagem de leucócitos durante

booksmedicos.org

os primeiros três meses de tratamento. O desenvolvimento de púrpura trombocitopênica trombótica também foi associado à ingestão de ticlopidina. A dose de ticlopidina é de 250 mg, duas vezes ao dia. Em virtude do perfil significativo de efeitos colaterais, o uso da ticlopidina na prevenção do AVE deve ser restrito a pacientes que não toleram ou que não responderam à terapia com ácido acetilsalicílico. A ticlopidina em doses inferiores a 500 mg/dia pode ser eficaz, com menos efeitos colaterais.

O clopidogrel foi aprovado para pacientes com angina instável ou com IAM sem elevação do segmento ST (IMSEST), em associação com ácido acetilsalicílico, com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMCEST) ou com infarto do miocárdio recente, AVE ou doença arterial periférica estabelecida. Para o IMSEST, a dosagem do clopidogrel consiste em uma dose de ataque de 300 mg, seguida de 75 mg ao dia, com uma dose diária de ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg. Para pacientes com IMSEST, a dose de clopidogrel é de 75 mg ao dia, em associação com ácido acetilsalicílico, conforme já citado; para o infarto recente do miocárdio, AVE ou doença vascular periférica, a dose é de 75 mg/dia.

O clopidogrel tem menos efeitos colaterais do que a ticlopidina e raramente está associado à neutropenia. Foi relatada a incidência de púrpura trombocitopênica trombótica. Por apresentar menos efeitos colaterais e necessidades posológicas, com frequência se prefere o clopidogrel à ticlopidina. Os efeitos antitrombóticos do clopidogrel dependem da dose; dentro de 5 horas após uma dose de ataque oral de 300 mg, ocorre inibição de 80% da atividade plaquetária. A dose de manutenção do clopidogrel é de 75 mg/dia, que produz inibição máxima das plaquetas. A duração do efeito antiplaquetário é de 7 a 10 dias. O clopidogrel é um profármaco que requer ativação por isoforma enzimática do citocromo P450, CYP2C19. Dependendo do padrão de herança de polimorfismo do único nucleotídeo na CYP2C19, os indivíduos podem ser metabolizadores fracos do clopidogrel, e esses pacientes correm risco aumentado de eventos cardiovasculares, devido ao efeito inadequado do fármaco. A FDA recomendou a genotipagem da CYP2C19 para identificar esses pacientes e aconselha os médicos que o prescrevem a considerar terapias alternativas para os metabolizadores fracos (ver Capítulo 5). Entretanto, estudos mais recentes questionaram o impacto do estado de metabolizador da CYP2C19 sobre os resultados. Os fármacos que comprometem a função da CYP2C19, como o omeprazol, devem ser usados com cautela.

À semelhança do clopidogrel, o prasugrel foi aprovado para pacientes com síndrome coronariana aguda. O fármaco é administrado em uma dose de ataque de 60 mg e, a seguir, em dose de 10 mg/dia em associação com ácido acetilsalicílico, conforme descrito no caso do clopidogrel. A avaliação da Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON-TIMI38) comparou-o com o clopidogrel em um estudo clínico duplo-cego randomizado com ácido acetilsalicílico e outras terapias convencionais, com intervenções coronarianas percutâneas. Esse ensaio clínico mostrou uma redução no parâmetro final cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, AVE não fatal ou infarto do miocárdio não fatal) com o prasugrel, em comparação com o clopidogrel. Entretanto, houve um aumento no risco de sangramento grave e menor com o uso do prasugrel. O prasugrel está contraindicado para pacientes com história de AIT ou AVE, devido ao risco aumentado de sangramento. Diferentemente do clopidogrel, o estado do genótipo do citocromo P450 não representa um fator importante na farmacologia do prasugrel.

O ticagrelor é um novo tipo de inibidor de ADP (ciclopentiltriazolopirimidina), que também está aprovado para uso em pacientes com síndromes coronarianas agudas em combinação com ácido acetilsalicílico. Um ensaio clínico randomizado recente, de grande porte, o Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), comparou o ticagrelor com o clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda. Embora esse estudo tenha demonstrado a superioridade do ticagrelor no parâmetro final de avaliação de morte cardiovascular ou AVE, foi relatado um aumento de sangramento em cirurgias não cardíacas.

Resistência ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel

A incidência de resistência relatada ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel varia bastante, de menos de 5 a 75%. Essa enorme variação de incidência reflete, em parte, a definição de resistência (trombose recorrente enquanto o paciente recebe terapia antiplaquetária vs. teste *in vitro*) e os métodos pelos quais a resposta ao fármaco e a adesão do paciente ao tratamento são medidas. Na atualidade, existem vários métodos aprovados pela FDA para testar a resistência *in vitro* ao ácido acetilsalicílico e ao clopidogrel. Entretanto, a incidência da resistência aos fármacos varia consideravelmente de acordo com o método do teste. Esses testes podem ser úteis em pacientes selecionados para avaliar a adesão ao tratamento ou identificar pacientes com risco aumentado de eventos trombóticos recorrentes. Todavia, a sua utilidade na tomada de decisão clínica de rotina for a dos ensaios clínicos permanece controversa. Um ensaio clínico prospectivo randomizado recente não encontrou nenhum benefício em relação à terapia padrão quando a informação obtida da monitoração do efeito antiplaquetário foi usada para modificar a terapia.

BLOQUEIO DOS RECEPTORES DE GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa DAS PLAQUETAS

O receptor de GP IIb/IIIa plaquetário (integrina αIIbβ3) atua como receptor principalmente para o fibrinogênio e a vitronectina, mas também para fibronectina e o fator de von Willebrand. A ativação desse complexo receptor constitui a "via final comum" da agregação plaquetária. Os ligantes para a GP IIb/IIIa contêm um motivo de sequência Arg-Gly-Asp (RGD) importante para a ligação do ligante, e, portanto, a RGD constitui um alvo terapêutico. Existem aproximadamente 50.000 cópias desse complexo na superfície de cada plaqueta. Os indivíduos que carecem desse receptor são portadores de um distúrbio hemorrágico denominado trombastenia de Glanzmann.

Os antagonistas da GP IIb/IIIa são usados em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Esses fármacos são direcionados para o complexo de receptor de GP IIb/IIIa das plaquetas mostrado na Figura 34-1. O **abciximabe**, um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o complexo IIb/IIIa, incluindo o receptor de vitronectina, foi o primeiro agente aprovado dessa classe de fármacos. Foi aprovado para uso na intervenção coronariana percutânea e nas síndromes coronárias agudas. A **eptifibatida** é um peptídeo cíclico derivado do veneno da cascavel que contém uma variação do motivo RGD (KGD). A **tirofibana** é um inibidor peptidomimético com o motivo da sequência RGD. A eptifibatida e a tirofibana inibem a ligação do ligante ao receptor IIb/IIIa, ocupando o receptor, porém sem

booksmedicos.org

bloquear o receptor de vitronectina. Em virtude de suas meias-vidas curtas, precisam ser administrados por infusão contínua. As formulações orais de antagonistas IIb/IIIa encontram-se em vários estágios de desenvolvimento.

OUTROS FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

O **dipiridamol** é um vasodilatador que também inibe a função plaquetária ao inibir a captação de adenosina e a atividade da GMPc fosfodiesterase. O dipiridamol em si tem pouco ou nenhum efeito benéfico. Por conseguinte, esse agente é usado sobretudo em associação com ácido acetilsalicílico na prevenção da isquemia vascular cerebral. Pode ser também usado com varfarina para profilaxia primária de tromboêmbolos em pacientes com próteses valvares cardíacas. Na atualidade, dispõe-se de uma associação de dipiridamol complexado com 25 mg de ácido acetilsalicílico para profilaxia secundária da doença vascular cerebral.

O **cilostazol** é um novo inibidor da fosfodiesterase, que promove vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. O cilostazol é usado principalmente no tratamento da claudicação intermitente.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DA COAGULAÇÃO

TROMBOSE VENOSA

Fatores de risco

A. Distúrbios hereditários

Os distúrbios hereditários caracterizados por tendência à formação de trombos (trombofilia) resultam de anormalidades quantitativas ou qualitativas do sistema anticoagulante natural. As deficiências (mutações com perda de função) dos anticoagulantes naturais antitrombina, proteína C e proteína S são responsáveis por cerca de 15% dos pacientes selecionados com trombose juvenil ou recorrente e por 5 a 10% dos casos não selecionados de trombose venosa aguda. Outras causas de trombofilia incluem mutações com ganho de função, como a mutação do fator V de Leiden e da protrombina 20210, níveis elevados de fatores de coagulação e cofatores e hiper-homocisteinemia, que, em seu conjunto, respondem pelo maior número de pacientes com estados hipercoaguláveis. Embora as mutações com perda de função sejam menos comuns, elas estão associadas ao maior risco de trombose. Alguns pacientes apresentam múltiplos fatores de risco hereditários ou associações de fatores de risco hereditários e adquiridos, conforme discutido adiante. Esses indivíduos correm maior risco de eventos trombóticos recorrentes e, com frequência, precisam de terapia durante o restante da vida.

B. Doença adquirida

O risco aumentado de tromboembolia associada à fibrilação atrial e à colocação de valvas cardíacas mecânicas já é reconhecido há muito tempo. De forma semelhante, o repouso prolongado ao leito, os procedimentos cirúrgicos de alto risco e a presença de câncer estão claramente associados a aumento na incidência de TVP e embolia. A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo constitui outro fator de risco adquirido importante. Os fármacos podem atuar como fatores de risco sinérgicos com fatores de risco hereditários. Por exemplo, as mulheres que apresentam mutação do fator V de Leiden e que fazem uso de contraceptivos orais apresentam um aumento sinérgico de risco.

Tratamento antitrombótico

A. Prevenção

A prevenção primária da trombose venosa reduz a incidência e a taxa de mortalidade por EP. A heparina e a varfarina podem ser usadas para prevenir a trombose venosa. A administração subcutânea de HNF em baixa dose, de HBPM ou de fondaparinux proporciona uma profilaxia efetiva. A varfarina também é efetiva, porém exige monitoração laboratorial do tempo de protrombina.

B. Tratamento da doença estabelecida

O tratamento da trombose venosa estabelecida pode ser iniciado com rivaroxabana isoladamente. De modo alternativo, os pacientes podem ser tratados com HNF ou com HBPM nos primeiros 5 a 7 dias, com superposição com varfarina. Uma vez estabelecidos os efeitos terapêuticos da varfarina, o tratamento é mantido durante um período de 6 semanas a 6 meses ou mais, dependendo da apresentação clínica do paciente. Em geral, os pacientes com evento provocado (p. ex., TEV no contexto pós-operatório sem outros fatores de risco) devem ser tratados na extremidade mais curta do espectro, ao passo que um indivíduo com TEV recorrente ou múltiplos fatores de risco pode ser tratado indefinidamente. Os trombos superficiais confinados às veias da panturrilha respondem de modo satisfatório a ciclos curtos de HBPM.

A varfarina atravessa facilmente a placenta. O fármaco pode causar hemorragia a qualquer momento durante a gravidez, bem como defeitos de desenvolvimento no feto quando administrado durante o primeiro trimestre. Por conseguinte, a doença tromboembólica venosa em mulheres grávidas geralmente é tratada com heparina, administrada, de preferência, por via subcutânea.

TROMBOSE ARTERIAL

A ativação das plaquetas é considerada um processo essencial na trombose arterial. Por conseguinte, o tratamento com fármacos inibidores das plaquetas, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel ou ticlopidina, está indicado para pacientes com AIT e AVE ou com angina instável e infarto agudo do miocárdio. Conforme discutido anteriormente, o prasugrel e o ticagrelor constituem alternativas para o clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas tratadas com intervenção coronariana percutânea. Na angina e no infarto, esses fármacos com frequência são usados em associação com β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e fármacos fibrinolíticos.

FÁRMACOS USADOS NOS DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

VITAMINA K

A vitamina K confere atividade biológica à protrombina e aos fatores VII, IX e X ao participar da sua modificação pós-ribossômica. A vitamina K é uma substância lipossolúvel, encontrada sobretudo nos vegetais verdes. As necessidades nutricionais

booksmedicos.org

são baixas, visto que a vitamina é sintetizada por bactérias que colonizam o intestino humano. Existem duas formas naturais: as vitaminas K_1 e K_2. A vitamina K_1 (fitonadiona; Figura 34-5) é encontrada nos alimentos. A vitamina K_2 (menaquinona) é encontrada nos tecidos humanos e sintetizada por bactérias intestinais.

As vitaminas K_1 e K_2 exigem a presença de sais biliares para a sua absorção pelo trato intestinal. A vitamina K_1 está disponível clinicamente em formas oral e parenteral. O início do efeito leva 6 horas, porém torna-se completo em 24 horas durante o tratamento da redução da atividade da protrombina por excesso de varfarina ou deficiência de vitamina K. A administração intravenosa de vitamina K_1 deve ser lenta, visto que a infusão rápida pode provocar dispneia, dor torácica e lombar e até mesmo morte. A reposição de vitamina K é mais bem efetuada pela sua administração intravenosa ou oral, pois a biodisponibilidade da vitamina após a administração subcutânea é errática. Na atualidade, a vitamina K_1 é administrada a todos os recém-nascidos para impedir a ocorrência de doença hemorrágica da deficiência de vitamina K, particularmente comum em prematuros.

O sal hidrossolúvel da vitamina K_3 (menadiona) nunca deve ser usado para fins terapêuticos. É ineficaz no tratamento da superdosagem de varfarina. Com frequência, ocorre deficiência de vitamina K em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva, em virtude da dieta precária, nutrição parenteral, cirurgia recente, terapia com múltiplos antibióticos e uremia. A insuficiência hepática grave resulta em síntese diminuída de proteínas e diátese hemorrágica, que não responde à vitamina K.

FRAÇÕES PLASMÁTICAS

Fontes e preparações

A deficiência de fatores de coagulação plasmática pode provocar sangramento (Tabela 34-3). Ocorre sangramento espontâneo quando a atividade do fator é inferior a 5 a 10% do normal. A deficiência do fator VIII (**hemofilia clássica** ou **hemofilia A**) e a deficiência de fator IX (**doença de Christmas** ou **hemofilia B**) respondem pela maior parte dos defeitos hereditários da coagulação. Dispõe-se de frações plasmáticas concentradas e preparações de proteína recombinante para o tratamento dessas deficiências. A administração de concentrados de fatores derivados do plasma e tratados com calor ou com detergentes e de concentrados de fatores recombinantes constitui o

TABELA 34-3 Produtos terapêuticos para o tratamento dos distúrbios da coagulação[1]

Fator	Estado de deficiência	Níveis hemostáticos	Meia-vida do fator infundido	Fonte de reposição
I	Hipofibrinogenemia	1 g/dL	4 dias	Crioprecipitado, PFC
II	Deficiência de protrombina	30-40%	3 dias	Concentrados de complexo de protrombina (concentrados de fator IX de pureza intermediária)
V	Deficiência de fator V	20%	1 dia	PFC
VII	Deficiência de fator VII	30%	4-6 h	PFC Concentrados de complexo de protrombina (concentrados de fator IX de pureza intermediária) Fator VIIa recombinante
VIII	Hemofilia A	30-50% 100% para sangramento ou traumatismo significativos	12 h	Produtos de fator VIII recombinante. Concentrados de alta pureza derivados do plasma Crioprecipitado[2] Alguns pacientes com deficiência leve respondem à DDAVP
IX	Hemofilia B Doença de Christmas	30-50% 100% para sangramento ou traumatismo significativos	24 h	Produtos de fator IX recombinante Concentrados de alta pureza derivados do plasma
X	Defeito de Stuart-Prower	25%	36 h	PFC Concentrados de complexo de protrombina
XI	Hemofilia C	30-50%	3 dias	PFC
XII	Defeito de Hageman	Não necessários		Não há necessidade de tratamento
von Willebrand	Doença de von Willebrand	30%	Aproximadamente 10 h	Concentrados de fator VIII de pureza intermediária que contêm fator de von Willebrand Pacientes de tipo I respondem à DDAVP Crioprecipitado[2]
XIII	Deficiência de fator XIII	5%	6 dias	PFC Crioprecipitado

PFC, plasma fresco congelado; DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopressina.

[1]Para a superdosagem de varfarina ou envenenamento por rodenticidas cumarínicos, dispõe-se de um concentrado de quatro fatores (II, VII, IX, X). Dispõe-se de concentrados de antitrombina para pacientes com trombose na presença de deficiência de antitrombina. Os concentrados de proteína C ativados foram aprovados para o tratamento da sepse, porém foram retirados do mercado em 2011, após a publicação de um estudo que demonstrou não haver nenhum benefício na sepse, com aumento do risco de sangramento.

[2]Deve-se utilizar o crioprecipitado no tratamento do sangramento na presença de deficiência de fator VIII e doença de von Willebrand apenas em caso de emergência, quando não se dispõe de produtos com inativação de patógenos.

booksmedicos.org

tratamento-padrão para sangramento associado à hemofilia. Os concentrados de fator VIII liofilizados são preparados a partir de grandes misturas de plasma. A transmissão de doenças virais, como as hepatites B e C e o HIV, é reduzida ou eliminada por pasteurização e por extração do plasma com solventes e detergentes. Entretanto, esse tratamento não remove outras causas potenciais de doenças transmissíveis, como os príons. Por esse motivo, recomenda-se o uso de preparações de fatores de coagulação recombinantes, sempre que possível, para a reposição de fatores. A melhor utilização desses produtos terapêuticos requer uma especificidade diagnóstica do fator deficiente e a quantificação de sua atividade no plasma. Os concentrados de fator VIII de pureza intermediárias (em contraste com os concentrados recombinantes ou de alta pureza) contêm quantidades significativas de fator de von Willebrand. Existe um composto que é um concentrado de fator VIII, aprovado pela FDA para o tratamento do sangramento associado à doença de von Willebrand. O plasma fresco congelado é usado para deficiências de fatores para as quais não se dispõe de nenhuma forma recombinante da proteína. Dispõe-se de uma preparação de reposição de quarto fatores plasmáticos contendo os fatores II, VII, IX e X dependentes de vitamina K para a rápida reversão da varfarina em pacientes com hemorragia.

Usos clínicos

Os pacientes com hemofilia A e B recebem reposição com fator VIII e IX, respectivamente, como profilaxia para evitar a ocorrência de sangramento e, em doses maiores, para tratamento de eventos hemorrágicos ou preparação para cirurgia.

O **acetato de desmopressina** aumenta a atividade do fator VIII em pacientes com hemofilia A ou com doença de von Willebrand de grau leve. O fármaco pode ser usado na preparação de pequenas cirurgias, como extrações dentárias, sem necessidade de infusão de fatores de coagulação se o paciente tiver uma resposta adequada documentada. A desmopressina intranasal em altas doses (ver Capítulo 17) está disponível e demonstrou ser eficaz e bem tolerada pelos pacientes.

Os concentrados congelados-secos de plasma contendo protrombina, fatores IX e X e quantidades variáveis de fator VII estão comercialmente disponíveis para o tratamento das deficiências desses fatores (Tabela 34-3). Cada unidade de fator IX por quilograma de peso corporal eleva em 1,5% a atividade do fator no plasma. Com frequência, acrescenta-se heparina para inibição dos fatores de coagulação ativados pelo processo de fabricação. Entretanto, a adição de heparina não elimina todo o risco tromboembólico.

Algumas preparações de concentrado de fator IX contêm fatores de coagulação ativados, o que levou a seu uso no tratamento de pacientes com inibidores ou anticorpos dirigidos contra os fatores VIII ou IX. Há dois produtos para essa finalidade: **Autoplex** (com atividade corretiva para o fator VIII) e **FEIBA** (**F**actor **E**ight **I**nhibitor **B**ypassing **A**ctivity). Esses produtos não são uniformemente bem-sucedidos na interrupção da hemorragia, e os títulos de inibidores de fator IX com frequência aumentam após a sua administração. Os inibidores adquiridos dos fatores de coagulação também podem ser tratados com fator VIII suíno (para inibidores do fator VIII) e fator VII ativado recombinante. O fator VII ativado recombinante está sendo cada vez mais utilizado no tratamento da coagulopatia associada à doença hepática e perda significativa de sangue em caso de traumatismo e cirurgia. Esses concentrados de fatores recombinantes e derivados do plasma são de custo muito elevado, e as indicações de uso, muito precisas. Por conseguinte, é essencial a consulta com um hematologista experiente na área.

O **crioprecipitado** é uma fração proteica do plasma obtida do sangue total. O crioprecipitado é usado no tratamento da deficiência ou de anormalidades qualitativas do fibrinogênio, conforme observado na coagulação intravascular disseminada e na doença hepática. Uma única unidade de crioprecipitado contém 300 mg de fibrinogênio.

O crioprecipitado também pode ser usado em pacientes com deficiência de fator VIII e com doença de von Willebrand, quando a desmopressina não está indicada, e quando não se dispõe de um produto derivado do plasma ou recombinante com inativação de patógeno. A concentração do fator VIII e do fator de von Willebrand no crioprecipitado não é tão grande quanto aquela encontrada nas frações plasmáticas concentradas. Além disso, o crioprecipitado não é tratado por nenhum método para diminuir o risco de exposição viral. Para infusão, a unidade de crioprecipitado congelado é descongelada e dissolvida em um pequeno volume de soro fisiológico-citrato estéril e misturada com outras unidades. As mulheres Rh-negativas com possibilidade de engravidar devem receber apenas crioprecipitado Rh-negativo, em virtude da possível contaminação do produto com células sanguíneas Rh-positivas.

FATOR VIIa RECOMBINANTE

O fator VIIa recombinante foi aprovado para o tratamento da hemofilia A ou B hereditária ou adquirida com inibidores, tratamento do sangramento associado a procedimentos invasivos na hemofilia congênita ou adquirida ou da deficiência de fator VII. Na União Europeia, o fármaco também foi aprovado para o tratamento da trombastenia de Glanzmann.

O fator VIIa inicia a ativação da via da coagulação ao ativar os fatores IX e X em associação ao fator tecidual (ver Figura 34-2). O fármaco é administrado na forma de injeção em bolo. Para a hemofilia A ou B com inibidores e sangramento, a dose é de 90 mg/kg, a cada 2 horas, até se obter hemostasia; em seguida, o fármaco é continuado a intervalos de 3 a 6 horas, até o paciente se tornar estável. Para a deficiência congênita do fator VII, a dose recomendada é de 15 a 30 mg/kg a cada 4 a 6 horas, até se obter hemostasia.

O fator VIIa tem sido bastante usado em indicações que não constam na bula, como sangramento com traumatismo, cirurgia, hemorragia intracerebral e toxicidade da varfarina. Uma importante preocupação relacionada com o uso sem indicação na bula tem sido a possibilidade de aumento nos eventos trombóticos. Uma pesquisa recente examinou as taxas de eventos tromboembólicos em 35 estudos clínicos controlados por placebo, nos quais o fator VIIa foi administrado para indicações não aprovadas. Esse estudo constatou um aumento dos eventos trombóticos arteriais, mas não venosos, em particular entre indivíduos idosos.

INIBIDORES FIBRINOLÍTICOS: ÁCIDO AMINOCAPROICO

O ácido aminocaproico (EACA), que se assemelha quimicamente ao aminoácido lisina, é um inibidor sintético da fibrinólise. Inibe competitivamente a ativação do plasminogênio

booksmedicos.org

(Figura 34-3). Sofre rápida absorção por via oral e é depurado no organismo pelos rins. A dose oral habitual de EACA é de 6 g, quatro vezes ao dia. Quando o fármaco é administrado por via intravenosa, deve-se infundir uma dose de ataque de 5 g durante 30 minutos, a fim de evitar a ocorrência de hipotensão. O **ácido tranexâmico** é um análogo do ácido aminocaproico que tem as mesmas propriedades. É administrado por via oral, com dose de ataque de 15 mg/kg, seguida de 30 mg/kg, a cada 6 horas.

O EACA é usado clinicamente como terapia adjuvante na hemofilia, como tratamento no sangramento decorrente da terapia fibrinolítica e como profilaxia contra o sangramento recorrente de aneurismas intracranianos. Foi também relatado um tratamento bem-sucedido em pacientes com sangramento gastrintestinal pós-operatório e sangramento pós-prostatectomia, bem como na hemorragia vesical secundária à cistite induzida por radiação e fármacos. Os efeitos colaterais do fármaco incluem trombose intravascular em consequência da inibição do ativador do plasminogênio, hipotensão, miopatia, desconforto abdominal, diarreia e congestão nasal. O ácido aminocaproico não deve ser administrado a pacientes com coagulação intravascular disseminada ou com sangramento geniturinário do trato superior, por exemplo, rins e ureteres, devido à possibilidade de coagulação excessiva.

INIBIDORES DA SERINA PROTEASE: APROTININA

A aprotinina é um inibidor da serina protease (serpina) que evita a fibrinólise pela plasmina livre, podendo exercer também outros efeitos anti-hemorrágicos. Além disso, inibe o complexo plasmina-estreptocinase em pacientes que receberam o agente trombolítico. Foi constatado que a aprotinina reduz o sangramento – em até 50% – que ocorre em muitos tipos de cirurgia, em particular as quais envolvem circulação extracorpórea para procedimentos cardíacos a céu aberto e transplante de fígado. Todavia, os estudos clínicos realizados e os dados internos do fabricante sugeriram que o fármaco estava associado a risco aumentado de insuficiência renal, ataque cardíaco e AVE. Um estudo clínico prospectivo foi iniciado no Canadá, porém foi interrompido precocemente, devido à preocupação de uma associação do fármaco à taxa aumentada de mortalidade. O fármaco foi retirado do mercado em 2007.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO	NOME GENÉRICO
Abciximabe	Eptifibatida
Ácido aminocaproico	Estreptocinase
Ácido tranexâmico	Fator anti-hemofílico [fator VIII, AHF]
Alteplase recombinante [t-PA]	Fator de coagulação VIIa recombinante
Anisindiona	Fator VIIa: ver Fator de coagulação VIIa recombinante
Antitrombina III	Fator VIII: ver Fator anti-hemofílico
Apixabana	Fondaparinux
Argatrobana	Heparina sódica
Bivalirudina	Prasugrel
Cilostazol	Protamina
Clopidogrel	Reteplase
Complexo coagulante anti-inibidor	Rivaroxabana
Complexo de fator IX humano	Tenecteplase
Dabigatrana	Ticlopidina
Dalteparina	Tinzaparina
Danaparoide	Tirofibana
Desirudina	Urocinase
Dipiridamol	Varfarina
Enoxaparina (heparina de baixo peso molecular)	Vitamina K

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Distúrbios hemorrágicos e da coagulação sanguínea

Dahlback B: Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008;112:19.

Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 2007;356:2301.

Fármacos usados nos distúrbios trombóticos

Bauer KA: Pros and cons of new anticoagulants. Hematology Amer Soc Hematol Educ Program 2013;464.

Furei B: Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists? N Engl J Med 2013;369:2345.

Fuster V et al: Guided antithrombotic therapy: Current status and future research direction: Report on a National Heart Lung and Blood Institute working group. Circulation 2012;126:1645.

Guyatt GH et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141(Suppl):7S.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Essa paciente apresenta embolia pulmonar secundária à trombose venosa profunda (TVP). As opções para o tratamento dela incluem heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), seguida de varfarina, com meta da INR de 2 a 3 por um período de 3 a 6 meses; ou rivaroxabana isoladamente sem necessidade de monitoração. Vários novos anticoagulantes orais provavelmente serão aprovados para essa indicação nos próximos anos. Tendo em vista que o evento trombótico ocorreu durante o uso de contraceptivo oral, a paciente deve ser aconselhada a usar um método alternativo de contracepção.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

35 Fármacos usados na dislipidemia

Mary J. Malloy, MD, e John P. Kane, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 42 anos com doença arterial coronariana moderadamente grave tem um índice de massa corporal (IMC) de 29, circunferência abdominal aumentada e hipertensão que está bem controlada. Além do medicamento para hipertensão, ele está tomando 40 mg de atorvastatina. Painel atual de lipídeos (mg/dL): colesterol 184, triglicerídeos 200, LDL-C 110, HDL-C 34, não HDL-C 150. O nível de lipoproteína(a) [Lp(a)] é duas vezes o valor de referência. O nível de glicemia em jejum é de 102 mg/dL, o nível de HbA_{1C} é de 6% e a insulina em jejum, de 38 μU/mL. As enzimas hepáticas estão normais. O nível de creatina-cinase está um pouco elevado. O paciente é encaminhado para ajuda com controle da dislipidemia. Medidas dietéticas, exercício e perda de peso são aconselhados. Que outros fármacos poderiam ajudar o paciente a alcançar as metas de tratamento das lipoproteínas: LDL-C 50 a 60 mg/dL; triglicerídeos < 120 mg/dL; HDL-C > 45 mg/dL; e nível reduzido de Lp(a)? Esse paciente também poderia beneficiar-se de um fármaco para controlar a resistência à insulina? Caso a resposta seja afirmativa, que fármaco?

Os lipídeos plasmáticos são transportados em complexos denominados **lipoproteínas**. Os distúrbios metabólicos que envolvem elevações em qualquer espécie de lipoproteína são denominados **hiperlipoproteinemias** ou **hiperlipidemias**. O termo **hiperlipemia** refere-se a níveis elevados de triglicerídeos.

As duas principais sequelas clínicas das hiperlipidemias consistem em pancreatite aguda e aterosclerose. A primeira ocorre em pacientes com hiperlipemia acentuada. O controle dos triglicerídeos pode evitar episódios recorrentes dessa doença que representa risco à vida.

A aterosclerose constitui a principal causa de morte em ambos os sexos nos Estados Unidos e em outros países ocidentais. As lipoproteínas que contêm **apolipoproteína (apo) B-100** transportam lipídeos na parede arterial, são elas as **lipoproteínas de baixa densidade (LDL)**, as **lipoproteínas de intensidade intermediária (IDL)**, as **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)** e a **lipoproteína(a) [Lp(a)]**. As lipoproteínas remanescentes, formadas durante o catabolismo dos quilomícrons que contêm a proteína B-48 (apo B-48), também podem penetrar na parede arterial, contribuindo para a aterosclerose.

Os componentes celulares nas placas ateroscleróticas consistem em células espumosas, que são macrófagos transformados, e células musculares lisas repletas de **ésteres de colesterol**. Essas alterações celulares resultam da endocitose de lipoproteínas modificadas por, pelo menos, quatro espécies de **receptores de depuração**. A modificação química das lipoproteínas por radicais livres cria ligantes para esses receptores. O ateroma cresce com o acúmulo de células espumosas, colágeno, fibrina e, com frequência, cálcio. Enquanto essas lesões podem ocluir lentamente os vasos coronarianos, os sintomas clínicos costumam ser precipitados pela ruptura de placas ateromatosas instáveis, levando à ativação das plaquetas e formação de trombos oclusivos.

Embora o tratamento da hiperlipidemia possa produzir uma regressão física lenta das placas, a redução bem documentada dos eventos coronarianos agudos, observada após tratamento hipolipêmico vigoroso, é atribuível principalmente ao declínio da atividade inflamatória dos macrófagos, tornando-se evidente dentro de 2 a 3 meses após o início da terapia.

As **lipoproteínas de alta densidade (HDL)** exercem vários efeitos *anti*aterogênicos. Participam na retirada do colesterol da parede arterial e inibem a oxidação das lipoproteínas aterogênicas. A presença de baixos níveis de HDL (hipoalfalipoproteinemia) constitui um fator de risco independente de doença aterosclerótica e, portanto, representa um alvo de intervenção.

O tabagismo constitui um importante fator de risco para a doença coronariana. Está associado a uma redução dos níveis de HDL, comprometimento da recuperação do colesterol, efeitos citotóxicos no endotélio, oxidação aumentada das lipoproteínas e estimulação da trombogênese. O diabetes, que também representa um importante fator de risco, é outra fonte de estresse oxidativo.

As artérias coronárias normais têm a capacidade de sofrer dilatação em resposta à isquemia, aumentando a liberação de oxigênio no miocárdio. Esse processo é mediado pelo óxido nítrico, que atua sobre as células musculares lisas da média das

booksmedicos.org

artérias. Essa função é afetada pelas lipoproteínas aterogênicas, agravando, assim, a isquemia. A redução dos níveis de lipoproteínas aterogênicas e a inibição de sua oxidação restauram a função endotelial.

Como a aterogênese é multifatorial, a terapia deve ser direcionada para todos os fatores de risco modificáveis. A aterogênese é um processo dinâmico. Estudos clínicos com angiografia quantitativa demonstraram uma regressão efetiva das placas durante a terapia agressiva de redução dos lipídeos. Estudos clínicos de redução primária e secundária mostraram uma redução significativa na taxa de mortalidade por novos eventos coronarianos, bem como na taxa de mortalidade por todas as causas.

■ FISIOPATOLOGIA DA HIPERLIPOPROTEINEMIA

METABOLISMO NORMAL DAS LIPOPROTEÍNAS

Estrutura

As lipoproteínas possuem regiões centrais hidrofóbicas contendo ésteres de colesterol e triglicerídeos, circundadas por colesterol não esterificado, fosfolipídeos e apoproteínas. Certas lipoproteínas contêm proteínas B de peso molecular muito alto, que ocorrem em duas formas: a **B-48**, que é formada no intestino e encontrada nos quilomícrons e seus remanescentes; e a **B-100**, que é sintetizada no fígado e encontrada nas **VLDL**, **remanescentes de VLDL (IDL)**, **LDL** (formadas a partir das VLDL) e **lipoproteínas Lp(a)**. As HDL consistem em, pelo menos, 20 espécies moleculares distintas, que contêm apolipoproteína A-I (apo A-I). Sabe-se que cerca de 100 outras proteínas estão distribuídas de modo variado entre as espécies de HDL.

Síntese e catabolismo

A. Quilomícrons

Os quilomícrons são formados no intestino e transportam **triglicerídeos** de origem nutricional, **colesterol não esterificado** e **ésteres de colesterol**. Eles percorrem o ducto torácico e dirigem-se para a corrente sanguínea.

SIGLAS

Apo	Apolipoproteína
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol (*cholesteryl ester transfer protein*)
CK	Creatina-cinase (*creatine kinase*)
HDL	Lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*)
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilgluteril-coenzima A
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária (*intermediate-density lipoprotein*)
LCAT	Lecitina:colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LPL	Lipoproteína lipase
PPAR	Receptor ativado pelo proliferador peroxissômico (*peroxisome proliferator-activated receptor*)
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa (*very-low-density lipoprotein*)

Os triglicerídeos são removidos dos tecidos extra-hepáticos por uma via compartilhada com as VLDL que envolve hidrólise pelo sistema da **lipoproteína lipase (LPL)**. O diâmetro das partículas diminui à medida que ocorre depleção dos triglicerídeos. Os lipídeos de superfície e as pequenas apoproteínas são transferidos para as HDL. Os remanescentes de quilomícrons assim formados são captados nos hepatócitos por endocitose mediada por receptores.

B. Lipoproteínas de densidade muito baixa

As VLDL são secretadas pelo fígado e exportam triglicerídeos para os tecidos periféricos (Figura 35-1). Os triglicerídeos das VLDL são hidrolisados pela LPL, produzindo ácidos graxos livres para armazenamento no tecido adiposo e para oxidação em tecidos como o músculo cardíaco e o músculo esquelético. A depleção de triglicerídeos produz remanescentes (IDL), alguns dos quais sofrem endocitose diretamente nos hepatócitos. O restante é convertido em LDL pela redução adicional de triglicerídeos, em um processo mediado pela lipase hepática. Esse processo explica o fenômeno de "desvio β", que consiste em elevação das LDL (β-lipoproteínas) no soro, à medida que a hipertrigliceridemia regride. Os níveis elevados de LDL também podem resultar da secreção aumentada de VLDL e do catabolismo diminuído da LDL.

C. Lipoproteínas de baixa densidade

As LDL são catabolizadas principalmente nos hepatócitos e em outras células por meio de endocitose mediada por receptores. Os ésteres de colesterol das LDL são hidrolisados, produzindo colesterol livre para a síntese de membranas celulares. As células também obtêm o colesterol pela síntese por uma via que envolve a formação de ácido mevalônico pela HMG-CoA redutase. A produção dessa enzima e dos receptores de LDL é regulada, em nível de transcrição, pelo conteúdo de colesterol existente na célula. Normalmente, cerca de 70% das LDL são removidos do plasma pelos hepatócitos. O fígado recebe uma quantidade ainda maior de colesterol via IDL e quilomícrons. Diferentemente de outras células, os hepatócitos têm a capacidade de eliminar o colesterol ao secretá-lo na bile e ao convertê-lo em ácidos biliares.

D. Lipoproteína Lp(a)

A lipoproteína Lp(a) é formada a partir das LDL e da proteína (a), ligadas por uma ponte de dissulfeto. A proteína (a) é altamente homóloga ao plasminogênio, porém não é ativada pelo ativador do plasminogênio tecidual. Ocorre em várias isoformas de diferentes pesos moleculares. Os níveis de Lp(a) variam de 0 a mais de 2.000 nM/L e são determinados principalmente por fatores genéticos. A Lp(a) pode ser encontrada em placas ateroscleróticas, podendo também contribuir para a doença coronariana ao inibir a trombólise. Os níveis estão elevados em certos estados inflamatórios. O risco de doença coronariana está fortemente relacionado com o nível de Lp(a). Uma variante comum (I4399M) na região de codificação está associada a níveis elevados.

E. Lipoproteínas de alta densidade

As apoproteínas das HDL são secretadas pelo fígado e pelo intestino. Grande parte do lipídeo provém das monocamadas superficiais de quilomícrons e VLDL durante a lipólise. A HDL também adquire colesterol a partir dos tecidos periféricos, protegendo a homeostasia do colesterol das células. O colesterol

booksmedicos.org

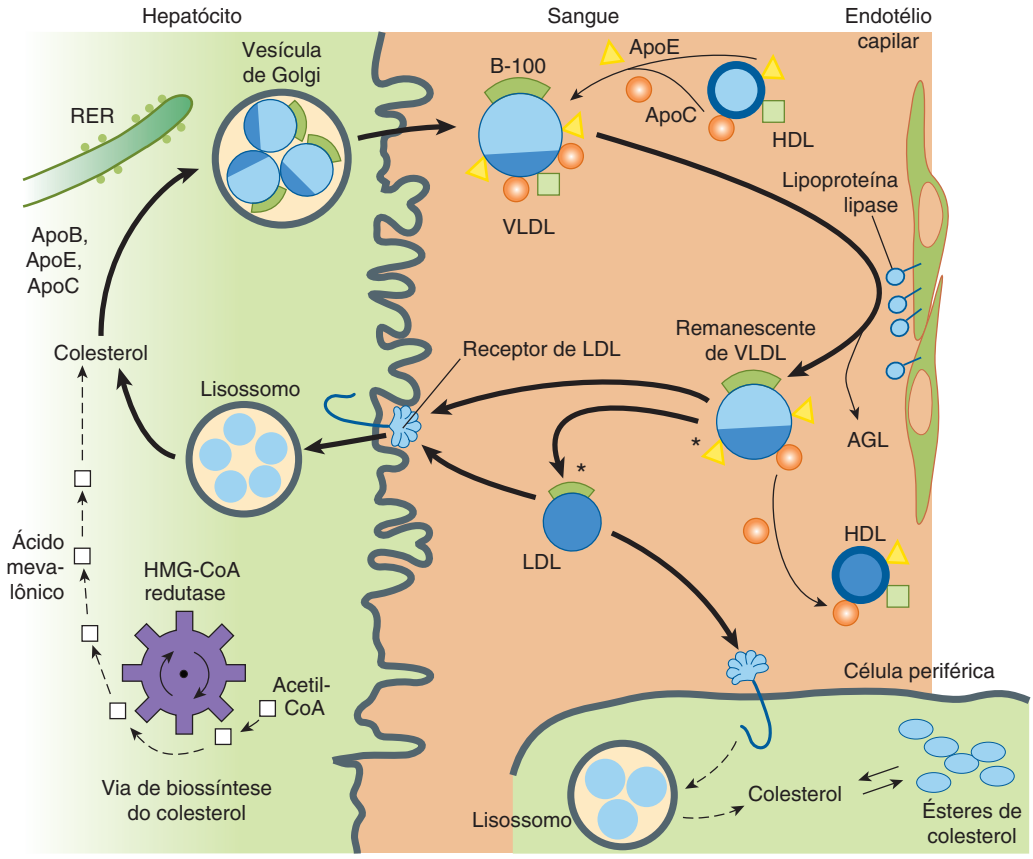


FIGURA 35-1 Metabolismo das lipoproteínas de origem hepática. As setas largas mostram as principais vias. As VLDL nascentes são secretadas pelo aparelho de Golgi. Elas adquirem lipoproteínas apo C adicionais e apo E das HDL. As VLDL são convertidas por remanescentes de VLDL (IDL) por lipólise via lipoproteína lipase nos vasos dos tecidos periféricos. No processo, as apolipoproteínas C e uma porção da apo E são devolvidas às HDL. Parte dos remanescentes das VLDL é convertida em LDL pela perda adicional de triglicerídeos e perda de apo E. Uma importante via de degradação das LDL envolve sua endocitose por receptores de LDL existentes no fígado e nos tecidos periféricos, cujo ligante é a apo B-100. A cor escura indica ésteres de colesterol, já a cor clara indica triglicerídeos; o asterisco refere-se a um ligante funcional dos receptores de LDL; os triângulos indicam apo E; e os círculos e quadrados representam as apolipoproteínas C. AGL, ácido graxo livre; RER, retículo endoplasmático rugoso. (Adaptada, com autorização, de Kane J, Malloy M: Disorders of lipoproteins. In: Rosenberg RN et al [editors]: The *Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*. 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1997.)

livre é transportado a partir da membrana celular por um transportador, ABCA1, por uma pequena partícula denominada prebeta-1 HDL; a seguir, é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), resultando na formação de espécies maiores de HDL. O colesterol também é exportado a partir dos macrófagos pelo transportador ABCG1 e pelo receptor de depuração de atracagem, SR-BI, para grandes partículas de HDL. Os ésteres de colesterol são transferidos para VLDL, IDL, LDL e remanescentes de quilomícrons com a ajuda da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). Grande parte dos ésteres de colesterol assim transferidos é fornecida finalmente ao fígado por endocitose das lipoproteínas aceptoras. As HDL também podem liberar ésteres de colesterol diretamente para o fígado por meio do receptor SR-BI, que não produz endocitose das lipoproteínas. Os níveis de HDL-C estão inversamente relacionados com o risco de aterosclerose em nível populacional. Entre os indivíduos, a capacidade de aceitar o colesterol exportado pode variar amplamente com níveis idênticos de HDL-C. A capacidade dos tecidos periféricos de exportar o colesterol pelo mecanismo transportador e a capacidade aceptora das HDL estão emergindo como importantes determinantes da aterosclerose coronariana.

DISTÚRBIOS DAS LIPOPROTEÍNAS

Os distúrbios das lipoproteínas são detectados pela determinação dos lipídeos no soro após um jejum de 10 horas. O risco de doença cardíaca aumenta com as concentrações de lipoproteínas aterogênicas, está inversamente relacionado com os níveis de HDL e é modificado por outros fatores de risco (Tabela 35-1). Evidências de estudos clínicos sugerem que níveis de colesterol das LDL de 60 mg/dL podem ser ideais para pacientes com doença coronariana. Em condições ideais, os níveis de triglicerídeos devem ser inferiores a 120 mg/dL. Embora o LDL-C continue sendo o principal alvo do tratamento, a redução dos níveis de VLDL e IDL também é importante. O cálculo do colesterol não HDL fornece uma maneira de avaliar os níveis de todas as lipoproteínas na cascata das VLDL para as LDL. A diferenciação dos distúrbios exige a identificação das lipoproteínas envolvidas (Tabela 35-2). O diagnóstico de um distúrbio primário costuma exigir a obtenção de dados clínicos e genéticos adicionais, bem como a exclusão das hiperlipidemias secundárias (Tabela 35-3).

booksmedicos.org

TABELA 35-1 Diretrizes atuais para os lipídeos sanguíneos[1]

LDL-colesterol	
Ideal	< 100
Quase ideal/limítrofe	100-129
Limítrofe alto	130-159
Alto	160-189
Muito alto	≥ 190
Colesterol total	
Desejável	< 200
Limítrofe alto	200-239
Alto	≥ 240
HDL-colesterol	
Baixo	< 40
Alto	≥ 60

Dados dos National Institutes of Health, disponíveis em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf.

[1]Em mg/dL.

Os fenótipos de distribuição anormal das lipoproteínas são descritos nesta seção. Os fármacos mencionados para uso nessas condições são descritos na seção seguinte sobre farmacologia básica e clínica.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMÁRIAS

A hipertrigliceridemia está associada a um risco aumentado de doença coronariana. Foi constatada a presença de VLDL e IDL nas placas ateroscleróticas. Esses pacientes tendem a apresentar VLDL ricas em colesterol de pequeno diâmetro e pequenas LDL densas. Os pacientes com hipertrigliceridemia portadores de doença coronariana ou equivalentes de risco devem ser tratados de modo agressivo. Os pacientes cujos níveis de triglicerídeos são superiores a 700 mg/dL devem ser tratados para a prevenção da pancreatite aguda, visto que ocorre saturação do mecanismo de depuração de LDL aproximadamente nesse nível.

A hipertrigliceridemia é um componente essencial da síndrome metabólica, que também inclui baixos níveis de LPL, resistência à insulina, hipertensão e obesidade abdominal. Com frequência, ocorre hiperuricemia. A resistência à insulina parece ser central nesse distúrbio. O tratamento desses pacientes frequentemente exige, além de um fibrato, o uso de metformina, outro agente ou ambos (ver Capítulo 41). A gravidade da hipertrigliceridemia de qualquer etiologia é aumentada na presença de síndrome metabólica ou diabetes tipo 2.

Quilomicronemia primária

Indivíduos normais que permanecem em jejum por 10 horas não apresentam quilomícrons no soro. O caráter recessivo da deficiência de LPL ou de seu cofator, a apo C-II, costuma estar associado à presença de lipemia pronunciada (níveis de triglicerídeos de 2.000 a 3.000 mg/dL quando o paciente consome uma dieta norte-americana típica). Esses distúrbios podem

TABELA 35-2 Hiperlipoproteinemias primárias e seu tratamento

Distúrbio	Manifestações	Dieta + fármaco isolado[1]	Associação de fármacos
Quilomicronemia primária (deficiência familiar de lipoproteína lipase ou de cofator; outros)	Aumento de quilomícrons, VLDL	Tratamento nutricional (ácidos graxos ômega-3, fibrato ou niacina)	Fibrato mais niacina
Hipertrigliceridemia familiar Grave	Aumento de VLDL, quilomícrons	Ácidos graxos ômega-3, fibrato ou niacina	Fibrato mais niacina
Moderada	Aumento de VLDL; pode haver aumento de quilomícrons	Ácidos graxos ômega-3, fibrato ou niacina	Fibrato mais niacina
Hiperlipoproteinemia combinada familiar	Aumento predominante de VLDL	Ácidos graxos ômega-3, fibrato, niacina ou inibidor da redutase	Dois ou três dos agentes individuais
	Aumento predominante de LDL	Inibidor da redutase, ezetimiba ou niacina	Dois ou três dos agentes individuais
	Aumento de VLDL, LDL	Ácidos graxos ômega-3, inibidor da redutase ou niacina	Niacina ou fibrato mais inibidor da redutase[2]
Disbetalipoproteinemia familiar	Aumento dos remanescentes de VLDL, remanescentes de quilomícrons	Ácidos graxos ômega-3, fibrato inibidor da redutase ou niacina	Inibidor da redutase mais fibrato ou niacina
Hipercolesterolemia familiar			
Heterozigota	Aumento de LDL	Inibidor da redutase, resina, niacina ou ezetimiba	Dois ou três dos fármacos individuais
Homozigota	Aumento de LDL	Niacina, atorvastatina, rosuvastatina, ezetimiba, mipomerseno ou lomitapida	Combinações de alguns dos agentes individuais
Defeito familiar do ligante da apo B	Aumento de LDL	Inibidor da redutase, niacina ou ezetimiba	Dois ou três dos agentes individuais
Hiperlipoproteinemia Lp(a)	Aumento de Lp(a)	Niacina	

[1]Monoterapia com suplemento nutricional de ômega-3 de origem marinha deve ser avaliada antes do uso de associação de fármacos.

[2]Selecionar um inibidor da redutase farmacologicamente compatível (ver texto).

booksmedicos.org

TABELA 35-3 Causas secundárias de hiperlipoproteinemia

Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia
Diabetes melito	Hipotireoidismo
Consumo de álcool	Nefrose em estágio inicial
Nefrose grave	Lipemia em fase de resolução
Estrogênios	Distúrbios por complexos de imunoglobulina-lipoproteína
Uremia	Anorexia nervosa
Infecção por HIV	Colestase
Mixedema	Hipopituitarismo
Doença do depósito de glicogênio	Excesso de corticosteroides
Hipopituitarismo	
Acromegalia	
Distúrbios por complexos de imunoglobulina-lipoproteína	
Lipodistrofia	
Inibidores da protease	

não ser diagnosticados até que ocorra uma crise de pancreatite aguda. Os pacientes podem apresentar xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo e células espumosas repletas de lipídeos na medula óssea, no fígado e no baço. A lipemia é agravada pelos estrogênios, visto que esses hormônios estimulam a produção de VLDL, e a gravidez pode provocar elevações pronunciadas dos triglicerídeos, a despeito de um controle nutricional estrito. Embora esses pacientes apresentem quilomicronemia predominante, também podem ter elevações moderadas das VLDL, exibindo um padrão denominado lipemia mista (quilomicronemia e níveis elevados de VLDL em jejum). O diagnóstico de deficiência de LPL é estabelecido pela determinação da atividade lipolítica após injeção intravenosa de heparina. Pode-se estabelecer um diagnóstico presuntivo ao demonstrar uma redução pronunciada dos níveis de triglicerídeos dentro de poucos dias após redução da ingestão de gordura para menos de 15 g. A restrição acentuada da gordura nutricional total constitui a base do tratamento efetivo em longo prazo. A niacina, um fibrato, ou os ácidos graxos ômega-3 de origem marinha podem ser úteis na presença de níveis elevados de VLDL. Variantes genéticas em outros locais que participam da lipólise intravascular, incluindo LMF1, apo A-V, GPI-HDL BP1 e apo C-III, podem ter grandes efeitos nos níveis de triglicerídeos.

Hipertrigliceridemia familiar

A. Grave (geralmente lipemia mista)

A lipemia mista costuma resultar da remoção diminuída das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Os fatores que aumentam a produção de VLDL agravam a lipemia, visto que as VLDL e os quilomícrons constituem substratos que competem pela LPL. As lipemias mistas primárias provavelmente refletem uma variedade de determinantes genéticos. A maioria dos pacientes apresenta obesidade centrípeta com resistência à insulina. Outros fatores que aumentam a secreção das VLDL também agravam a lipemia. Verifica-se a presença variável de xantomas eruptivos, lipemia retiniana, dor epigástrica e pancreatite, dependendo da gravidade da lipemia. O tratamento é principalmente dietético, com restrição da gordura total, abstinência de álcool e estrogênios exógenos, redução do peso corporal, exercício e suplementação com ácidos graxos ômega-3 marinhos. A maioria dos pacientes também necessita de tratamento com fibrato. Se não houver resistência à insulina, a niacina pode ser útil.

B. Moderada

Os aumentos nos níveis de VLDL também podem refletir uma predisposição genética e são agravados por fatores que aumentam a taxa de secreção de VLDL pelo fígado, isto é, obesidade, álcool, diabetes e estrogênios. O tratamento consiste em considerar essas questões e usar fibratos e niacina, quando necessário. Os ácidos graxos ômega-3 de origem marinha constituem um adjuvante valioso.

Hiperlipoproteinemia combinada familiar (HCF)

Nesse distúrbio comum associado a uma incidência aumentada de doença coronariana, os indivíduos podem apresentar níveis elevados de VLDL, LDL ou ambas, podendo haver mudança do padrão com o passar do tempo. A HCF envolve um aumento cerca de duas vezes na secreção de VLDL e parece ser transmitida como caráter dominante. Os triglicerídeos podem ser aumentados pelos fatores citados anteriormente. Em geral, as elevações dos níveis de colesterol e de triglicerídeos são moderadas, e não há xantomas. A dieta como única medida não normaliza os níveis de lipídeos. O uso de um inibidor da redutase, isoladamente ou em associação com niacina ou fenofibrato, costuma ser necessário para o tratamento desses pacientes. Quando o fenofibrato é associado a um inibidor da redutase, recomenda-se o uso de pravastatina ou rosuvastatina, visto que esses fármacos não são metabolizados pela CYP3A4. Os ácidos graxos ômega-3 de origem marinha podem ser úteis.

Disbetalipoproteinemia familiar

Nesse distúrbio, ocorre acúmulo de remanescentes de quilomícrons e VLDL, e os níveis de LDL estão diminuídos. Como os remanescentes são ricos em ésteres de colesterol, o nível de colesterol pode estar tão elevado quanto o dos triglicerídeos. O diagnóstico é confirmado pela ausência dos alelos ε3 e ε4 da apo E, o genótipo ε2/ε2. Outras isoformas da apo E que carecem de propriedades de ligante aos receptores também podem estar associadas a esse distúrbio. Com frequência, há desenvolvimento de xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos, ou xantomas planares característicos dos sulcos palmares. Os pacientes tendem a ser obesos e alguns apresentam comprometimento da tolerância à glicose. Esses fatores, bem como o hipotireoidismo, podem agravar a lipemia. Verifica-se a ocorrência de aterosclerose coronariana e periférica com frequência aumentada. A perda de peso, com consumo diminuído de gordura, colesterol e álcool, pode ser suficiente; todavia, costuma ser necessária a administração de um fibrato ou niacina para controlar o distúrbio. Esses agentes podem ser administrados juntos nos casos mais resistentes. Os inibidores da redutase também são efetivos, visto que aumentam os receptores de LDL hepáticos e participam na remoção de remanescentes.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMÁRIAS

Hipercolesterolemia familiar (HF)

A HF é transmitida como caráter autossômico dominante. Apesar da tendência de os níveis de LDL aumentar durante a infância, o diagnóstico frequentemente pode ser estabelecido

booksmedicos.org

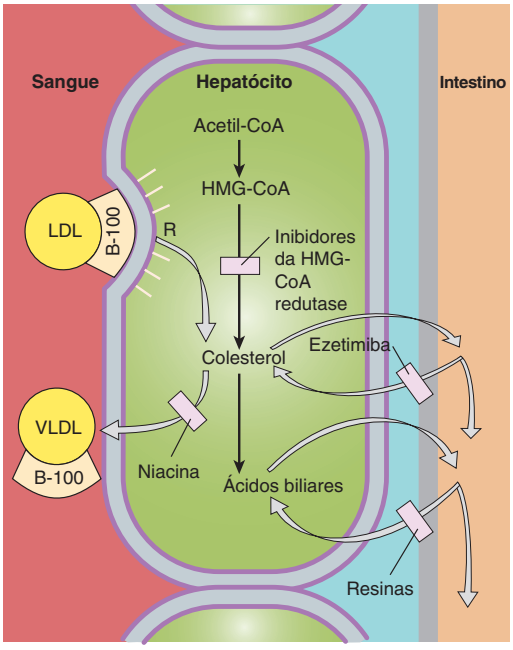


FIGURA 35-2 Sítios de ação dos inibidores da HMG-CoA redutase, da niacina, da ezetimiba e das resinas utilizados no tratamento das hiperlipidemias. Os receptores de LDL são aumentados pelo tratamento com resinas e inibidores da HMG-CoA redutase. VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; R, receptor de LDL.

com base no achado de níveis elevados de colesterol no sangue do cordão umbilical. Na maioria dos heterozigotos, os níveis de colesterol variam de 260 a 500 mg/dL. Em geral, os triglicerídeos estão normais. Com frequência, ocorrem xantomas tendíneos. Pode-se observar o aparecimento de arco corneano e xantelasma na terceira década de vida. A doença coronariana tende a ocorrer prematuramente. Na hipercolesterolemia familiar homozigota, que pode levar ao desenvolvimento de doença coronariana na infância, os níveis de colesterol costumam ultrapassar 1.000 mg/dL, e verifica-se a ocorrência precoce de xantomas tuberosos e tendíneos. Esses pacientes também podem desenvolver xantomas elevados semelhantes a placas na valva aórtica, nos espaços interdigitais, nas nádegas e nos membros.

Ocorrem defeitos dos receptores de LDL subjacentes à hipercolesterolemia familiar. Alguns indivíduos apresentam heterozigosidade combinada para alelos, produzindo receptores não funcionais e cineticamente anormais. Nos pacientes heterozigotos, os níveis de LDL podem ser normalizados com esquemas de inibidores da redutase ou associação de fármacos (Figura 35-2). Os homozigotos e os indivíduos com heterozigosidade combinada cujos receptores ainda conservem uma função mínima podem responder parcialmente à niacina, à ezetimiba ou a inibidores da redutase. As terapias emergentes para esses pacientes incluem o mipomerseno, que utiliza uma estratégia antissentido direcionada para a apo B-100 e a lomitapida, uma pequena molécula inibidora da proteína de transferência de triglicerídeos microssômica (PTM). A aférese das LDL é efetiva nos pacientes refratários à medicação.

Defeito familiar do ligante da apolipoproteína B-100

Os defeitos no domínio da apo B-100 que se liga ao receptor de LDL comprometem a endocitose das LDL, resultando em hipercolesterolemia de gravidade moderada. Podem ocorrer xantomas tendíneos. A resposta a inibidores da redutase mostra-se variável. A suprarregulação dos receptores de LDL no fígado aumenta a endocitose dos precursores de LDL, mas não a captação de partículas de LDL com deficiência de ligantes. Com frequência, a niacina tem efeitos benéficos ao reduzir a produção de VLDL.

Hiperlipoproteinemia combinada familiar (HCF)

Conforme descrito anteriormente, alguns indivíduos com HCF exibem apenas uma elevação dos níveis de LDL. O nível sérico de colesterol é frequentemente inferior a 350 mg/dL. Indica-se o tratamento dietético e farmacológico, em geral com um inibidor da redutase. Pode ser necessário acrescentar niacina ou ezetimiba para normalizar os níveis de LDL.

Hiperlipoproteinemia Lp(a)

Esse distúrbio familiar, que está associado a um aumento da aterogênese e formação de trombos arteriais, é determinado principalmente por alelos que impõem uma produção aumentada do componente proteico (a). A Lp(a) pode estar secundariamente elevada em pacientes com necrose grave ou outros estados inflamatórios. A niacina diminui os níveis de Lp(a) em muitos pacientes. A redução dos níveis de LDL-C abaixo de 100 mg/dL diminui o risco atribuível à Lp(a), assim como a administração de ácido acetilsalicílico em dose baixa.

Doença do depósito de ésteres de colesterol

Os indivíduos que carecem de atividade da lipase ácida lisossômica (LAL) acumulam ésteres de colesterol no fígado e em alguns outros tipos de células, levando à hepatomegalia, com fibrose subsequente, níveis elevados de LDL-C, baixos níveis de HDL-C e, com frequência, hipertrigliceridemia modesta. Raramente, ocorre uma forma totalmente ablativa, a síndrome de Wolman, na lactância. Uma terapia com enzima de reposição recombinante, a sebelipase alfa, está em fase de ensaio clínico.

Outros distúrbios

A deficiência de colesterol 7α-hidroxilase pode aumentar os níveis de LDL no estado heterozigoto. Os indivíduos homozigotos também podem apresentar níveis elevados de triglicerídeos, resistência aos inibidores da redutase e risco aumentado de cálculos biliares e doença coronariana. A hipercolesterolemia autossômica recessiva é causada por mutações em uma proteína que normalmente participa no processo de endocitose das LDL. A chaperona de receptores, a PCSK9, em geral conduz o receptor ao lisossomo para degradação. As mutações com ganho de função na PCSK9 estão associadas a níveis elevados de LDL-C. Os meio-transportadores ABCG5 e ABCG8 atuam em conjunto nos enterócitos e hepatócitos para a exportação de fitoesteróis no lúmen intestinal e na bile, respectivamente. As mutações ablativas homozigotas ou heterozigotas combinadas em um dos transportadores resultam em níveis elevados de LDL enriquecidas em fitoesteróis, xantomas tendíneos e tuberosos e aterosclerose acelerada. A niacina, a ezetimiba, as resinas de ligação de ácidos biliares e os inibidores da redutase podem ser úteis de maneira variável nesses distúrbios.

Deficiência de HDL

Certos distúrbios genéticos raros, incluindo a doença de Tangier e a deficiência de LCAT (lecitina:colesterol aciltransferase), estão associados a níveis extremamente baixos de HDL. A

booksmedicos.org

hipoalfalipoproteinemia familiar é um distúrbio mais comum, com níveis de HDL-colesterol geralmente inferiores a 35 mg/dL nos homens e 45 mg/dL nas mulheres. Esses pacientes tendem a apresentar aterosclerose prematura, e os baixos níveis de HDL podem constituir o único fator de risco identificado. O tratamento deve incluir uma atenção especial para evitar ou tratar outros fatores de risco. A niacina aumenta os níveis de HDL em muitos pacientes. Os inibidores da redutase e os derivados do ácido fíbrico exercem efeitos menos acentuados. Indica-se uma redução agressiva das LDL.

Na presença de hipertrigliceridemia, o nível de HDL-colesterol está baixo, devido à troca de ésteres de colesterol das HDL em lipoproteínas ricas em triglicerídeos. O tratamento da hipertrigliceridemia pode aumentar ou normalizar os níveis de HDL.

HIPERLIPOPROTEINEMIA SECUNDÁRIA

Antes que se possa estabelecer o diagnóstico de distúrbios primários, é preciso considerar as causas secundárias do fenótipo. As condições mais comuns estão resumidas na Tabela 35-3. Em geral, a anormalidade das lipoproteínas regride quando o distúrbio subjacente pode ser tratado com sucesso.

■ TRATAMENTO DIETÉTICO DA HIPERLIPOPROTEINEMIA

As medidas dietéticas são as primeiras a serem instituídas – a não ser que o paciente tenha doença coronariana ou vascular periférica evidente – e possa obviar a falta de fármacos. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar ou hiperlipidemia combinada familiar sempre necessitam de terapia farmacológica. O colesterol e as gorduras saturadas e trans constituem os principais fatores que aumentam os níveis de LDL, ao passo que a gordura total, o consumo de álcool e as calorias em excesso aumentam os triglicerídeos.

A sacarose e, em particular, a frutose aumentam as VLDL. O álcool pode causar hipertrigliceridemia significativa ao aumentar a secreção hepática de VLDL. A síntese e a secreção de VLDL são aumentadas pelo excesso de calorias. Durante a perda de peso, os níveis de LDL e VLDL podem diminuir muito, ficando abaixo daqueles que podem ser mantidos durante o equilíbrio calórico neutro. A conclusão de que a dieta é suficiente para o tratamento só é possível após a estabilização do peso corporal durante pelo menos um mês.

As recomendações gerais consistem em limitar as calorias totais provenientes das gorduras a 20 a 25% do consumo diário, as gorduras saturadas a menos de 7%, e o colesterol a menos de 200 mg/dia. Com esse esquema, são obtidas reduções dos níveis séricos de colesterol na faixa de 10 a 20%. Recomenda-se o uso de carboidratos complexos e fibras, com predomínio das gorduras cis-monoinsaturadas. A redução do peso corporal, a restrição calórica e a abstinência de álcool são particularmente importantes em pacientes com níveis elevados de VLDL e IDL.

O efeito das gorduras dietéticas na trigliceridemia depende do processamento das ligações duplas dos ácidos graxos. Os ácidos graxos encontrados nos óleos de peixe, mas não aqueles de fontes vegetais, ativam o receptor do proliferador dos peroxissomos alfa (PPAR-α) e podem induzir uma redução acentuada dos triglicerídeos em alguns pacientes. Além disso, possuem atividades anti-inflamatórias e antiarrítmicas. Os ácidos graxos ômega-3 estão disponíveis como produtos de venda livre, como triglicerídeos de origem marinha ou como medicamento exigindo prescrição médica, que contém etil ésteres de ácidos graxos ômega-3. A dose recomendada do medicamento é de 4 g/dia. É necessário determinar o conteúdo de ácido docosa-hexaenoico e de ácido eicosapentaenoico nas preparações de venda livre. Quantidades apropriadas devem ser ingeridas para o fornecimento de até 3 a 4 g desses ácidos graxos por dia. É importante selecionar preparações sem mercúrio ou outros contaminantes. Os ácidos graxos ômega 6 presentes nos óleos vegetais podem causar aumento dos triglicerídeos.

Os pacientes com quilomicronemia primária e alguns indivíduos com lipemia mista precisam consumir uma dieta com rigorosa restrição de gordura total (10 a 20 g/dia, dos quais 5 g devem consistir de óleos vegetais ricos em ácidos graxos essenciais), e devem-se administrar vitaminas lipossolúveis.

A homocisteína que desencadeia alterações pró-aterogênicas no endotélio pode ser reduzida em muitos pacientes pela restrição da ingestão total de proteínas para a quantidade necessária para a reposição de aminoácidos. A suplementação com ácido fólico mais outras vitaminas B e a administração de betaína, um doador de metila, estão indicadas na homocisteinemia grave. O consumo de carne vermelha deve ser reduzido ao máximo para diminuir a produção pelo bioma intestinal do óxido de tetrametilamina, um composto que lesiona as artérias.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA DOS FÁRMACOS USADOS NA HIPERLIPIDEMIA

A decisão quanto ao uso de terapia farmacológica para a hiperlipidemia baseia-se no defeito metabólico específico e no seu potencial de causar aterosclerose ou pancreatite. A Tabela 35-2 fornece esquemas sugeridos para os principais distúrbios das lipoproteínas. A dieta deve ser mantida para a obtenção de todo o potencial do esquema farmacológico. Esses fármacos devem ser evitados em mulheres grávidas e durante o aleitamento, bem como naquelas passíveis de engravidar. Todos os fármacos que alteram as concentrações plasmáticas de lipoproteínas podem exigir um ajuste das doses dos anticoagulantes varfarina e indandiona. As crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigota podem ser tratadas com uma resina ou um inibidor da redutase, em geral depois dos 7 ou 8 anos, quando a mielinização do sistema nervoso central (SNC) está praticamente concluída. A decisão de tratar uma criança deve basear-se nos níveis de LDL, em outros fatores de risco, na história familiar e na idade da criança. Os fármacos raramente estão indicados antes dos 16 anos na ausência de múltiplos fatores de risco ou dislipidemias genéticas compostas.

INIBIDORES COMPETITIVOS DA HMG-CoA REDUTASE (INIBIDORES DA REDUTASE; "ESTATINAS")

Esses compostos são análogos estruturais da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A, Figura 35-3). A **lovastatina**, a **atorvastatina**, a **fluvastatina**, a **pravastatina**, a **sinvas-**

booksmedicos.org

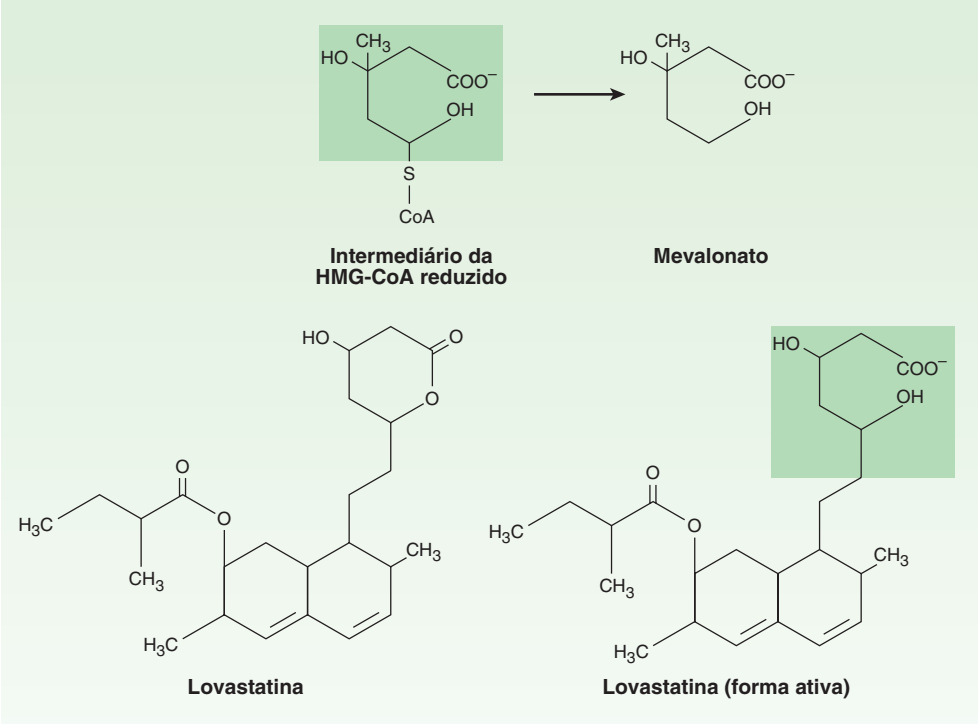


FIGURA 35-3 Inibição da HMG-CoA redutase. **Parte superior:** intermediário da HMG-CoA, que é o precursor imediato do mevalonato, um composto essencial na síntese de colesterol. **Parte inferior:** estrutura da lovastatina e sua forma ativa, mostrando semelhança com o intermediário da HMG-CoA normal (áreas sombreadas).

tatina, a **rosuvastatina** e a **pitavastatina** pertencem a essa classe. Esses fármacos são mais efetivos na redução dos níveis de LDL. Outros efeitos observados incluem diminuição do estresse oxidativo e da inflamação vascular, com aumento da estabilidade das lesões ateroscleróticas. Tornou-se padrão iniciar a terapia com a redutase de imediato após a ocorrência de síndromes coronarianas agudas, independentemente dos níveis de lipídeos.

Química e farmacocinética

A lovastatina e a sinvastatina são profármacos da lactona inativos, que são hidrolisados no trato gastrintestinal aos derivados β-hidroxila ativos, ao passo que a pravastatina possui um anel de lactona aberto e ativo. A atorvastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina são congêneres que contêm flúor e são ativas quando administradas. A absorção das doses ingeridas dos inibidores da redutase varia de 40 a 75%, à exceção da fluvastatina, cuja absorção é quase completa. Todos esses fármacos sofrem elevada extração de primeira passagem pelo fígado. A maior parte da dose absorvida é excretada na bile; 5 a 20% são excretados na urina. A meia-vida plasmática desses fármacos varia de 1 a 3 horas, à exceção da atorvastatina (14 horas), da pitavastatina (12 horas) e da rosuvastatina (19 horas).

Mecanismo de ação

A HMG-CoA redutase medeia a primeira etapa comprometida da biossíntese de esteróis. As formas ativas dos inibidores da redutase consistem em análogos estruturais do intermediário da HMG-CoA (Figura 35-3), que é formado pela HMG-CoA redutase na síntese de mevalonato. Esses análogos causam inibição parcial da enzima e, portanto, podem comprometer a síntese de isoprenoides, como a ubiquinona e o dolicol, bem como a prenilação das proteínas. Não se sabe se esse processo tem algum significado biológico. Todavia, os inibidores da redutase induzem um aumento dos receptores de LDL de alta afinidade. Esse efeito aumenta tanto o catabolismo fracional das LDL como a extração hepática dos precursores das LDL (remanescentes de VLDL) do sangue, reduzindo assim os níveis de LDL (Figura 35-2). Devido à acentuada excreção hepática de primeira passagem, o efeito principal é observado no fígado. A atividade preferencial de alguns congêneres no fígado parece ser atribuível a diferenças de captação específicas dos tecidos. Ocorre também uma redução modesta dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e pequena elevação das HDL.

Estudos clínicos envolvendo muitas das estatinas demonstraram uma redução significativa de novos eventos coronarianos e acidente vascular encefálico (AVE) aterotrombótico. Outros mecanismos, além da redução dos níveis de lipoproteína, parecem estar envolvidos. A disponibilidade de grupos isoprenil da via da HMG-CoA para a prenilação de proteínas é reduzida pelas estatinas, com consequente redução da prenilação das proteínas Rho e Rab. A proteína Rho prenilada ativa a Rho cinase, que medeia diversos mecanismos na biologia vascular. A observação de que a redução de novos eventos coronarianos ocorre com mais rapidez do que as alterações na morfologia das placas arteriais sugere que esses efeitos pleiotrópicos podem ser importantes. De forma semelhante, a prenilação diminuída da proteína Rab reduz o acúmulo de proteína Aβ nos neurônios, possivelmente reduzindo as manifestações da doença de Alzheimer. As estatinas parecem aumentar o efluxo de colesterol dos macrófagos, reduzindo potencialmente o seu acúmulo na parede arterial.

booksmedicos.org

Usos terapêuticos e dosagem

Os inibidores da redutase mostram-se úteis isoladamente ou com resina, niacina ou ezetimiba na redução dos níveis de LDL. Esses agentes não devem ser administrados a mulheres com hiperlipidemia que estejam grávidas, em fase de lactação ou sejam passíveis de engravidar. O uso em crianças restringe-se aos casos selecionados de pacientes com hipercolesterolemia familiar ou hiperlipidemia combinada familiar.

Como a síntese de colesterol ocorre predominantemente à noite, os inibidores da redutase – à exceção da atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina – devem ser administrados à noite. Em geral, a absorção (à exceção da pravastatina e pitavastatina) aumenta com a ingestão de alimentos. As doses diárias de lovastatina variam de 10 a 80 mg. A pravastatina é quase tão potente quanto a lovastatina em uma base de massa, com uma dose diária máxima recomendada de 80 mg. A sinvastatina é duas vezes mais potente, sendo administrada em doses de 5 a 80 mg ao dia. Devido ao risco aumentado de miopatia com a dose de 80 mg/dia, a FDA publicou uma rotulagem para a dosagem escalonada da sinvastatina e da associação sinvastatina/ezetimiba, em 2011. A pitavastatina é administrada em doses de 1 a 4 mg ao dia. A fluvastatina parece ter cerca da metade da potência da lovastatina em uma base de massa, sendo administrada em doses de 10 a 80 mg ao dia. A atorvastatina é administrada em doses de 10 a 80 mg/dia, e a rosuvastatina é um agente muito eficaz no tratamento da hipercolesterolemia grave, em doses de 5 a 40 mg/dia. As curvas de dose-resposta da pravastatina e, em particular, da fluvastatina tendem a nivelar-se na parte superior da faixa posológica em pacientes com hipercolesterolemia moderada a grave. As curvas de outras estatinas são um pouco mais lineares.

Toxicidade

Em alguns pacientes, ocorrem elevações na atividade da aminotransferase sérica (até três vezes o normal). Esse aumento costuma ser intermitente e, em geral, não está associado a outras evidências de hepatotoxicidade. A terapia pode ser mantida nesses pacientes na ausência de sintomas se os níveis de aminotransferase forem monitorados e estáveis. Em alguns pacientes, que podem apresentar doença hepática subjacente ou história de abuso de álcool, os níveis podem ultrapassar três vezes os valores de referência. Esse achado está associado a uma hepatotoxicidade mais grave. Esses pacientes podem apresentar mal-estar, anorexia e reduções abruptas dos níveis de LDL. A medicação deve ser imediatamente suspensa nesses pacientes, bem como nos pacientes assintomáticos cuja atividade de aminotransferase permanece persistentemente elevada acima de três vezes o limite superior da normalidade. Esses fármacos devem ser usados com cautela e em dose reduzida em pacientes com doença hepática parenquimatosa, asiáticos e idosos. A presença de doença hepática grave pode impedir o seu uso. Em geral, a atividade da aminotransferase deve ser medida em condições basais em 1 a 2 meses e, em seguida, a cada 6 a 12 meses (quando estável). A monitoração das enzimas hepáticas deve ser mais frequente se o paciente estiver em uso de outros fármacos que apresentam interações potenciais com as estatinas. O consumo excessivo de álcool tende a agravar os efeitos hepatotóxicos das estatinas. Os níveis plasmáticos de glicose em jejum tendem a aumentar em 5 a 7 mg/dL com o tratamento com estatinas. Estudos de longo prazo mostraram um aumento pequeno, porém significativo, na incidência de diabetes tipo 2 em pacientes tratados com estatinas, cuja maioria apresentava achados de pré-diabetes antes do início do tratamento.

São observados aumentos discretos da atividade da creatina-cinase (CK) no plasma de alguns pacientes em uso de inibidores da redutase, com frequência em associação a uma atividade física intensa. Raramente, os pacientes podem exibir elevações pronunciadas na atividade da CK, com frequência acompanhadas de desconforto generalizado ou fraqueza nos músculos esqueléticos. Se o fármaco não for interrompido, pode ocorrer mioglobinúria, levando à lesão renal. Pode ocorrer miopatia com a monoterapia, porém verifica-se uma incidência aumentada em pacientes também em uso de outros fármacos. A variação genética no transportador de ânions (OATP1B1) está associada à miopatia e à rabdomiólise graves induzidas pelas estatinas. Atualmente, podem ser avaliadas variantes no gene (*SLCO1B1*) que codifica essa proteína (ver Capítulo 5).

O catabolismo da lovastatina, da sinvastatina e da atorvastatina ocorre principalmente pela CYP3A4, ao passo que o da fluvastatina e da rosuvastatina, e em menor grau da pitavastatina, é mediado pela CYP2C9. A pravastatina é catabolizada por outras vias, incluindo sulfatação. Os inibidores da redutase dependentes de 3A4 tendem a acumular-se no plasma na presença de fármacos que inibem o citocromo 3A4 ou que competem com ele. Esses fármacos incluem antibióticos macrolídeos, ciclosporina, cetoconazol e seus congêneres, alguns inibidores da protease do HIV, tacrolimo, nefazodona, fibratos, paroxetina, venlafaxina e outros (ver os Capítulo 4 e 66). O uso concomitante de inibidores da redutase com amiodarona e verapamil também resulta em risco aumentado de miopatia.

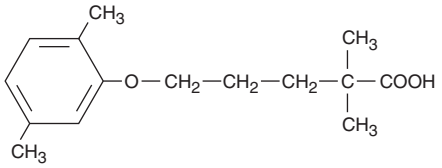
Em contrapartida, certos fármacos, como a fenitoína, a griseofulvina, os barbitúricos, a rifampicina e as tiazolidinedionas, aumentam a expressão da CYP3A4 e podem reduzir as concentrações plasmáticas dos inibidores da redutase dependentes de 3A4. Os inibidores da CYP2C9, como o cetoconazol e seus congêneres, o metronidazol, a sulfimpirazona, a amiodarona e a cimetidina, podem aumentar os níveis plasmáticos de fluvastatina e de rosuvastatina. A pravastatina e a rosuvastatina parecem ser as estatinas de escolha para uso com verapamil, o grupo de agentes antifúngicos como o cetoconazol, macrolídeos e ciclosporina. As doses devem ser mantidas baixas, e o paciente deve ser avaliado com frequência. Os níveis plasmáticos de lovastatina, sinvastatina e atorvastatina podem estar elevados em pacientes que ingerem mais de 1 L de suco de pomelo (*grapefruit* ou toranja) por dia. Todas as estatinas sofrem glicosilação, criando assim uma interação com a genfibrozila.

Deve-se medir a atividade da CK em pacientes em uso de combinações de fármacos com interação potencial. Em todos os pacientes, os níveis de CK devem ser mantidos em condições basais. Se houver dor, hipersensibilidade ou fraqueza musculares, deve-se determinar a CK imediatamente, e o fármaco deve ser interrompido se for constatada uma elevação significativa da atividade enzimática acima dos valores basais. Em geral, a miopatia regride prontamente com a interrupção da terapia. Se a associação não estiver bem definida, o paciente pode receber de novo o fármaco sob estreita vigilância. Pode ocorrer miopatia na ausência de elevação da CK. Raramente, foram relatadas síndromes de hipersensibilidade, incluindo um distúrbio semelhante ao lúpus e neuropatia periférica.

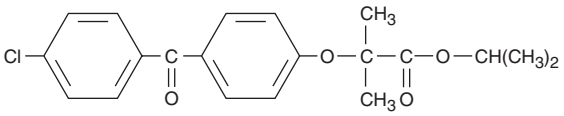
booksmedicos.org

Os inibidores da redutase podem ser temporariamente interrompidos em caso de doença grave, traumatismo ou cirurgia de grande porte para reduzir ao máximo o potencial de hepatotoxicidade e toxicidade muscular.

O uso de **levedura vermelha de arroz**, um produto de fermentação que contém atividade de estatina, não é recomendado, visto que o conteúdo de estatina é muito variável, e algumas preparações contêm uma nefrotoxina, a citrinina. A segurança em longo prazo desses preparados, que frequentemente contêm um grande número de compostos orgânicos pouco estudados, ainda não foi estabelecida.



Genfibrozila



Fenofibrato

DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO (FIBRATOS)

A **genfibrozila** e o **fenofibrato** diminuem os níveis de VLDL e, em alguns pacientes, de LDL também. Outro fibrato, o **bezafibrato**, ainda não está disponível nos Estados Unidos.

Química e farmacocinética

A genfibrozila é absorvida de modo quantitativo pelo intestino e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Sofre circulação êntero-hepática e atravessa a placenta com facilidade. A meia-vida plasmática é de 1,5 hora. Ocorre eliminação de 70% pelos rins, a maior parte em sua forma inalterada. O fígado modifica parte do fármaco a derivados hidroximetila, carboxila ou quinol. O fenofibrato é um éster isopropil totalmente hidrolisado no intestino. A sua meia-vida plasmática é de 20 horas. Ocorre excreção de 60% na urina, na forma de glicuronídeo, ao passo que cerca de 25% são excretados nas fezes.

Mecanismo de ação

Os fibratos atuam principalmente como ligantes do receptor de transcrição nuclear, o PPAR-α. Esses fármacos suprarregulam em nível de transcrição a LPL, a apo A-I e a apo A-II, ao mesmo tempo em que infrarregulam a apo C-III, um inibidor da lipólise. Um efeito importante consiste no aumento da oxidação dos ácidos graxos no fígado e nos músculos estriados (Figura 35-4). Os fibratos aumentam a lipólise dos triglicerídeos das lipoproteínas pela LPL. A lipólise intracelular no tecido adiposo encontra-se diminuída. Os níveis de VLDL diminuem, devido, em parte, à secreção diminuída pelo fígado. Na maioria dos pacientes, ocorrem reduções apenas moderadas das LDL. Em outros, particularmente os que apresentam hiperlipidemia combinada, os níveis de LDL costumam aumentar quando os triglicerídeos estão reduzidos. Os níveis de HDL-colesterol aumentam de forma moderada. Parte dessa elevação aparente representa uma consequência da redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, resultando em diminuição da troca de triglicerídeos em HLD, em lugar de ésteres de colesterol.

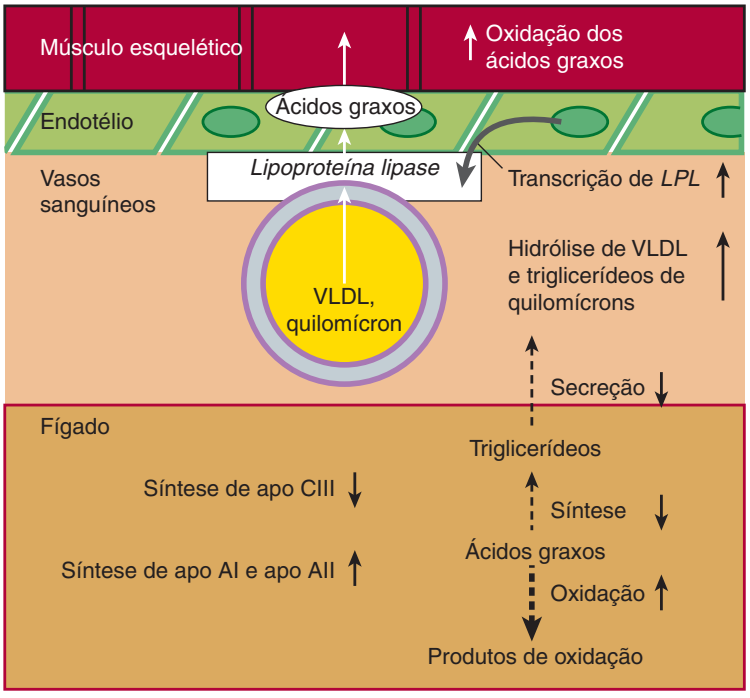


FIGURA 35-4 Efeitos hepáticos e periféricos dos fibratos. Esses efeitos são mediados pela ativação do receptor ativado pelo proliferador peroxissômico α, que modula a expressão de várias proteínas. LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa.

booksmedicos.org

Usos terapêuticos e dosagem

Os fibratos são fármacos úteis nas hipertrigliceridemias em que predominam as VLDL e na disbetalipoproteinemia. Além disso, podem ser benéficos no tratamento da hipertrigliceridemia que surge em decorrência do tratamento com inibidores das proteases virais. A dose habitual de genfibrozila é de 600 mg por via oral, 1 ou 2 vezes ao dia. A dose de fenofibrato é de 1 a 3 comprimidos de 48 mg (ou um único comprimido de 145 mg) ao dia. A absorção da genfibrozila melhora quando o fármaco é tomado com alimento.

Toxicidade

Os efeitos adversos raros dos fibratos consistem em exantemas, sintomas gastrintestinais, miopatia, arritmias, hipopotassemia e níveis sanguíneos elevados de aminotransferases ou fosfatase alcalina. Alguns pacientes apresentam reduções da contagem de leucócitos ou do hematócrito. Ambos os fármacos potencializam a ação dos anticoagulantes cumarínicos e da indanediona, devendo-se ajustar a dose desses agentes. Raras vezes, foi constatada a ocorrência de rabdomiólise. O risco de miopatia aumenta quando os fibratos são administrados com inibidores da redutase. O fenofibrato é o fibrato de escolha para uso em associação a uma estatina. Os fibratos devem ser evitados em pacientes com disfunção hepática ou renal. Parece haver um aumento moderado no risco de cálculos biliares de colesterol, refletindo um aumento no conteúdo de colesterol da bile. Por conseguinte, os fibratos devem ser usados com cautela em pacientes com doença do trato biliar ou naqueles que apresentam alto risco dessa condição, como mulheres, pacientes obesos e índios norte-americanos.

NIACINA (ACIDO NICOTÍNICO)

A niacina (mas não a niacinamida) diminui os níveis de triglicerídeos e LDL, bem como de Lp(a), na maioria dos pacientes. Com frequência, aumenta de forma significativa os níveis de HDL. Historicamente, a terapia de combinação com niacina incluída foi associada a uma regressão das lesões coronarianas ateroscleróticas em três ensaios clínicos de angiografia, bem como a um prolongamento da sobrevida em um ensaio clínico de grande porte no qual os pacientes só receberam niacina. Recentemente, em um ensaio clínico randomizado prospectivo, o HPS2-THRIVE, foram acrescentados 2 g de niacina de liberação prolongada a um inibidor do receptor de prostanoide (laropipranto) e a uma estatina. Não foi observada nenhuma redução significativa dos principais eventos vasculares no grupo tratado com niacina/laropipranto vs. no grupo que foi tratado apenas com estatina, porém houve aumento no risco de eventos adversos. O ensaio clínico não abordou adequadamente os indivíduos com níveis muito elevados com triglicerídios ou Lp(a) ou com níveis muito baixos de HDL. É provável que a niacina ofereça algum benefício terapêutico para esses pacientes, bem como para aqueles com intolerância às estatinas.

Química e farmacocinética

Em sua função como vitamina, a niacina (vitamina B_3) é convertida no organismo em amida, que é incorporada ao niacinamida adenina dinucleotídeo (NAD), o qual, por sua vez, desempenha um papel essencial no metabolismo energético. Em doses farmacológicas, a niacina exerce efeitos importantes sobre o metabolismo dos lipídeos, que não estão bem elucidados. É excretada na urina em sua forma inalterada, bem como na forma de vários metabólitos. Um deles, a *N*-metil nicotinamida, cria uma retirada dos grupos metila, o que pode, algumas vezes, resultar em macrocitose eritrocitária, semelhante à deficiência de folato ou de vitamina B_{12}.

Mecanismo de ação

A niacina inibe a secreção de VLDL, o que, por sua vez, diminui a produção de LDL (Figura 35-2). A depuração aumentada das VLDL pela LPL contribui para a redução dos triglicerídeos. A excreção de esteróis neutros nas fezes aumenta muito quando o colesterol é mobilizado dos reservatórios teciduais, e um novo estado de equilíbrio dinâmico é alcançado. O catabolismo das HDL diminui. Os níveis de fibrinogênio estão reduzidos, e os níveis do ativador do plasminogênio tecidual parecem aumentar. A niacina inibe a lipase intracelular do tecido adiposo por meio de sinalização mediada por receptores, possivelmente reduzindo a produção de VLDL ao diminuir o fluxo de ácidos graxos livres para o fígado. Entretanto, não foi estabelecida uma inibição sustentada da lipólise.

Usos terapêuticos e dosagem

Quando associada a uma resina ou a um inibidor da redutase, a niacina normaliza os níveis de LDL na maioria dos pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota e outras formas de hipercolesterolemia. Essas associações também estão indicadas para alguns casos de nefrose. Na lipemia mista grave que não responde por completo à dieta, a niacina frequentemente produz uma redução acentuada dos triglicerídeos, um efeito potencializado pelos ácidos graxos ômega-3 de origem marinha. A niacina mostra-se útil em pacientes com hiperlipidemia combinada, bem como naqueles com disbetalipoproteinemia. Trata-se claramente do agente mais efetivo para aumentar os níveis de HLD e o único agente disponível capaz de reduzir a Lp(a).

Para o tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigota, a maioria dos pacientes necessita de 2 a 6 g de niacina ao dia, e não se deve ultrapassar essa dose. Para outros tipos de hipercolesterolemia e para a hipertrigliceridemia, com frequência a administração diária de 1,5 a 3,5 g é suficiente. A niacina cristalina deve ser administrada em doses fracionadas nas refeições, começando com 100 mg, duas ou três vezes ao dia, e aumentando de modo gradual.

Toxicidade

A maioria dos indivíduos apresenta vasodilatação cutânea inócua e sensação de calor após cada dose, quando se inicia a niacina, ou quando se aumenta a dose. A administração de 81 a 325 mg de ácido acetilsalicílico meia-hora antes atenua esse efeito mediado pelas prostaglandinas. O naproxeno, em uma dose de 220 mg uma vez ao dia, também diminui o rubor. Em geral, ocorre taquifilaxia ao rubor dentro de poucos dias, com doses acima de 1,5 a 3 g ao dia. Os pacientes devem ser alertados quanto ao aparecimento de rubor e devem compreender que se trata de um efeito colateral inócuo. Foi relatada a ocorrência de prurido, exantemas, ressecamento da pele ou das mucosas e acantose *nigricans*. Esta última também exige a interrupção da niacina, em virtude de sua associação à resistência à insulina. Alguns pacientes apresentam náuseas e desconforto abdominal. Muitos conseguem continuar o fármaco em doses

booksmedicos.org

reduzidas, com o uso de inibidores da secreção de ácido gástrico ou de antiácido que não contenha alumínio. Deve-se evitar o uso de niacina em pacientes com doença péptica significativa.

Podem ocorrer elevações reversíveis de até duas vezes o normal nos níveis de aminotransferases, que geralmente não estão associadas a hepatotoxicidade. Todavia, deve-se monitorar a função hepática em condições basais e a intervalos apropriados. Raramente, pode ocorrer hepatotoxicidade verdadeira, e, nessa situação, o fármaco deve ser interrompido. Foi relatada a associação entre disfunção hepática grave e o uso de preparações de venda livre de niacina de liberação retardada. Esse efeito não foi observado até o momento com uma preparação de liberação prolongada, administrada ao deitar, em doses de 2 g ou menos. A tolerância aos carboidratos pode estar moderadamente comprometida, em especial em pacientes obesos, porém esse distúrbio costuma ser reversível, exceto em alguns pacientes com diabetes latente. A niacina pode ser administrada a pacientes diabéticos em uso de insulina e a alguns que recebem agentes orais; todavia, pode aumentar a resistência à insulina. Esse problema frequentemente pode ser solucionado com o aumento da dose de insulina ou dos agentes orais. Ocorre hiperuricemia em alguns pacientes, precipitando, em certas ocasiões, o desenvolvimento de gota. Pode-se administrar alopurinol com niacina, se necessário. A macrocitose eritrocitária não constitui uma indicação para interromper o tratamento. Raramente, pode ocorrer deficiência significativa das plaquetas, o que é reversível com a interrupção do tratamento. Raras vezes, a niacina está associada a arritmias, em sua maioria atriais, e a edema macular. Os pacientes devem ser instruídos a relatar a ocorrência de turvação da visão a distância. A niacina pode potencializar a ação dos agentes anti-hipertensivos, exigindo um ajuste das doses. Foram relatados defeitos congênitos na prole de animais que receberam doses muito altas.

RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

O **colestipol**, a **colestiramina** e o **colesevelam** mostram-se úteis apenas em casos de elevações isoladas da LDL. Em pacientes que apresentam hipertrigliceridemia, os níveis de VLDL podem aumentar ainda mais durante o tratamento com resinas.

Química e farmacocinética

Os agentes de ligação de ácidos biliares consistem em grandes resinas poliméricas permutadoras de cátions, que são insolúveis em água. Ligam-se aos ácidos biliares no lúmen intestinal, impedindo a sua reabsorção. A própria resina não é absorvida.

Mecanismo de ação

Os ácidos biliares, os metabólitos do colesterol, normalmente são reabsorvidos de modo eficiente no jejuno e no íleo (Figura 35-2). Sua excreção aumenta até 10 vezes quando se administram resinas, resultando em redução aumentada de colesterol e ácidos biliares no fígado por 7α-hidroxilação, que costuma ser controlada pelos ácidos biliares por retroalimentação negativa. A ativação diminuída do receptor FXR pelos ácidos biliares pode resultar em elevação modesta dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, mas também pode melhorar o metabolismo da glicose em pacientes com diabetes. Este último efeito decorre da secreção aumentada do peptídeo semelhante ao glucagon 1, a incretina, pelo intestino, aumentando assim a secreção de insulina. O aumento da captação das LDL e IDL do plasma resulta da suprarregulação dos receptores de LDL, em especial no fígado. Por conseguinte, as resinas carecem de efeitos em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota que não apresentam receptores funcionais, ao mesmo tempo em que podem ser úteis para pacientes com alguma função residual dos receptores, bem como naqueles com estados heterozigotos combinados com deficiência de receptores.

Usos terapêuticos e dosagem

As resinas são usadas no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia primária, produzindo uma redução de cerca de 20% nos níveis de LDL e colesterol quando administradas em dose máxima. Se forem usadas no tratamento das elevações de LDL em indivíduos com hiperlipidemia combinada, podem causar aumento das VLDL, exigindo a adição de um segundo agente, como niacina. As resinas também são utilizadas em associação a outros fármacos para obter maior efeito hipercolesterolêmico (ver adiante). Podem ser úteis para aliviar o prurido em pacientes que apresentam colestase e acúmulo de sais biliares. Como as resinas ligam-se aos glicosídeos digitálicos, podem ser úteis na intoxicação digitálica.

O colestipol e a colestiramina estão disponíveis em preparações granuladas. Recomenda-se um aumento gradual na dose de grânulos de 4 ou 5 g/dia para 20 g/dia. Podem ser necessárias doses totais de 30 a 32 g/dia para a obtenção de um efeito máximo. A dose habitual para crianças é de 10 a 20 g/dia. As resinas granuladas são misturadas com suco ou com água, devendo-se esperar um minuto para sua hidratação. O colestipol também está disponível em comprimidos de 1 g, que devem ser deglutidos, com dose máxima de 16 g ao dia. O colesevelam está disponível em comprimidos de 625 mg e na forma de suspensão (envelopes de 1.875 mg ou 3.750 mg). A dose máxima é de seis comprimidos ou 3.750 mg como suspensão, diariamente. As resinas devem ser tomadas em duas ou três doses com as refeições.

Toxicidade

As queixas comuns consistem em constipação intestinal de distensão abdominal, que habitualmente são aliviadas com o aumento das fibras dietéticas. Deve-se evitar o uso de resinas em pacientes com diverticulite. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de pirose e diarreia. Em pacientes com doença intestinal preexistente ou com colestase, pode ocorrer esteatorreia. Raramente, verifica-se a ocorrência de má-absorção de vitamina K, resultando em hipoprotrombinemia. O tempo de protrombina deve ser medido com frequência em pacientes em uso de resinas e anticoagulante. Raras vezes, foi relatada a ocorrência de má-absorção de ácido fólico. A formação aumentada de cálculos biliares, em especial em indivíduos obesos, era um efeito colateral antecipado, mas que raramente tem ocorrido na prática.

As resinas podem comprometer a absorção de certos fármacos, incluindo os que possuem carga neutra ou catiônica, bem como ânions. Esses fármacos incluem glicosídeos digitálicos, tiazídicos, varfarina, tetraciclina, tiroxina, sais de ferro, pravastatina, fluvastatina, ezetimiba, ácido fólico, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico e ácido ascórbico, entre outros. Em geral, a medicação adicional (à exceção da niacina) deve ser administrada

booksmedicos.org

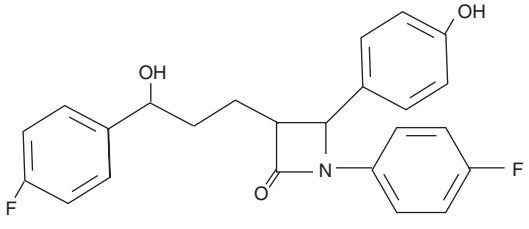
1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois da resina, de modo a assegurar uma absorção adequada. O colesevelam não se liga à digoxina, à varfarina ou aos inibidores da redutase.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO INTESTINAL DE ESTERÓIS

A **ezetimiba** inibe a absorção intestinal de fitoesteróis e do colesterol. Seu principal efeito clínico consiste em redução dos níveis de LDL. Em um estudo clínico, pacientes tratados com ezetimiba em associação a sinvastatina tiveram um aumento marginal, porém não estatisticamente significativo, da espessura da íntima média (EIM) da carótida, em comparação com aqueles que receberam apenas sinvastatina. A interpretação desse achado é difícil por vários motivos, incluindo o fato de que a EIM em condições basais era inesperadamente pequena, muito provável devido à terapia anterior de redução de lipídeos. Como a redução dos níveis de LDL por quase todas as modalidades tem sido associada a uma diminuição do risco de eventos coronarianos, é razoável supor que a redução dos níveis de LDL pela ezetimiba deverá ter um impacto semelhante.

Química e farmacocinética

A ezetimiba é absorvida com rapidez e conjugada no intestino a um glicuronídeo ativo, alcançando níveis sanguíneos máximos em 12 a 14 horas. Sofre circulação êntero-hepática e sua meia-vida é de 22 horas. Cerca de 80% do fármaco é excretado nas fezes. As concentrações plasmáticas de ezetimiba aumentam de modo significativo quando o fármaco é administrado com fibratos e diminuem quando é administrado com colestiramina. Outras resinas também podem diminuir sua absorção. Não há qualquer interação significativa com a varfarina ou a digoxina.



Ezetimiba

Mecanismo de ação

A ezetimiba inibe seletivamente a absorção intestinal de colesterol e de fitoesteróis. Uma proteína transportadora, a NPC1L1 constitui o alvo do fármaco. A ezetimiba é eficaz na ausência de colesterol dietético, visto que ela também inibe a reabsorção do colesterol excretado na bile.

Usos terapêuticos e dosagem

O efeito da ezetimiba na absorção do colesterol é constante em uma faixa posológica de 5 a 20 mg/dia. Por conseguinte, utiliza-se uma dose diária de 10 mg. Em pacientes com hipercolesterolemia primária, a redução média do LDL-colesterol com a administração isolada de ezetimiba é de cerca de 18%, com aumentos mínimos do HDL-colesterol. A ezetimiba também é efetiva em pacientes com fitosterolemia. O fármaco mostra-se sinérgico com inibidores da redutase, produzindo reduções de até 25% do LDL-colesterol além daquelas obtidas com o uso isolado de inibidores da redutase.

Toxicidade

A ezetimiba não parece ser um substrato das enzimas do citocromo P450. A experiência até o momento revela uma baixa incidência de comprometimento reversível da função hepática, com pequeno aumento na incidência quando o fármaco é administrado com um inibidor da redutase. Raras vezes, foi relatada a incidência de miosite.

NOVOS AGENTES PARA O TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA

INIBIÇÃO DA PROTEÍNA DE TRANSFERÊNCIA DE TRIGLICERÍDEOS MICROSSÔMICA

A proteína de transferência de triglicerídeos microssômica (MTP) desempenha uma função essencial na adição de triglicerídeos às VLDL nascentes no fígado, bem como aos quilomícrons no intestino. Sua inibição diminui a secreção de VLDL e, consequentemente, o acúmulo de LDL no plasma. Dispõe-se de um inibidor da MTP, a **lomitapida**; todavia, esse fármaco está atualmente limitado a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota. Provoca acúmulo de triglicerídeos no fígado de alguns indivíduos. Podem ocorrer elevações das transaminases. Os pacientes precisam manter uma dieta com baixo teor de gordura para evitar a esteatorreia, porém devem tomar medidas para reduzir ao máximo a deficiência de nutrientes lipossolúveis. A lomitapida é administrada por via oral em doses gradualmente crescentes em cápsulas de 5 a 60 mg, uma vez ao dia, 2 horas antes da refeição da noite. Está disponível apenas em um programa restrito (REMS).

INIBIÇÃO ANTISSENTIDO DA SÍNTESE DE APO B-100

O **mipomerseno** é um oligonucleotídeo antissentido da apo B-20-mer direcionado para a apo B-100, principalmente no fígado. É importante assinalar que o gene da apo B-100 também é transcrito na retina e nos cardiomiócitos. As injeções subcutâneas de mipomerseno reduzem os níveis de LDL e de Lp(a). Podem ocorrer reações discretas a moderadas no local de injeção e sintomas de tipo gripal. O fármaco está apenas disponível para uso na hipercolesterolemia familiar homozigota por meio de um programa restrito (REMS).

INIBIDORES DA CETP

Os inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) estão em fase de investigação ativa. O primeiro fármaco dessa classe, o **torcetrapibe**, despertou grande interesse por sua capacidade de aumentar acentuadamente os níveis de HDL e reduzir os níveis de LDL. Entretanto, foi retirado dos estudos clínicos devido a um aumento de eventos cardiovasculares e morte no grupo de tratamento. O **anacetrapide** e o **evacetrapibe** são análogos que atualmente estão em fase 3 nos ensaios clínicos.

booksmedicos.org

INIBIÇÃO DA PCSK9

O desenvolvimento de inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) resulta da observação de que a ocorrência de mutações com perda de função resulta em níveis muito baixos de LDL-C, sem morbidade aparente. Os agentes terapêuticos atuais incluem anticorpos (p. ex., evolocumabe, alirocumabe) e oligonucleotídeos antissentido. Foram obtidas reduções de LDL-C de até 70% após doses mais altas com um desses agentes, quando administradas por via parenteral, duas vezes por semana. Houve também uma redução substancial de triglicerídeos, apo B-100 e Lp(a). Não foi relatado nenhum efeito colateral grave nos ensaios clínicos em andamento. Pequenas moléculas com essa ação também estão sendo também desenvolvidas. Os estudos dessa estratégia devem ser conduzidos com cautela, devido à função estabelecida da PCSK9 na apoptose neuronal normal e desenvolvimento cerebral.

ATIVAÇÃO DA AMP CINASE

A proteína-cinase ativada por AMP atua como sensor do estado energético nas células. Quando há necessidade de quantidades aumentadas disponíveis de ATP, a AMP cinase aumenta a oxidação dos ácidos graxos e a sensibilidade à insulina e inibe a biossíntese de colesterol e triglicerídeos. Embora os ensaios clínicos conduzidos até o momento tenham sido direcionados para a redução dos níveis de LDL-C, a ativação da AMP cinase pode ser benéfica para o tratamento da síndrome metabólica e diabetes. Um agente combinando a ativação da AMP cinase e inibição da ATP citrato liase está em estudos clínicos.

TRATAMENTO COM ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A terapia com associação de fármacos mostra-se útil quando (1) os níveis de VLDL estão significativamente elevados durante o tratamento da hipercolesterolemia com resina; (2) os níveis de LDL e VLDL estão elevados a princípio; (3) os níveis de LDL ou VLDL não se normalizam com a administração de um único fármaco; ou (4) observa-se a coexistência de níveis elevados de Lp(a) ou de deficiência de HDL com outras hiperlipidemias. As doses mais baixas efetivas devem ser usadas na terapia com associação de fármacos, e o paciente deve ser monitorado mais rigorosamente à procura de efeitos tóxicos.

DERIVADOS DO ÁCIDO FÍBRICO E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Algumas vezes, essa associação mostra-se útil no tratamento de pacientes com hiperlipidemia combinada familiar que não toleram a niacina ou as estatinas. Todavia, pode aumentar o risco de colelitíase.

INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Essa associação sinérgica mostra-se útil no tratamento da hipercolesterolemia familiar, mas pode não controlar os níveis de VLDL em alguns pacientes com HCF. As estatinas devem ser administradas 1 hora antes ou pelo menos 2 horas depois da resina, a fim de assegurar sua absorção.

NIACINA E RESINAS DE LIGAÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Essa associação controla de forma efetiva os níveis de VLDL durante a terapia com resinas para o tratamento de HCF ou de outros distúrbios envolvendo níveis elevados de VLDL e LDL. Quando os níveis de VLDL e LDL estão inicialmente elevados, a niacina em doses baixas de apenas 1 a 3 g/dia pode ser suficiente em associação com uma resina. A associação niacina-resina mostra-se efetiva no tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigota.

Os fármacos podem ser tomados ao mesmo tempo, visto que a niacina não se liga às resinas.

NIACINA E INIBIDORES DA REDUTASE

Se a dose máxima tolerada de estatina não conseguir alcançar a meta do LDL colesterol em um paciente com hipercolesterolemia, a niacina pode ser útil. Essa combinação pode ter utilidade no tratamento da HCF.

INIBIDORES DA REDUTASE E EZETIMIBA

Essa associação mostra-se altamente sinérgica no tratamento da hipercolesterolemia primária e tem alguma aplicação no tratamento de pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota que apresentam alguma função dos receptores.

INIBIDORES DA REDUTASE E FENOFIBRATO

O fenofibrato parece ser complementar com a maioria das estatinas no tratamento da HCF e de outras condições envolvendo elevações tanto das LDL como das VLDL. A associação de fenofibrato com rosuvastatina parece ser bem tolerada. Algumas outras estatinas podem não interagir de modo favorável, devido aos efeitos no metabolismo do citocromo P450. De qualquer modo, indica-se uma vigilância cuidadosa para a hepatotoxicidade e a toxicidade muscular.

COMBINAÇÕES DE RESINAS, EZETIMIBA, NIACINA E INIBIDORES DA REDUTASE

Esses fármacos atuam de modo complementar, normalizando os níveis de colesterol em pacientes com distúrbios graves, envolvendo níveis elevados de LDL. Os efeitos são duradouros, e foi observada pouca toxicidade combinada. As doses efetivas de cada um dos fármacos podem ser mais baixas do que quando cada um deles é usado de forma isolada; por exemplo, apenas 1 a 2 g de niacina podem aumentar substancialmente os efeitos dos outros agentes.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados na dislipidemia

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ESTATINAS				
• Atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, pitavastatina	Inibem a HMG-CoA redutase	Reduzem a síntese de colesterol e suprarregulam os receptores de LDL nos hepatócitos • redução modesta dos triglicerídeos	Doença vascular aterosclerótica (prevenção primária e secundária) • síndromes coronarianas agudas	Oral • duração de ação de 12-24 h • *Toxicidade:* miopatia, disfunção hepática • *Interações:* metabolismo dependente de CYP (3A4, 2C9), interage com inibidores/competidores da CYP
• *Fluvastatina, pravastatina, lovastatina: semelhantes, porém um pouco menos efetivas*				
FIBRATOS				
• Fenofibrato, genfibrozila	Agonistas do PPAR-α	Diminuem a secreção das VLDL • aumentam a atividade da lipoproteína lipase • aumentam as HDL	Hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL	Oral • Duração de 3-24 h • *Toxicidade:* miopatia, disfunção hepática
SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES				
• Colestipol	Liga-se aos ácidos biliares no intestino • impede a absorção • aumenta o catabolismo do colesterol • suprarregula os receptores de LDL	Diminui os níveis de LDL	Níveis elevados de LDL, toxicidade digitálica, prurido	Oral • Tomado com as refeições • não absorvido • *Toxicidade:* constipação, distensão abdominal • interfere na absorção de alguns fármacos e vitaminas
• *Colestiramina, colesevelam: semelhantes ao colestipol*				
INIBIDOR DA ABSORÇÃO DE ESTERÓIS				
• Ezetimiba	Bloqueia o transportador de esterol NPC1L1 na borda em escova do intestino	Inibe a reabsorção do colesterol excretado na bile • diminui os níveis de LDL e fitoesteróis	Níveis elevados de LDL, fitosterolemia	Oral • Duração de 24 h • *Toxicidade:* baixa incidência de disfunção hepática, miosite
NIACINA				
	Diminui o catabolismo da apo A1 • reduz a secreção de VLDL do fígado	Aumenta os níveis de HDL • diminui os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)], LDL	Baixos níveis de HDL • níveis elevados de VLDL, Lp(a); níveis elevados de LDL em pacientes que não respondem ou que são intolerantes à niacina	Oral • grandes doses • *Toxicidade:* irritação gástrica, rubor, baixa incidência de hepatotoxicidade • pode reduzir a tolerância à glicose
• *Niacina de liberação prolongada: semelhante à niacina regular*				
• *Niacina de liberação retardada (não é igual ao produto de liberação prolongada): seu uso deve ser evitado*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Ácidos graxos ômega-3 marinhos
Atorvastatina
Colesevelam
Colestipol
Colestiramina
Ezetimiba
Fenofibrato
Fluvastatina
Genfibrozila
Lomitapida

NOME GENÉRICO
Lovastatina
Niacina, ácido nicotínico, vitamina B_3
Pitavastatina
Pravastatina
Rosuvastatina
Sinvastatina
COMPRIMIDOS DE ASSOCIAÇÃO
Ezetimiba/sinvastatina
Niacina/lovastatina de liberação prolongada
Niacina/sinvastatina de liberação prolongada

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Ballantyne CM et al: Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:1154.

Balwani M et al: Clinical effects and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. Hepatology 2013;58:950.

Boekholdt SM et al: Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: A meta-analysis. Circulation 2013;128:1504.

Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P: Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis 2010;210:353.

Brunzell JD et al: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the ADA and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51(15):1512.

Elam M, Lovato E, Ginsberg H: The role of fibrates in cardiovascular disease prevention, The ACCORD–lipid perspective. Curr Opin Lipidol 2011;22:55.

International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. Available at: http://www.athero.org/IASPositionPaper.asp.

LaRosa JC et al: Safety and effect of very low levels of low density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. Am J Cardiol 2013;111:1221.

Mampuya WM et al: Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. Am Heart J 2013;166:597.

Perry CM: Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13:265.

Ridker PM, Wilson PWF: A trial-based approach to statin guidelines. JAMA 2013; 310:1123.

Rosenson RS: ATP III guidelines for treatment of high blood cholesterol. Up to Date 2013.

Steinberg D, Grundy SM: The case for treating hypercholesterolemia at an earlier age: Moving toward consensus. J Am Coll Cardiol 2012;60:2640.

Swiger JK et al: Statins and cognition: A systematic review and meta-analysis of short and long term cognitive effects. Mayo Clin Proceed 2013;88:1213.

Taylor F et al: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004816.

Varbo A et al: Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:427.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta hiperlipidemia combinada. A estatina deve ser mantida. Seria benéfico administrar um fármaco capaz de reduzir a produção de VLDL (niacina ou fenofibrato). Embora a niacina seja o agente preferido para aumentar os níveis de HDL-C e reduzir a Lp(a), ela pode aumentar a resistência à insulina. Pode ser necessária a adição de metformina. Se a meta do LDL-C não for alcançada, a dose da estatina pode ser aumentada, ou pode-se adicionar ezetimiba. A CK deve ser monitorada. Os ácidos graxos ômega-3 de origem marinha irão ajudar a reduzir os triglicerídeos.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

36 Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores da doença, analgésicos não opioides e fármacos usados na gota

Nabeel H. Borazan, MD, e Daniel E. Furst, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 48 anos procura atendimento médico com queixas de rigidez bilateral matinal nos punhos e nos joelhos, além de dor nessas articulações com o exercício físico. Ao exame físico, observa-se uma discreta tumefação das articulações. O resto do exame é inespecífico. Os achados laboratoriais também são negativos, exceto pela presença de anemia discreta, elevação da velocidade de hemossedimentação e fator reumatoide positivo. Com o diagnóstico de artrite reumatoide, o paciente começa um esquema de naproxeno, em uma dose de 220 mg, duas vezes ao dia. Depois de uma semana, aumenta-se a dose para 440 mg duas vezes ao dia. Os sintomas diminuem com essa dose, porém o paciente queixa-se de pirose significativa, que não é controlada com antiácidos. O medicamento é então substituído por celecoxibe, em uma dose de 200 mg, duas vezes ao dia. Com esse esquema, ocorre resolução dos sintomas articulares e da pirose. Dois anos depois, o paciente retorna com aumento dos sintomas articulares. Nesse momento, as mãos, os punhos, os cotovelos, os pés e os joelhos estão acometidos e inchados, quentes e dolorosos à palpação. Que opções terapêuticas devem ser consideradas agora? Quais as possíveis complicações?

SIGLAS

AIJ	Artrite idiopática juvenil	**EA**	Espondilite anquilosante
AIJS	Artrite idiopática juvenil sistêmica	**FARMD**	Fármaco antirreumático modificador da doença
AINE	Anti-inflamatório não esteroide	**IL**	Interleucina
AIJP	Artrite idiopática juvenil poliarticular	**LES**	Lúpus eritematoso sistêmico
AP	Artrite psoriásica	**OA**	Osteoartrite
AR	Artrite reumatoide	**TNF**	Fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*)
COX	Cicloxigenase		

booksmedicos.org

A RESPOSTA IMUNE

Ocorre resposta imune quando células imunologicamente competentes são ativadas em reação a organismos estranhos ou a substâncias antigênicas liberadas durante a resposta inflamatória aguda ou crônica. O resultado da resposta imune pode ser deletério para o hospedeiro quando leva à inflamação crônica, sem regressão do processo lesivo subjacente (ver Capítulo 55). A inflamação crônica envolve a liberação de múltiplas citocinas e quimiocinas, juntamente com uma interação muito complexa de células imunoativas. As doenças autoimunes (p. ex., AR, vasculite, LES) e as condições inflamatórias (p. ex., gota) derivam, em todo seu espectro, de anormalidades nessa cascata.

A lesão celular associada à inflamação atua sobre as membranas celulares, liberando enzimas lisossômicas dos leucócitos; a seguir, ocorre a liberação de ácido araquidônico a partir de compostos precursores, e são sintetizados vários eicosanoides (ver Capítulo 18). A via da lipoxigenase do metabolismo do araquidonato produz leucotrienos, que exercem um poderoso efeito quimiotático nos eosinófilos, nos neutrófilos e nos macrófagos, e que também promovem broncoconstrição e alterações da permeabilidade vascular. Durante a inflamação, a estimulação das membranas dos neutrófilos produz radicais livres derivados do oxigênio e outras moléculas reativas, como peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. A interação dessas substâncias com o ácido araquidônico resulta na formação de substâncias quimiotáticas, perpetuando, assim, o processo inflamatório.

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos primários: em primeiro lugar, aliviar os sintomas e preservar a função, que em geral constituem as principais queixas constantes do paciente; em segundo lugar, retardar ou deter o processo responsável pela lesão tecidual. Na AR, são utilizados vários índices combinados e validados para definir a resposta (p. ex., Índice de Atividade da Doença [DAS], Índice de Resposta do American College of Rheumatology Response Index [Resposta ACR]). Com frequência, esses índices combinam a presença de hipersensibilidade e tumefação articulares, a resposta do paciente e os dados laboratoriais. A redução da inflamação com **AINEs** frequentemente resulta em alívio da dor por um período significativo. Além disso, os analgésicos não opioides (ácido acetilsalicílico, etc.) exercem, em sua maioria, efeitos anti-inflamatórios, de modo que são apropriados para o tratamento das condições inflamatórias tanto agudas como crônicas.

Os **glicocorticoides** também exercem poderosos efeitos anti-inflamatórios e, quando introduzidos pela primeira vez, foram considerados como a resposta final ao tratamento da artrite inflamatória. Embora existam dados de que os corticosteroides em baixas doses apresentam propriedades modificadoras da doença, sua toxicidade torna-os menos preferidos que outros medicamentos, quando é possível utilizar outros fármacos. Todavia, os glicocorticoides continuam desempenhando uma função significativa no tratamento em longo prazo da artrite.

Outro grupo importante de agentes é constituído pelos **FARMDs**, incluindo os agentes **biológicos** (um subgrupo dos FARMDs). Esses fármacos diminuem a inflamação, aliviam os sintomas e retardam o processo de lesão óssea associado à AR. Afetam mecanismos inflamatórios mais básicos do que os glicocorticoides ou os AINEs. Além disso, podem ser mais tóxicos do que essas medicações alternativas.

■ FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os salicilatos e outros agentes semelhantes usados no tratamento da doença reumática compartilham a capacidade de suprimir os sinais e os sintomas da inflamação, incluindo dor. Esses fármacos também exercem efeitos antipiréticos.

Como o ácido acetilsalicílico, que é o AINE original, apresenta diversos efeitos adversos, foram desenvolvidos muitos outros AINEs na tentativa de aumentar sua eficácia e diminuir sua toxicidade.

Química e farmacocinética

Os AINEs são divididos em várias classes químicas, como mostra a Figura 36-1. Essa diversidade química é responsável pela ampla variedade de características farmacocinéticas (Tabela 36-1). Embora existam muitas diferenças na cinética dos AINEs, esses fármacos possuem algumas propriedades gerais em comum. Todos os AINEs, com exceção de um, são ácidos orgânicos fracos; a exceção é a nabumetona, um profármaco de cetona que é metabolizado ao fármaco ativo ácido.

A maior parte desses fármacos é bem absorvida, e sua biodisponibilidade não é consideravelmente modificada pela presença de alimento. Os AINEs são, em sua maioria, altamente metabolizados, alguns pelos mecanismos de fase I, seguida de fase II, e outros por glicuronidação direta (fase II) apenas. O metabolismo dos AINEs ocorre, em grande parte, pelas famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P450 do fígado (ver Capítulo 4). Embora a excreção renal seja a via mais importante de eliminação final, quase todos os AINEs sofrem graus variáveis de excreção biliar e reabsorção (circulação êntero-hepática). Com efeito, o grau de irritação do trato gastrintestinal (GI) inferior correlaciona-se com a extensão da circulação êntero-hepática. A maioria dos AINEs liga-se altamente às proteínas (cerca de 98%), em geral à albumina. Em sua maior parte, os AINEs (p. ex., ibuprofeno, cetoprofeno) consistem em misturas racêmicas, ao passo que um deles, o naproxeno, é apresentado como enantiômero individual, e alguns não possuem centro quiral (p. ex., diclofenaco).

Todos os AINEs podem ser encontrados no líquido sinovial após administração repetida. Os fármacos com meias-vidas curtas permanecem nas articulações por mais tempo do que o previsto por suas meias-vidas, já os fármacos com meias-vidas mais longas desaparecem do líquido sinovial em uma taxa proporcional às suas meias-vidas.

Farmacodinâmica

A atividade anti-inflamatória dos AINEs é mediada principalmente pela inibição da biossíntese de prostaglandinas (Figura 36-2). Vários AINEs apresentam possíveis mecanismos adicionais de ação, incluindo a inibição da quimiotaxia, a infrarregulação da produção de interleucina-1 (IL-1), a produção diminuída de radicais livres e superóxido e a interferência nos eventos intracelulares mediados pelo cálcio. O ácido acetilsalicílico acetila e bloqueia irreversivelmente a COX das plaquetas, ao passo que os AINEs não seletivos da COX são inibidores reversíveis.

A seletividade para COX-1 *versus* COX-2 mostra-se variável e incompleta no caso dos AINEs mais antigos; todavia, foram sintetizados inibidores seletivos da COX-2. Esses inibidores não afetam a função plaquetária quando administrados em

booksmedicos.org

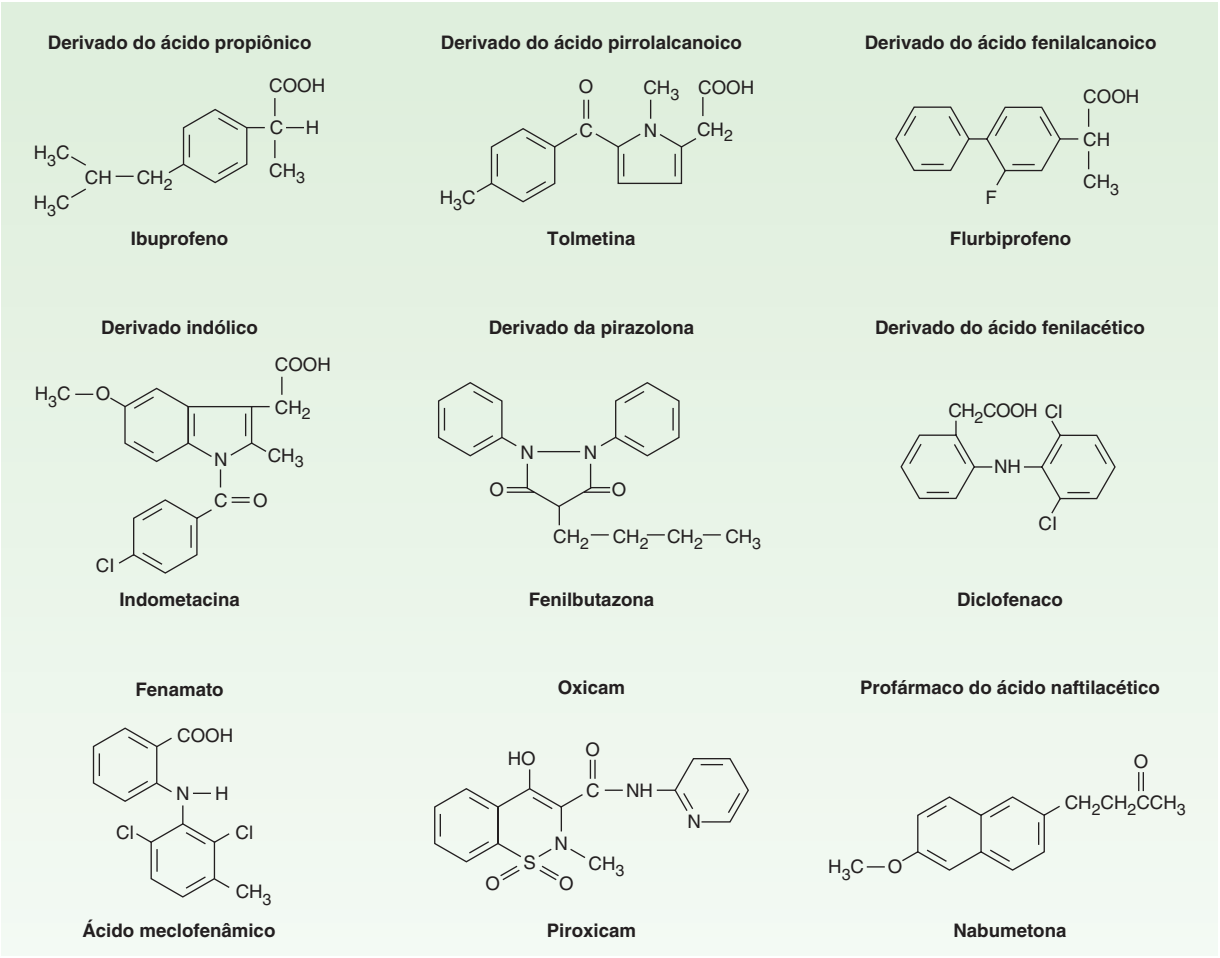


FIGURA 36-1 Estruturas químicas de alguns anti-inflamatórios não esteroides.

doses habituais. A eficácia dos fármacos seletivos para a COX-2 é igual à dos AINEs mais antigos, embora a segurança GI possa estar melhorada. Por outro lado, os inibidores seletivos da COX-2 aumentam a incidência de edema, hipertensão e, possivelmente, infarto do miocárdio. Desde agosto de 2011, o celecoxibe e o meloxicam menos seletivos são os únicos inibidores da COX-2 comercializados nos Estados Unidos. O celecoxibe possui uma "tarja preta" determinada pela FDA, advertindo sobre os riscos cardiovasculares. Foi recomendada a revisão dos rótulos de todos os produtos de AINEs para incluir os riscos cardiovasculares.

Os AINEs diminuem a sensibilidade dos vasos sanguíneos à bradicinina e à histamina, afetam a produção de linfocinas pelos linfócitos T e revertem a vasodilatação da inflamação. Todos os AINEs mais recentes são, em graus variáveis, analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos, e todos (à exceção dos agentes seletivos da COX-2 e dos salicilatos não acetilados) inibem a agregação plaquetária. Todos os AINEs são irritantes gástricos e também podem estar associados a úlceras e sangramento GI, embora, como grupo, os fármacos mais recentes tenham tendência a causar menos irritação GI do que o ácido acetilsalicílico. A nefrotoxicidade, que é relatada com todos os AINEs, deve-se, em parte, à interferência na autorregulação do fluxo sanguíneo renal, que é modulada pelas prostaglandinas. Além disso, pode ocorrer hepatotoxicidade com qualquer AINE.

Embora esses fármacos inibam efetivamente a inflamação, não há evidências de que – em contrapartida com certos fármacos, como o metotrexato e outros FARMDs – possam alterar a evolução de qualquer distúrbio artrítico.

Vários AINEs (incluindo o ácido acetilsalicílico) reduzem a incidência de câncer de cólon quando administrados cronicamente. Diversos estudos epidemiológicos de grande porte mostraram uma redução de 50% no risco relativo dessa neoplasia quando os fármacos são tomados durante cinco anos ou mais. O mecanismo desse efeito protetor ainda não foi esclarecido.

Embora nem todos os AINEs estejam aprovados pela FDA para a ampla variedade de doenças reumáticas, a maioria provavelmente é efetiva para a AR, as espondiloartropatias soronegativas (p. ex., AP e artrite associada à doença inflamatória intestinal), a OA, as síndromes musculoesqueléticas localizadas (p. ex., distensão e entorse, dor lombar) e a gota (com exceção da tolmetina, que parece ser ineficaz nessa doença. Os efeitos colaterais costumam ser bastante semelhantes para todos os AINEs:

1. **No sistema nervoso central:** cefaleias, zumbido, tontura e, raramente, meningite asséptica.
2. **Cardiovasculares:** retenção hídrica, hipertensão, edema e, raramente, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

booksmedicos.org

TABELA 36-1 Propriedades do ácido acetilsalicílico e de alguns outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Fármaco	Meia-vida (horas)	Excreção urinária do fármaco inalterado	Dose anti-inflamatória recomendada
Ácido acetilsalicílico	0,25	< 2%	1.200-1.500 mg, 3 x/dia
Salicilato[1]	2-19	2-30%	–[2]
Celecoxibe	11	27%[3]	100-200 mg, 2 x/dia
Diclofenaco	1,1	<1%	50-75 mg 4 x/dia
Diflunisal	13	3-9%	500 mg, 2 x/dia
Etodolaco	6,5	<1%	200-300 mg 4 x/dia
Fenoprofeno	2,5	30%	600 mg 4 x/dia
Flurbiprofeno	3,8	<1%	300 mg, 3 x/dia
Ibuprofeno	2	<1%	600 mg 4 x/dia
Indometacina	4-5	16%	50-70 mg, 3 x/dia
Cetoprofeno	1,8	<1%	70 mg, 3 x/dia
Meloxicam	20	<1%	7,5-15 mg ao dia
Nabumetona[4]	26	1%	1.000-2.000 mg/dia[5]
Naproxeno	14	<1%	375 mg, 2 x/dia
Oxaprozina	58	1-4%	1.200-1.800 mg/dia[5]
Piroxicam	57	4-10%	20 mg/dia[5]
Sulindaco	8	7%	200 mg, 2 x/dia
Tolmetina	1	7%	400 mg, 4 x/dia

[1]Principal metabólito anti-inflamatório do ácido acetilsalicílico.

[2]O salicilato costuma ser administrado na forma de ácido acetilsalicílico.

[3]Excreção urinária total, incluindo metabólitos.

[4]A nabumetona é um profármaco; a meia-vida e a excreção urinária referem-se a seu metabólito ativo.

[5]É suficiente uma única dose ao dia, devido à meia-vida longa.

3. **Gastrintestinais:** dor abdominal, displasia, náuseas, vômitos e, raramente, úlceras ou sangramento.
4. **Hematológicos:** raramente, trombocitopenia, neutropenia ou até mesmo anemia aplásica.
5. **Hepáticos:** provas de função hepáticas anormais e, raramente, insuficiência hepática.
6. **Pulmonares:** asma.
7. **Cutâneos:** exantemas de todos os tipos, prurido.
8. **Renais:** insuficiência renal, falência renal, hiperpotassemia e proteinúria.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

A longa história de uso do ácido acetilsalicílico e sua disponibilidade sem prescrição médica diminuem seu apelo em comparação com os AINEs mais recentes. Hoje, o ácido acetilsalicílico raramente é usado como anti-inflamatório e só será discutido em termos de seus efeitos antiplaquetários (i.e., em doses de 81 a 325 mg, 1 vez/dia).

1. **Farmacocinética**: O ácido salicílico é um ácido orgânico simples com pK_a de 3. O ácido acetilsalicílico (AAS) tem uma pK_a de 3,5 (ver Tabela 1-3). O ácido acetilsalicílico é absorvido em sua forma inalterada e sofre rápida hidrólise (meia-vida sérica de 15 minutos) a ácido acético e salicilato por esterases presentes nos tecidos e no sangue (Figura 36-3). O salicilato liga-se de modo não linear à albumina. A alcalinização da urina aumenta a taxa de excreção de salicilato livre e de seus conjugados hidrossolúveis.
2. **Mecanismos de ação:** O ácido acetilsalicílico inibe a COX plaquetária, de modo que o efeito antiplaquetário tem duração de 8 a 10 dias (tempo de sobrevida da plaqueta). Em outros tecidos, a síntese de nova COX substitui a enzima inativada, de modo que as doses habituais têm uma duração de ação de 6 a 12 horas.
3. **Usos clínicos:** O ácido acetilsalicílico diminui a incidência de ataques isquêmicos transitórios, angina instável, trombose da artéria coronária com infarto do miocárdio e trombose após enxerto de derivação da artéria coronária (ver Capítulo 34).
4. Os estudos epidemiológicos realizados sugerem que o uso prolongado de ácido acetilsalicílico, em pequenas doses, está associado a uma menor incidência de câncer de cólon, possivelmente relacionada com seus efeitos inibidores da COX.
5. **Efeitos colaterais:** Além dos efeitos colaterais comuns já mencionados, os principais efeitos colaterais do ácido acetilsalicílico em doses antitrombóticas consistem em desconforto gástrico (intolerância) e úlceras gástricas e duodenais. A hepatotoxicidade, a asma, os exantemas, o sangramento GI e a toxicidade renal raramente ocorrem em doses antitrombóticas.
6. A ação antiplaquetária do ácido acetilsalicílico contraindica seu uso por pacientes com hemofilia. Embora não tenha sido previamente recomendado durante a gravidez, o ácido acetilsalicílico pode ser valioso no tratamento da pré-eclâmpsia-eclâmpsia.

SALICILATOS NÃO ACETILADOS

Esses fármacos incluem o salicilato de colina e magnésio, o salicilato de sódio e o salicilsalicilato. Todos os salicilatos não acetilados são fármacos anti-inflamatórios efetivos, embora possam ser analgésicos menos efetivos do que o ácido acetilsalicílico. Por serem muito menos efetivos do que o ácido acetilsalicílico como inibidores da COX e por não inibirem a agregação plaquetária, seu uso pode ser preferível quando não se deseja a inibição da COX, como em pacientes com asma, em pacientes com tendência hemorrágica e até mesmo (sob estreita supervisão) naqueles com disfunção renal.

Os salicilatos não acetilados são administrados em doses de até 3 a 4 g de salicilato por dia e podem ser monitorados pela determinação dos níveis séricos de salicilato.

INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2

Os inibidores seletivos da COX-2, ou coxibes, foram desenvolvidos na tentativa de inibir a síntese de prostaglandinas pela isoenzima COX-2 induzida em locais de inflamação, sem afetar a ação da isoenzima COX-2 de "manutenção" constitutivamente ativa, encontrada no trato GI, nos rins e nas plaquetas. De forma semelhante, os inibidores da COX-2, em doses habituais, não têm impacto sobre a agregação plaquetária, que é mediada pelo tromboxano produzido pela isoenzima COX-1. Em contrapartida, eles inibem a síntese de prostaciclina mediada pela COX-2 no endotélio vascular. Em consequência, os inibidores

booksmedicos.org

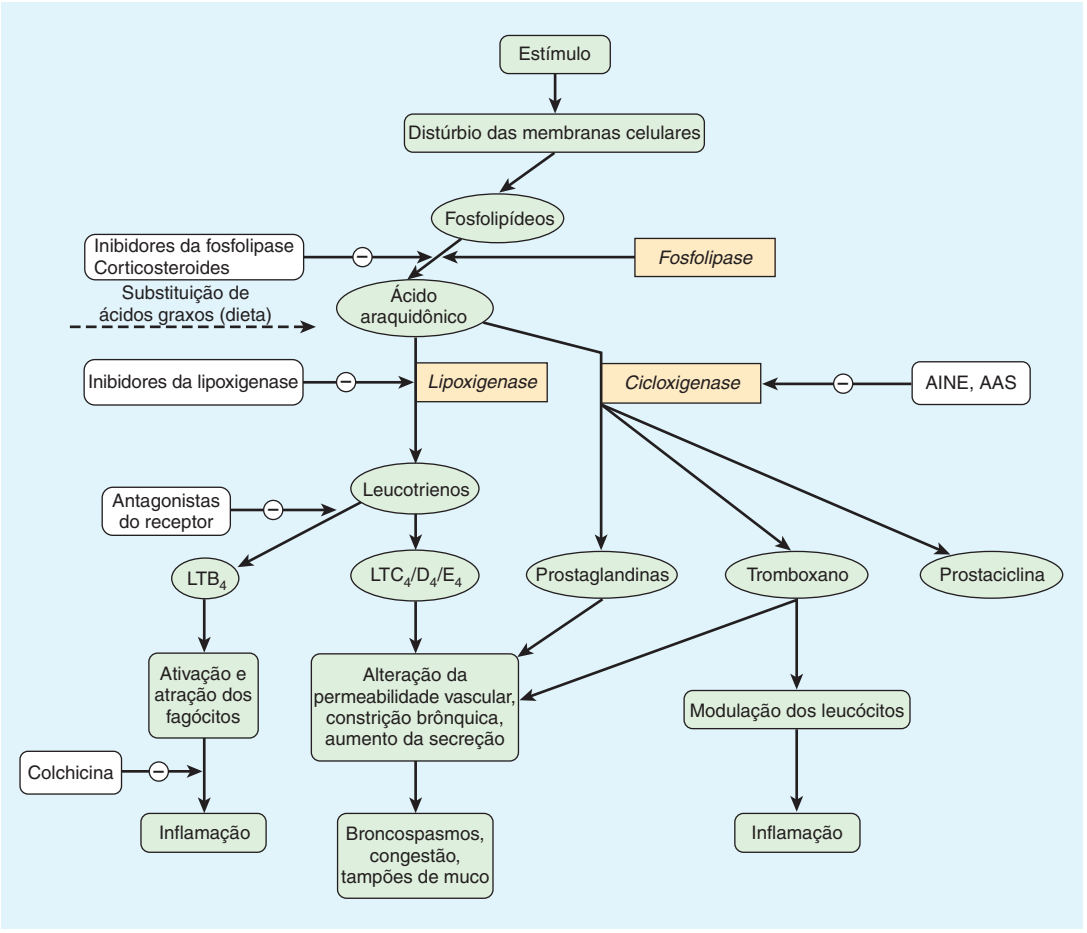


FIGURA 36-2 Mediadores prostanoides derivados do ácido araquidônico e locais de ação dos fármacos. AAS, ácido acetilsalicílico; LT, leucotrieno; AINE, anti-inflamatório não esteroide.

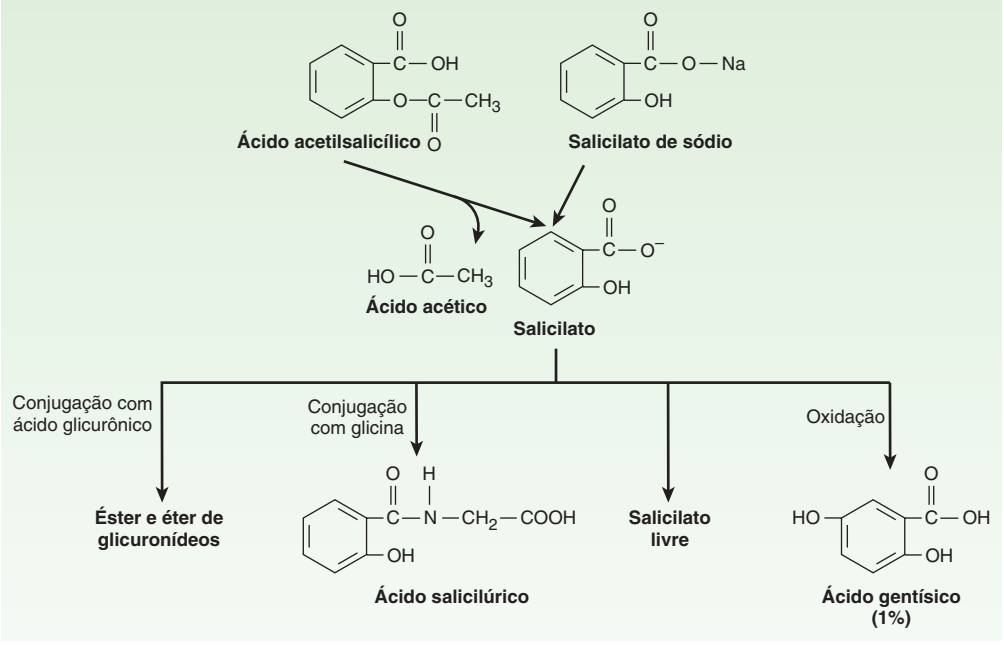


FIGURA 36-3 Estrutura e metabolismo dos salicilatos. (Reproduzida, com autorização, de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

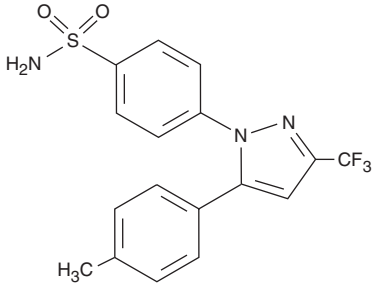
booksmedicos.org

da COX-2 não apresentam os efeitos cardioprotetores dos AINEs não seletivos tradicionais. As doses recomendadas de inibidores da COX-2 causam toxicidades renais semelhantes àquelas associadas a AINEs tradicionais. Os dados clínicos disponíveis sugerem uma maior incidência de eventos trombóticos cardiovasculares associados aos inibidores da COX-2, como rofecoxibe e valdecoxibe, o que levou à sua retirada do mercado.

Celecoxibe

O celecoxibe é um inibidor seletivo da COX-2 – cerca de 10 a 20 vezes mais seletivo para a COX-2 do que para a COX-1. As considerações farmacocinéticas e de dosagem são apresentadas na Tabela 36-1.

O celecoxibe está associado a menos úlceras endoscópicas do que a maioria dos outros AINEs. Provavelmente por ser uma sulfonamida, pode causar exantemas cutâneos. O fármaco não afeta a agregação plaquetária nas doses habituais. Em certas ocasiões, interage com a varfarina – como seria esperado de um fármaco metabolizado pela CYP2C9. Os efeitos colaterais consistem nas toxicidades comuns já citadas.



Celecoxibe

Meloxicam

O meloxicam é uma enolcarboxamida relacionada com o piroxicam que inibe preferencialmente a COX-2 em comparação com a COX-1, em especial quando administrado na dose terapêutica mais baixa de 7,5 mg/dia. Esse fármaco não é tão seletivo quanto o celecoxibe e pode ser considerado "preferencialmente" seletivo, mais do que "altamente" seletivo. O meloxicam está associado a menos sintomas gastrintestinais clínicos e complicações do que o piroxicam, o diclofenaco e o naproxeno. De modo semelhante, embora se saiba que o meloxicam inibe a síntese de tromboxano A_2, mesmo em doses supraterapêuticas, o bloqueio do tromboxano A_2 não alcança níveis que resultam em diminuição da função plaquetária *in vivo* (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

INIBIDORES NÃO SELETIVOS DA COX

Diclofenaco

O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético que é relativamente não seletivo como inibidor da COX. As características farmacocinéticas e as dosagens são fornecidas na Tabela 36-1.

A ulceração GI pode ocorrer menos frequentemente do que com alguns outros AINEs. Uma preparação que associa o diclofenaco e o misoprostol diminui a ulceração GI alta, mas pode resultar em diarreia. Outra associação de diclofenaco com omeprazol também demonstrou ser efetiva na prevenção de sangramento recorrente; entretanto, os efeitos colaterais renais foram comuns em pacientes de alto risco. O diclofenaco, em uma dose de 150 mg/dia, parece comprometer o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A elevação dos níveis séricos das aminotransferases é mais comum com esse fármaco do que com outros AINEs.

Recomenda-se uma preparação oftálmica a 0,1% para a prevenção da inflamação oftálmica pós-operatória; essa preparação pode ser usada após implante de lente intraocular e cirurgia para estrabismo. Um gel tópico contendo diclofenaco a 3% é efetivo para a ceratose solar. O diclofenaco na forma de supositório retal pode ser considerado para analgesia preemptiva e náuseas pós-operatórias. Na Europa, o diclofenaco também está disponível na forma de colutório e para administração intramuscular.

Diflunisal

Embora o diflunisal seja derivado do ácido salicílico, ele não é metabolizado a ácido salicílico ou salicilato. Esse fármaco sofre um ciclo êntero-hepático, com reabsorção de seu metabólito glicuronídeo, seguida de clivagem do glicuronídeo, liberando novamente o componente ativo. O diflunisal está sujeito a metabolismo limitado pela capacidade, com meias-vidas séricas que se aproximam daquelas dos salicilatos em várias doses (Tabela 36-1). Na AR, a dose recomendada é de 500 a 1.000 mg ao dia, em duas doses fracionadas. O diflunisal é considerado particularmente efetivo para o alívio da dor do câncer com metástases ósseas e para o controle da dor na cirurgia dentária (terceiro molar). Uma pomada de diflunisal oral a 2% atua como analgésico clinicamente útil para lesões orais dolorosas.

Como sua depuração depende da função renal, bem como do metabolismo hepático, a dose desse fármaco deve ser limitada em pacientes com comprometimento renal significativo.

Etodolaco

O etodolaco é um derivado racêmico do ácido acético, com meia-vida intermediária (Tabela 36-1). A dose analgésica de etodolaco é de 200 a 400 mg, 3 a 4 vezes ao dia. A dose recomendada na OA e na AR é de 300 mg, 2 ou 3 vezes ao dia, até 500 mg, duas vezes ao dia inicialmente, seguida de uma dose de manutenção de 600 mg/dia.

Flurbiprofeno

O flurbiprofeno é um derivado do ácido propiônico cujo mecanismo de ação provavelmente é mais complexo que o de outros AINEs. Seu enantiômero (*S*)(−) inibe a COX de modo não seletivo; entretanto, foi constatado, no tecido de rato, que o fármaco também afeta a síntese do TNF-α e do óxido nítrico. O metabolismo hepático é extenso; seus enantiômeros (*R*)(+) e (*S*)(−) são metabolizados de modo diferente, e o flurbiprofeno não sofre conversão quiral. O fármaco não apresenta circulação êntero-hepática.

O flurbiprofeno também está disponível em uma formulação oftálmica tópica para a inibição da miose intraoperatória. O uso por via intravenosa mostra-se efetivo para analgesia perioperatória em cirurgias de orelha, pescoço e nariz de menor porte e, na forma de pastilhas (*lozenges*),* para a faringite.

Embora seu perfil de efeitos colaterais seja semelhante ao de outros AINEs na maioria dos aspectos, o flurbiprofeno também raramente está associado a rigidez em roda dentada, ataxia, tremor e mioclonia.

*N. de R.T. *Lozenges* são pequenos tabletes flavorizados feitos de açúcar ou xarope e, frequentemente, com medicamentos. Optou-se pelo termo pastilhas que é o que mais se aproxima de *lozenges*.

booksmedicos.org

Ibuprofeno

O ibuprofeno é um derivado simples do ácido fenilpropiônico (Figura 36-1). Em doses de cerca de 2.400 mg ao dia, equivale a 4 g de ácido acetilsalicílico em seu efeito anti-inflamatório. As características farmacocinéticas do ibuprofeno são apresentadas na Tabela 36-1.

O ibuprofeno oral é frequentemente prescrito em doses menores (< 2.400 mg/dia), com as quais apresenta eficácia analgésica, mas não anti-inflamatória. Está disponível como fármaco de venda livre em baixas doses com vários nomes comerciais.

O ibuprofeno por via oral e IV é efetivo no fechamento do canal arterial em prematuros, com grande parte da mesma eficácia e segurança da indometacina. Uma preparação tópica em creme parece ser absorvida na fáscia e no músculo; o creme de ibuprofeno foi mais efetivo do que o creme de placebo no tratamento da OA primária do joelho. Uma preparação em gel líquido de ibuprofeno, de 400 mg, proporciona alívio imediato e tem boa eficácia global na dor dentária pós-operatória.

Em comparação com a indometacina, o ibuprofeno diminui menos o débito urinário e também provoca menos retenção hídrica. O fármaco está relativamente contraindicado para indivíduos com pólipos nasais, angioedema e reatividade broncospástica ao ácido acetilsalicílico. Foi relatada a ocorrência de meningite asséptica (particularmente em pacientes com LES) e retenção hídrica. A administração concomitante de ibuprofeno e ácido acetilsalicílico antagoniza a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Por conseguinte, o tratamento com ibuprofeno em pacientes com risco cardiovascular aumentado pode limitar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. Além disso, o uso concomitante de ibuprofeno e ácido salicílico pode *diminuir* o efeito anti-inflamatório total. Os efeitos colaterais comuns estão relacionados nas páginas 620-621; os efeitos hematológicos raros consistem em agranulocitose e anemia aplásica.

Indometacina

A indometacina, introduzida em 1963, é um derivado indólico (Figura 36-1). Trata-se de um potente inibidor não seletivo da COX, que também pode inibir as fosfolipases A e C, reduzir a migração dos neutrófilos e diminuir a proliferação das células T e B.

A indometacina difere ligeiramente de outros AINEs nas suas indicações e efeitos tóxicos. A indometacina tem sido usada para acelerar o fechamento do canal arterial. Foi também usada em vários estudos clínicos não controlados e de pequeno porte para muitas outras doenças, incluindo síndrome de Sweet, AR juvenil, pleurite, síndrome nefrótica, diabetes insípido, vasculite urticariforme, dor pós-episiotomia e profilaxia da ossificação heterotópica na artroplastia.

Uma preparação oftálmica mostra-se eficaz para o tratamento da inflamação conjuntival e para a redução da dor após abrasão traumática da córnea. A inflamação gengival é reduzida após a administração de colutório de indometacina. As injeções epidurais produzem certo grau de alívio da dor, semelhante ao obtido com a metilprednisolona na síndrome pós-laminectomia.

Com o uso de doses habituais, a indometacina apresenta os efeitos colaterais comuns já citados. Os efeitos gastrintestinais podem incluir pancreatite. A cefaleia, que acomete 15 a 25% dos pacientes, pode estar associada a tontura, confusão e depressão. Também foi observada a presença de necrose papilar renal. Foram relatadas diversas interações com outros fármacos (ver Capítulo 66).

Cetoprofeno

O cetoprofeno é um derivado do ácido propiônico, que inibe tanto a COX (de modo não seletivo) como a lipoxigenase. As características farmacocinéticas são apresentadas na Tabela 36-1. A administração concomitante de probenecida eleva os níveis de cetoprofeno e prolonga sua meia-vida plasmática.

A eficiência do cetoprofeno, em doses de 100 a 300 mg/dia, equivale a de outros AINEs. Os principais efeitos colaterais desse fármaco afetam o trato GI e o sistema nervoso central (SNC) (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

Nabumetona

A nabumetona é o único AINE não ácido de uso corrente; é administrada na forma de profármaco cetona (Figura 36-1) e assemelha-se ao naproxeno na sua estrutura. Sua meia-vida de mais de 24 horas (Tabela 36-1) possibilita a administração do fármaco em uma única dose ao dia. A nabumetona não parece sofrer circulação êntero-hepática. A presença de comprometimento renal resulta em um aumento de duas vezes sua meia-vida, com aumento de 30% na área sob a curva.

Suas propriedades assemelham-se muito às de outros AINEs, embora possa causar menos lesão gástrica. Infelizmente, doses mais altas (p. ex., 1.500 a 2.000 mg/dia) muitas vezes são necessárias e trata-se de um AINE de custo muito alto. À semelhança do naproxeno, a nabumetona tem sido associada à ocorrência de pseudoporfiria e fotossensibilidade em alguns pacientes.

Naproxeno

O naproxeno é um derivado do ácido naftilpropiônico. Trata-se do único AINE atualmente comercializado como enantiômero isolado. A fração livre do naproxeno é significativamente maior nas mulheres do que nos homens, porém sua meia-vida é semelhante em ambos os sexos (Tabela 36-1). Esse fármaco mostra-se efetivo para as indicações reumatológicas habituais e está disponível em uma formulação de liberação lenta, como suspensão oral e de venda livre. Dispõe-se também de uma preparação tópica e de uma solução oftálmica.

A incidência de sangramento GI superior com preparações de venda livre é baixa, porém ainda é duas vezes maior que a do ibuprofeno de venda livre (talvez devido a um efeito da dose). Foram observados casos raros de pneumonite alérgica, vasculite leucocitoclástica e pseudoporfiria, bem como os efeitos colaterais comuns associados aos AINEs.

Oxaprozina

A oxaprozina é outro AINE derivado do ácido propiônico. Conforme indicado na Tabela 36-1, a principal diferença em relação aos outros membros desse subgrupo reside em sua meia-vida muito longa (50 a 60 horas), embora o fármaco não sofra circulação êntero-hepática. A oxaprozina é levemente uricosúrica. Nos demais aspectos, o fármaco apresenta os mesmos benefícios e riscos associados a outros AINEs.

Piroxicam

O piroxicam, um oxicam (Figura 36-1), é um inibidor não seletivo da COX que, em altas concentrações, também inibe a migração dos leucócitos polimorfonucleares, diminui a produção de radicais de oxigênio e inibe a função dos linfócitos. Sua meia-vida (Tabela 36-1) permite a administração de uma única dose ao dia.

O piroxicam pode ser usado para as indicações reumáticas habituais. Quando administrado em doses acima de 20 mg/dia,

booksmedicos.org

verifica-se uma incidência aumentada de úlcera péptica e sangramento – até 9,5 vezes maior do que com outros AINEs (ver efeitos colaterais comuns, anteriormente).

Sulindaco

O sulindaco é um profármaco sulfóxido. É metabolizado de modo reversível ao metabólito sulfeto ativo, que é excretado na bile e, em seguida, reabsorvido pelo intestino. O ciclo êntero-hepático prolonga a duração de ação para 12 a 16 horas.

Além de suas indicações para doenças reumáticas, o sulindaco suprime a polipose intestinal familiar e pode inibir o desenvolvimento de câncer de cólon, mama e próstata nos seres humanos. Entre as reações adversas mais graves, foram observadas síndrome de necrólise epidérmica de Stevens-Johnson, trombocitopenia, agranulocitose e síndrome nefrótica. O seu uso está algumas vezes associado à lesão hepática colestática.

Tolmetina

A tolmetina é um inibidor não seletivo da COX, com meia-vida curta (1 a 2 horas), que não costuma ser utilizado. É ineficaz (por razões desconhecidas) no tratamento da gota.

Outros anti-inflamatórios não esteroides

A **azapropazona**, o **carprofeno**, o **meclofenamato** e o **tenoxicam** são raramente usados e não serão considerados aqui.

ESCOLHA DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDE

Todos os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, têm eficácia aproximadamente igual, com poucas exceções – a tolmetina não parece ser efetiva no tratamento da gota, já o ácido acetilsalicílico é menos efetivo do que outros AINEs (p. ex., indometacina) na EA.

Por conseguinte, os AINEs tendem a ser diferenciados com base em sua toxicidade e custo-benefício. Por exemplo, o uso do cetorolaco é limitado por seus efeitos colaterais gastrintestinais e renais. Alguns levantamentos sugerem que a indometacina e a tolmetina são os AINEs associados à maior toxicidade, ao passo que o salsalato, o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno são os menos tóxicos. Os inibidores seletivos da COX-2 não foram incluídos nessas análises.

Para pacientes com insuficiência renal, pode ser mais apropriado o uso de salicilatos não acetilados. O diclofenaco e o sulindaco estão associados a mais anormalidades das provas de função hepática do que outros AINEs. É provável que o celecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2 de custo relativamente alto, seja mais seguro para pacientes com alto risco de sangramento GI, contudo esse fármaco pode estar associado ao maior risco de toxicidade cardiovascular. O celecoxibe ou um AINE não seletivo em associação ao omeprazol ou misoprostol podem ser apropriados para pacientes com risco extremamente alto de sangramento GI; nessa subpopulação de pacientes, esses fármacos mostram-se efetivos, apesar de seu custo elevado.

Por conseguinte, a escolha de um AINE exige a consideração de sua eficácia, custo-benefício, segurança e de vários fatores pessoais (p. ex., outros fármacos que também estejam sendo administrados, doença concomitante, adesão ao tratamento, cobertura pelo plano de saúde), de modo que não existe um AINE que seja o melhor para todos os pacientes. Entretanto, pode haver um ou dois AINEs mais apropriados para determinado indivíduo.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

A AR é uma doença imunológica progressiva, que provoca efeitos sistêmicos significativos, reduz o tempo de sobrevida e diminui a mobilidade e a qualidade de vida.

O interesse vem sendo focado na descoberta de tratamentos passíveis de deter – ou, pelo menos, retardar – essa progressão ao modificar a própria doença. Os efeitos das terapias modificadoras da doença podem levar 2 semanas a 6 meses para se tornarem clinicamente evidentes.

Essas terapias incluem fármacos antirreumáticos modificadores da doença (geralmente designados por FARMDs) não biológicos e biológicos. Os agentes não biológicos incluem pequenas moléculas, como metotrexato, azatioprina, cloroquina e hidroxicloroquina, ciclofosfamida, ciclosporina, leflunomida, micofenolato de mofetila e sulfassalazina. O tofacitinibe, apesar de ser comercializado como agente biológico, é, na realidade, um FARMD não biológico bem tolerado. Os sais de ouro, anteriormente muito usados, não são mais recomendados, em virtude de seus efeitos tóxicos significativos e eficácia questionável. Os agentes biológicos são grandes moléculas de agentes terapêuticos, geralmente proteínas, que são produzidos, com frequência, pela tecnologia do DNA recombinante. Os FARMDs biológicos aprovados para a AR incluem: um agente biológico modulador das células T (abatacepte), um agente citotóxico das células B (rituximabe), um anticorpo antirreceptor de IL-6 (tocilizumabe), agentes inibidores da IL-1 (anacinza, rinolacepte, canacinumabe) e agentes bloqueadores do TNF-α (cinco fármacos).

ABATACEPTE

1. **Mecanismo de ação:** O abatacepte é um agente biológico modulador de coestimulação, que inibe a ativação das células T (ver também Capítulo 55). Depois que uma célula entra em contato com uma célula apresentadora de antígeno (APC, *antigen-presenting cell*), um segundo sinal é produzido pelo CD28 na célula T, que interage com CD80 ou CD86 na APC, levando à ativação da célula T. O abatacepte (que contém o ligante endógeno CTLA-4) liga-se ao CD80 e CD86, inibindo, assim, a ligação ao CD28 e impedindo a ativação das células T.
2. **Farmacocinética:** A dose recomendada de abatacepte para o tratamento de pacientes adultos com AR é de três doses "de indução" na forma de infusão intravenosa (dia 0, semana 2 e semana 4), seguidas de infusões semanalmente. A dose baseia-se no peso corporal; os pacientes com menos de 60 kg recebem 500 mg, os pacientes com 60 a 100 kg recebem 750 mg, e aqueles com mais de 100 kg recebem 1.000 mg. O abatacepte também está disponível na forma de formulação subcutânea, administrada em uma dose de 125 mg por via subcutânea, uma vez por semana.

   A AIJ também pode ser tratada com abatacepte, com esquema de indução no dia 0, na semana 2 e semana 4, seguido de infusão intravenosa a cada 4 semanas. A dose recomendada para pacientes de 6 a 17 anos e com peso abaixo de 75 kg é de 10 mg/kg, já aqueles que pesam 75 kg ou mais usam doses intravenosas para adultos, até uma dose máxima que não ultrapasse 1.000 mg. A meia-vida sérica terminal é de 13 a 16 dias. A coadministração com

booksmedicos.org

metotrexato, AINE e corticosteroides não influencia a depuração do abatacepte.

A maioria dos pacientes responde ao abatacepte dentro de 12 a 16 semanas após o início do tratamento; todavia, alguns pacientes podem apresentar uma resposta em apenas 2 a 4 semanas. Um estudo realizado mostrou uma equivalência entre o adalimumabe e o abatacepte.

3. **Indicações:** O abatacepte pode ser usado como monoterapia ou em associação com metotrexato ou outros FARMDs em pacientes com AR moderada a grave ou com AIJP grave. O abatacepte também está sendo testado no tratamento da AR em fase inicial e em pacientes virgens de metotrexato.
4. **Efeitos colaterais:** Observa-se um risco um pouco aumentado de infecção (à semelhança de outros FARMDs biológicos), predominantemente do trato respiratório superior. Não se recomenda o uso concomitante com antagonistas do TNF-α ou outros agentes biológicos, devido à incidência aumentada de infecção grave. Todos os pacientes devem ser submetidos à triagem para tuberculose latente e hepatite viral antes de iniciar essa medicação. Deve-se evitar a administração de vacinas vivas em pacientes enquanto estão sendo tratados com abatacepte e por um período de até três meses após a sua interrupção. Foram relatadas reações relacionadas com a infusão e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, embora sua ocorrência seja rara. A formação de anticorpos contra o abatacepte é rara (< 5%) e não tem nenhum efeito nos resultados clínicos. Existe a possibilidade de aumento na incidência de linfomas, mas não de outras neoplasias malignas, com o uso do abatacepte.

AZATIOPRINA

1. **Mecanismo de ação:** A azatioprina é um FARMD não biológico sintético, que atua por meio de seu metabólito principal, a 6-tioguanina. A 6-tioguanina suprime a síntese de ácido inosínico, a função das células B e das células T, a produção de imunoglobulinas e a secreção de IL-2 (ver Capítulo 55).
2. **Farmacocinética:** A azatioprina pode ser administrada por via oral ou parenteral. Seu metabolismo é bimodal nos seres humanos, e os metabolizadores rápidos depuram o fármaco quatro vezes mais rapidamente do que os metabolizadores lentos. A produção de 6-tioguanina depende da tiopurina-metiltransferase (TPMT), e os pacientes com atividade baixa ou ausente da TPMT (0,3% da população) apresentam um risco particularmente alto de mielossupressão em consequência das concentrações excessivas do fármaco original, se a dose não for ajustada.
3. **Indicações:** A azatioprina está aprovada para uso na AR em uma dose de 2 mg/kg/dia. É também usada na prevenção da rejeição do transplante renal em associação com outros imunossupressores. Ensaios clínicos controlados mostraram a eficácia do fármaco na AP, na artrite reativa, na polimiosite, no LES, na manutenção da remissão na vasculite e na doença de Behçet. A azatioprina também é usada na esclerodermia; todavia, em um estudo, foi constatado que ela é menos efetiva do que a ciclofosfamida no controle da progressão da doença pulmonar na esclerodermia.
4. **Efeitos colaterais:** A toxicidade da azatioprina inclui supressão da medula óssea, distúrbios gastrintestinais e certo aumento no risco de infecção. Conforme apresentado no Capítulo 55, pode haver aumento dos linfomas com o uso da azatioprina. Raramente, a ocorrência de febre, exantema e hepatotoxicidade indica reações alérgicas agudas.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

1. **Mecanismo de ação:** A cloroquina e a hidroxicloroquina são fármacos não biológicos usados principalmente no tratamento da malária (ver Capítulo 52) e das doenças reumáticas. Foram sugeridos os seguintes mecanismos: supressão das respostas dos linfócitos T a mitógenos, inibição da quimiotaxia dos leucócitos, estabilização das enzimas lisossômicas, processamento por meio do receptor Fc, inibição da síntese de DNA e de RNA; e captação de radicais livres.
2. **Farmacocinética:** Os antimaláricos sofrem rápida absorção, e 50% ligam-se às proteínas no plasma. Eles se ligam extensamente aos tecidos, sobretudo àqueles que contêm melanina, como os olhos. Esses fármacos são desaminados no fígado e apresentam meias-vidas de eliminação no sangue de até 45 dias.
3. **Indicações:** Os antimaláricos foram aprovados para a AR, porém não são considerados FARMDs muito efetivos. A dose de ataque pode aumentar a taxa de resposta. Não há evidências de que esses compostos alteram a lesão óssea na AR nas doses habituais (até 6,4 mg/kg/dia de hidroxicloroquina ou 200 mg/dia de cloroquina). Em geral, são necessários 3 a 6 meses para obter uma resposta. Os antimaláricos são usados com muita frequência no LES, visto que eles diminuem a mortalidade e as manifestações cutâneas, a serosite e a dor articularnessa doença. São também utilizados na síndrome de Sjögren.
4. **Efeitos colaterais:** Embora possa ocorrer toxicidade ocular (ver Capítulo 52) com doses de cloroquina acima de 250 mg/dia e com doses de hidroxicloroquina superiores a 6,4 mg/kg/dia, raramente é observada com doses mais baixas. Entretanto, aconselha-se uma monitoração oftalmológica a cada 12 meses. Outros efeitos tóxicos incluem dispepsia, náuseas, vômitos, dor abdominal, exantema e pesadelos. Esses fármacos parecem ser relativamente seguros durante a gravidez.

CICLOFOSFAMIDA

1. **Mecanismo de ação:** A ciclofosfamida é um FARMD não biológico sintético. O principal metabólito ativo é a mostarda de fosforamida, que forma ligações cruzadas com o DNA, impedindo a replicação da célula. A ciclofosfamida suprime a função das células T e das células B em 30 a 40%; a supressão das células T correlaciona-se com a resposta clínica nas doenças reumáticas. A farmacocinética e as toxicidades são discutidas no Capítulo 54.
2. **Indicações:** A ciclofosfamida é usada regularmente, em uma dose de 2 mg/kg/dia, no tratamento do LES, da vasculite, granulomatose de Wegener e outras doenças reumáticas graves.

CICLOSPORINA

1. **Mecanismo de ação:** A ciclosporina é um antibiótico peptídico, porém é considerada um FARMD não biológico. Por meio da regulação da transcrição gênica, a ciclosporina inibe a produção dos receptores de IL-1 e IL-2 e, secundariamente, inibe a interação entre macrófagos e células T, bem como a responsividade das células T (ver Capítulo 55). A função das células B dependente das células T também é afetada.

booksmedicos.org

2. **Farmacocinética:** A absorção da ciclosporina é incompleta e um tanto errática, embora uma formulação em microemulsão melhore sua consistência, proporcionando uma biodisponibilidade de 20 a 30%. O suco de pomelo (toranja, *grapefruit*) aumenta a biodisponibilidade do fármaco em até 62%. A ciclosporina é metabolizada pela CYP3A e, consequentemente, está sujeita a numerosas interações medicamentosas (ver Capítulos 55 e 66).
3. **Indicações:** A ciclosporina está aprovada para uso na AR e retarda o aparecimento de novas erosões ósseas. A dose habitual é de 3 a 5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas. Relatos empíricos sugerem que o fármaco pode ser útil no LES, na polimiosite e dermatomiosite, na granulomatose de Wegener e na artrite crônica juvenil. A dose habitual é de 3 a 5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas. Relatos empíricos sugerem que a ciclosporina pode ser útil no LES, na poliomiosite e dermatomiosite, na granulomatose de Wegener e na artrite crônica juvenil.
4. **Efeitos colaterais:** A leucopenia, a trombocitopenia e, em menor grau, a anemia são previsíveis. A ciclosporina em altas doses pode ser cardiotóxica, podendo ocorrer esterilidade após administração crônica de doses antirreumáticas, particularmente em mulheres. O câncer de bexiga é muito raro, mas sua ocorrência precisa ser investigada, até mesmo cinco anos após a interrupção da ciclosporina.

LEFLUNOMIDA

1. **Mecanismo de ação:** A leflunomida, outro FARMD não biológico, sofre rápida conversão, tanto no intestino como no plasma, a seu metabólito ativo, o A77-1726. Esse metabólito inibe a di-hidrorotato-desidrogenase, resultando em diminuição na síntese de ribonucleotídeos e na interrupção das células estimuladas na fase G1 do crescimento celular. Em consequência, a leflunomida inibe a proliferação das células T e diminui a produção de autoanticorpos pelas células B. Os efeitos secundários incluem aumento do mRNA do receptor de IL-10, diminuição do mRNA do receptor de IL-8 tipo A e redução da ativação do fator nuclear capa B (NF-κB) dependente do TNF-α.
2. **Farmacocinética:** A leflunomida é totalmente absorvida pelo intestino e apresenta meia-vida plasmática média de 19 dias. Seu metabólito ativo, A77-1726, tem aproximadamente a mesma meia-vida e está sujeito à recirculação êntero-hepática. A colestiramina pode intensificar a excreção da leflunomida e aumenta a depuração total em cerca de 50%.
3. **Indicações:** A leflunomida é tão efetiva quanto o metotrexato na AR, incluindo inibição da lesão óssea. Em um estudo, o tratamento combinado com metotrexato e leflunomida resultou em uma resposta do ACR20 de 46,2%, em comparação com 19,5% em pacientes tratados apenas com metotrexato.
4. **Efeitos colaterais:** Em cerca de 25% dos pacientes tratados com leflunomida, ocorre diarreia, embora apenas cerca de 3 a 5% interrompam o uso do fármaco devido a esse efeito colateral. Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas. Ambos os efeitos podem ser reduzidos com a diminuição da dose de leflunomida. Outros efeitos colaterais associados a esse fármaco incluem alopecia leve, ganho de peso e elevação da pressão arterial. Raramente, ocorrem leucopenia e trombocitopenia. O fármaco está contraindicado durante a gravidez.

METOTREXATO

O metotrexato, um antimetabólito não biológico sintético, constitui o FARMD de primeira linha para o tratamento da AR, sendo usado em 50 a 70% dos pacientes. Mostra-se ativo nessa doença, em doses muito mais baixas do que aquelas necessárias para a quimioterapia do câncer (ver Capítulo 54).

1. **Mecanismo de ação:** O principal mecanismo de ação do metotrexato nas pequenas doses usadas para o tratamento das doenças reumáticas provavelmente está relacionado com a inibição da aminoimidazolcarboxamida ribonucleotídeo (AICAR) transformilase e da timidilato-sintetase. O AICAR, que se acumula no interior das células, inibe competitivamente a AMP-desaminase, com consequente acúmulo de AMP. O AMP é liberado e sofre conversão extracelular em adenosina, que é um potente inibidor da inflamação. Como consequência, as funções inflamatórias de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos são suprimidas. O metotrexato tem efeitos secundários na quimiotaxia dos polimorfonucleares. Observa-se algum efeito na di-hidrofolato-redutase, o que afeta a função dos linfócitos e dos macrófagos, embora isso não constitua seu principal mecanismo de ação. O metotrexato exerce efeitos inibitórios diretos na proliferação e estimula a apoptose nas células imunes inflamatórias. Além disso, inibe as citocinas pró-inflamatórias ligadas à sinovite reumatoide.
2. **Farmacocinética:** Cerca de 70% do fármaco é absorvido após sua administração oral (ver Capítulo 54). O metotrexato é metabolizado a um produto hidroxilado menos ativo. Tanto o composto original como o metabólito são poliglutamatados no interior das células, onde permanecem por períodos prolongados. A meia-vida sérica do metotrexato é normalmente de apenas 6 a 9 horas. A hidroxicloroquina pode reduzir a depuração ou aumentar a reabsorção tubular do metotrexato. O metotrexato é excretado principalmente na urina, porém até 30% pode ser excretado na bile.
3. **Indicações:** Embora o esquema posológico mais comum do metotrexato para o tratamento da AR seja de 15 a 25 mg por semana, observa-se um efeito aumentado com 30 a 35 mg por semana. O fármaco diminui a taxa de aparecimento de novas erosões. As evidências sustentam o seu uso na artrite crônica juvenil, e o metotrexato tem sido usado na psoríase, AP, EA, polimiosite, dermatomiosite, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes, LES e vasculite.
4. **Efeitos colaterais:** Os efeitos tóxicos mais comuns consistem em náuseas e úlceras da mucosa. Além disso, muitos outros efeitos colaterais, como leucopenia, anemia, estomatite, ulcerações gastrintestinais e alopecia, provavelmente resultem da inibição da proliferação celular. Com frequência, ocorre hepatotoxicidade relacionada com a dose progressiva, na forma de elevação das enzimas, porém a cirrose é rara (<1%). A hepatotoxicidade não está relacionada com a concentração sérica de metotrexato. Foi documentada uma rara reação pulmonar semelhante à hipersensibilidade, com dispneia aguda, bem como reações pseudolinfomatosas. A incidência de anormalidades das provas de função GI e hepática pode ser reduzida com o uso de leucovorina 24 horas após cada dose semanal ou com a administração diária de ácido fólico, embora isso possa diminuir a eficácia do metotrexato em cerca de 10%. O fármaco está contraindicado durante a gravidez.

booksmedicos.org

MICOFENOLATO DE MOFETILA

1. **Mecanismo de ação:** O micofenolato de mofetila (MMF), um FARMD semissintético, é convertido em ácido micofenólico, a forma ativa do fármaco. O produto ativo inibe a inosina monofosfato desidrogenase, levando à supressão da proliferação dos linfócitos T e B. Distalmente, o fármaco interfere na adesão dos leucócitos às células endoteliais por meio da inibição da E-selectina, P-selectina e molécula de adesão intercelular 1. A farmacocinética e as toxicidades do MMF são discutidas no Capítulo 55.
2. **Indicações:** O MMF mostra-se efetivo no tratamento da doença renal causada por LES e pode ser útil na vasculite e na granulomatose de Wegener. Embora o MMF seja ocasionalmente usado em uma dose de 2 g/dia para o tratamento da AR, não existem dados bem controlados sobre a sua eficácia nessa doença.
3. **Efeitos colaterais:** O MMF está associado a náuseas, dispepsia e dor abdominal. À semelhança da azatioprina, o MMF pode causar hepatotoxicidade. Esse fármaco também pode provocar leucopenia, trombocitopenia e anemia. O fármaco está associado a uma incidência aumentada de infecções. Só raramente tem sido associado à neoplasia maligna.

RITUXIMABE

1. **Mecanismo de ação:** O rituximabe é um agente biológico, um anticorpo monoclonal quimérico, cujo alvo é o linfócito B CD20 (ver Capítulo 55). A depleção dessas células ocorre por meio de citotoxicidade mediada por células e dependente de complemento e pela estimulação da apoptose celular. A depleção dos linfócitos B reduz a inflamação ao diminuir a apresentação de antígenos aos linfócitos T e ao inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias. O rituximabe rapidamente causa depleção das células B periféricas, embora essa depleção não esteja correlacionada com sua eficácia nem com sua toxicidade.
2. **Farmacocinética:** O rituximabe é administrado em duas infusões intravenosas de 1.000 mg, com intervalo de duas semanas. A administração pode ser repetida a cada 6 a 9 meses, quando necessário. Os ciclos repetidos permanecem efetivos. O pré-tratamento com paracetamol, um anti-histamínico e glicocorticoides intravenosos (geralmente 100 mg de metilprednisolona) administrados 30 minutos antes da infusão, diminui a incidência e a gravidade das reações à infusão.
3. **Indicações:** O rituximabe está indicado para o tratamento da AR moderada a gravemente ativa, em associação a metotrexato para pacientes que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais antagonistas do TNF-α. O rituximabe em associação com glicocorticoides também está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com granulomatose de Wegener (também conhecida como granulomatose com poliangeíte) e poliangeíte microscópica e também é usado em outras formas de vasculite (ver Capítulo 54 para o seu uso nos linfomas e nas leucemias).
4. **Efeitos colaterais:** Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem exantema com o primeiro tratamento de 1.000 mg; essa incidência diminui para cerca de 10% com a segunda infusão e diminui progressivamente a cada ciclo posterior de terapia. Esses exantemas em geral não exigem a interrupção da terapia, embora a ocorrência de uma reação urticariforme ou anafilactoide impeça o uso de terapia adicional. As imunoglobulinas (particularmente a IgG e a IgM) podem diminuir com ciclos repetidos de terapia, e podem ocorrer infecções, embora não pareçam estar diretamente associadas à diminuição das imunoglobulinas. Foram relatadas infecções bacterianas, fúngicas e virais graves e, algumas vezes, fatais por um período de até 1 ano após a última dose de rituximabe, e os pacientes com infecções graves e ativas não devem ser tratados com rituximabe. O rituximabe está associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV), o que exige monitoração antes e vários meses depois do início do tratamento. O rituximabe *não* foi associado à ativação da tuberculose nem à ocorrência de linfomas ou outros tumores (ver Capítulo 55). Foram relatadas reações mucocutâneas fatais em pacientes em uso de rituximabe. Podem ocorrer diferentes citopenias, as quais exigem monitoração com hemograma completo a cada 2 a 4 meses em pacientes com AR. Outros efeitos colaterais, como eventos cardiovasculares, são raros.

SULFASSALAZINA

1. **Mecanismo de ação:** A sulfassalazina, um FARMD não biológico sintético, é metabolizada a sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico. A sulfapiridina provavelmente é o componente ativo no tratamento da AR (diferentemente da doença inflamatória intestinal, ver Capítulo 62). Algumas autoridades acreditam que o composto original, a sulfassalazina, também tenha um efeito. Foi documentada uma supressão da resposta das células T à concanavalina, bem como inibição da proliferação as células B *in vitro*. A sulfassalazina ou seus metabólitos *in vitro* inibem a liberação de citocinas inflamatórias produzidas por monócitos ou macrófagos, como, por exemplo, IL-1, -6 e -12 e TNF-α.
2. **Farmacocinética:** Apenas 10 a 20% da sulfassalazina administrada por via oral é absorvida, embora uma fração sofra recirculação êntero-hepática no intestino, onde o fármaco é reduzido pelas bactérias intestinais, liberando sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (ver Figura 62-8). A sulfapiridina é bem absorvida, ao passo que o ácido 5-aminossalicílico permanece não absorvido. Parte da sulfassalazina é excretada em sua forma inalterada na urina, ao passo que a sulfapiridina é excretada após acetilação e hidroxilação hepáticas. A meia-vida da sulfassalazina é de 6 a 17 horas.
3. **Indicações:** A sulfassalazina é efetiva na AR e diminui a progressão radiológica da doença. O fármaco também tem sido usado na artrite crônica juvenil, AP, doença inflamatória intestinal, EA e uveíte associada à espondiloartropatia. O esquema habitual é de 2 a 3 g/dia.
4. **Efeitos colaterais:** Cerca de 30% dos pacientes em uso de sulfassalazina interrompem a medicação devido à ocorrência de toxicidade. Os efeitos colaterais comuns consistem em náuseas, vômitos, cefaleia e exantema. Além disso, observa-se a presença de anemia hemolítica e metemoglobinemia, embora sua ocorrência seja rara. Em 1 a 5% dos pacientes, ocorre neutropenia, ao passo que a trombocitopenia é muito rara. Em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de toxicidade pulmonar e DNA de fita dupla (dsDNA, de *double-stranded DNA*) positivo, porém o lúpus induzido por fármaco é raro. Ocorre infertilidade reversível nos homens, mas a sulfassalazina não afeta a fertilidade das mulheres. O fármaco não parece ser teratogênico.

booksmedicos.org

TOCILIZUMABE

1. **Mecanismo de ação:** O tocilizumabe, um anticorpo humanizado mais recente, liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e ligados à membrana e inibe a sinalização mediada pela IL-6 por meio desses receptores. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos de células, incluindo células T, células B, monócitos, fibroblastos e células sinoviais e endoteliais. A IL-6 está envolvida em uma variedade de processos fisiológicos, como ativação das células T, síntese hepática de proteínas de fase aguda e estimulação dos processos inflamatórios envolvidos em doenças como a AR.
2. **Farmacocinética:** A meia-vida do tocilizumabe depende da dose, sendo de aproximadamente 11 dias para uma dose de 4 mg/kg e de 13 dias para uma dose de 8 mg/kg. A IL-6 pode suprimir várias isoenzimas CYP450; por conseguinte, a inibição da IL-6 pode restaurar a atividade CYP450 em níveis mais altos. Esse efeito pode ser clinicamente relevante para fármacos que são substratos da CYP450 e apresentam uma janela terapêutica estreita (p. ex., ciclosporina ou varfarina), podendo haver necessidade de um ajuste na dose desses medicamentos.

   O tocilizumabe pode ser usado em associação a FARMDs não biológicos ou como monoterapia. Nos Estados Unidos, a dose inicial recomendada para a AR é de 4 mg/kg por via intravenosa, a cada 4 semanas, seguida de um aumento para 8 mg/kg (sem ultrapassar 800 mg/infusão), dependendo da resposta clínica. Na Europa, a dose inicial de tocilizumabe é de 8 mg/kg até 800 mg. A dose do fármaco na AIJS ou na AIJP segue um algoritmo que leva em consideração o peso corporal. Além disso, são recomendadas modificações da dose com base em determinadas alterações laboratoriais, como elevação das enzimas hepáticas, neutropenia e trombocitopenia.
3. **Indicações:** O tocilizumabe está indicado para pacientes adultos com AR ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais FARMDs. Esse fármaco também está indicado para pacientes com mais de dois anos que apresentam AIJS ou AIJP ativas. Um estudo recente mostrou que o tocilizumabe é ligeiramente mais efetivo do que o adalimumabe.
4. **Efeitos colaterais:** Foi constatada a ocorrência de infecções graves, incluindo tuberculose, infecções fúngicas, virais e por outros patógenos oportunistas. Deve-se proceder a uma triagem para tuberculose antes de iniciar o uso do tocilizumabe. As reações adversas mais comuns observadas consistiram em infecções das vias respiratórias superiores, cefaleia, hipertensão e elevação das enzimas hepáticas.

   Em certas ocasiões, ocorrem neutropenia e diminuição das contagens de plaquetas, e deve-se efetuar uma monitoração dos lipídeos (p. ex., colesterol, triglicerídeos, LDL e HDL). Foi relatada a ocorrência de perfuração GI com o uso do tocilizumabe em pacientes com diverticulite ou naqueles em uso de corticosteroides, embora não esteja claro que esse efeito colateral seja mais comum do que com os agentes bloqueadores do TNF-α. O uso do tocilizumabe raramente está associado a distúrbios desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla. Em menos de 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe, observa-se o desenvolvimento de reação anafilática. Ocorre produção de anticorpos antitocilizumabe em 2% dos pacientes, e esses anticorpos estão associados a reações de hipersensibilidade que exigem a interrupção do fármaco.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO TNF-α

As citocinas desempenham uma função central na resposta imune (ver Capítulo 55) e na AR. Apesar da expressão de uma ampla variedade de citocinas nas articulações de pacientes com AR, o TNF-α parece ser particularmente importante no processo inflamatório.

O TNF-α afeta a função celular pela ativação de receptores específicos de TNF ligados à membrana (TNFR1, TNFR2). Foram aprovados cinco FARMDs biológicos que interferem no TNF-α para o tratamento da AR e de outras doenças reumáticas (Figura 36-4). Esses fármacos apresentam muitos efeitos colaterais em comum, esses efeitos são discutidos no final desta seção.

Adalimumabe

1. **Mecanismo de ação:** O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG_1 anti-TNF totalmente humano. Esse composto forma complexos com o TNF-α solúvel e impede sua interação com os receptores de superfície celular p55 e p75. Isso resulta em infrarregulação da função dos macrófagos e das células T.
2. **Farmacocinética:** O adalimumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de 10 a 20 dias. Sua depuração diminui em mais de 40% na presença de metotrexato, e a formação de anticorpo antimonoclonal humano diminui quando o metotrexato é administrado concomitantemente. A dose habitual na AR é de 40 mg em semanas alternadas; com frequência, aumenta-se a dose para 40 mg por semana. Na psoríase, são administrados 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 1 e, em seguida, 40 mg em semanas alternadas. A dose inicial na doença inflamatória intestinal é mais alta; os pacientes recebem 160 mg na semana 0, 80 mg 2 semanas depois e, em seguida, uma dose de manutenção de 40 mg em semanas alternadas. Os pacientes com colite ulcerativa devem continuar o tratamento de manutenção depois de 8 semanas se houver evidências de remissão nessa época. A dose do adalimumabe depende do peso corporal em pacientes com AIJ; 20 mg em semanas alternadas para pacientes com 15 a 30 kg e 40 mg em semanas alternadas para pacientes com 30 kg ou mais.
3. **Indicações:** O adalimumabe está aprovado para o tratamento da AR, EA, AP, AIJ, psoríase em placas, doença de Crohn e colite ulcerativa. O fármaco diminui a taxa de formação de novas erosões. Mostra-se efetivo como monoterapia e em associação com metotrexato e outros FARMDs não biológicos. Com base apenas em relatos de casos e séries de casos, foi também constatada a eficácia do adalimumabe no tratamento da doença de Behçet, sarcoidose e, notavelmente, uveíte não infecciosa.

Certolizumabe

1. **Mecanismo de ação:** O certolizumabe é um fragmento Fab de anticorpo humanizado recombinante, conjugado a um polietilenoglicol (PEG), com especificidade para o TNF-α humano. O fármaco neutraliza o TNF-α ligado à membrana solúvel de modo dependente da dose. Além disso, o certolizumabe não contém uma região F_c encontrada em um anticorpo completo e não fixa o complemento nem provoca citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo *in vitro*.

booksmedicos.org

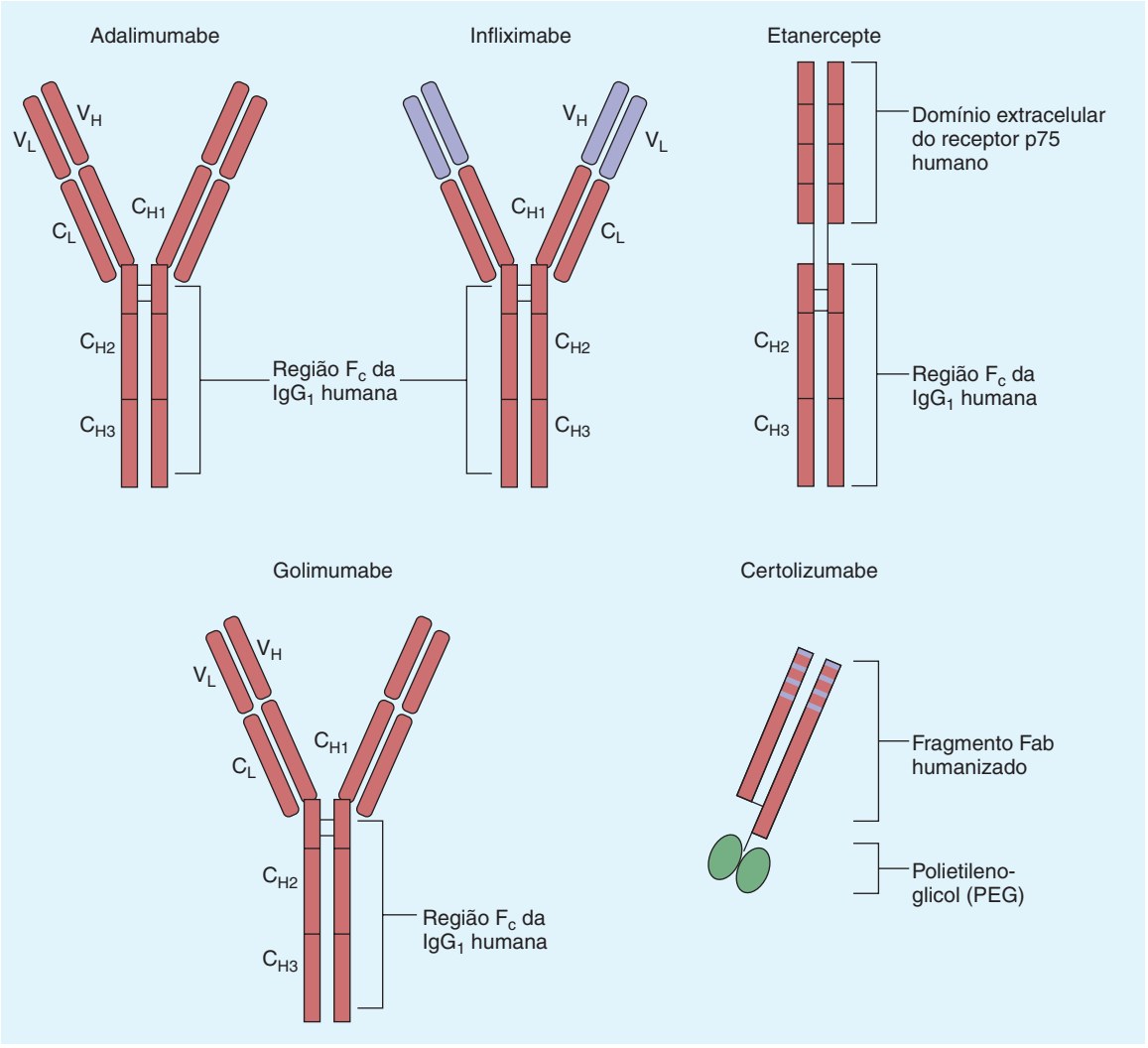


FIGURA 36-4 Estruturas dos antagonistas do TNF-α usados na artrite reumatoide. C_H, cadeia pesada constante; C_L, cadeia leve constante; F_c, região complexa da imunoglobulina; V_H, cadeia pesada variável; V_L, cadeia leve variável. Regiões em vermelho, de origem humana; regiões em azul, de origem murina; regiões em verde, polietilenoglicol (PEG).

2. **Farmacocinética:** O certolizumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de 14 dias. O metotrexato diminui o aparecimento de anticorpos dirigidos contra o certolizumabe. A dose habitual para a AR é de 400 mg inicialmente e nas semanas 2 e 4, seguida de 200 mg em semanas alternadas ou 400 mg a cada 4 semanas.
3. **Indicações:** O certolizumabe está indicado para o tratamento de adultos com AR moderada a gravemente ativa. Pode ser usado como monoterapia ou em associação a FARMD não biológicos. Além disso, o certolizumabe é aprovado para pacientes adultos com doença de Crohn, AP ativa e EA ativa.

Etanercepte

1. **Mecanismo de ação:** O etanercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em dois componentes de receptores p75 solúveis do TNF ligados à porção F_c da IgG_1 humana (Figura 36-4); o fármaco liga-se a moléculas de TNF-α e também inibe a linfotoxina α.
2. **Farmacocinética:** O etanercepte é administrado por via subcutânea, em uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg semanalmente. Na psoríase, são administrados 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguidos de 50 mg semanalmente. O fármaco é absorvido lentamente e alcança uma concentração máxima dentro de 72 horas após sua administração. O etanercepte apresenta uma meia-vida de eliminação sérica média de 4,5 dias. Um estudo recente demonstrou uma redução cardiográfica com o uso de 50 mg de etanercepte por semana.
3. **Indicações:** O etanercepte foi aprovado para o tratamento da AR, artrite crônica juvenil, psoríase, AP e EA. Pode ser usado como monoterapia, embora mais de 70% dos pacientes tratados com esse fármaco também utilizam o metotrexato. O etanercepte diminui a taxa de formação de novas erosões em comparação com o metotrexato isoladamente. É também usado em outras síndromes reumáticas, como esclerodermia, granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener), arterite de células gigantes, doença de Behçet, uveíte e sarcoidose.

booksmedicos.org

Golimumabe

1. **Mecanismo de ação:** O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano com alta afinidade pelo TNF-α solúvel e ligado à membrana. O fármaco neutraliza efetivamente os efeitos inflamatórios produzidos pelo TNF-α observados em doenças como a AR.
2. **Farmacocinética:** O golimumabe é administrado por via subcutânea e apresenta meia-vida de aproximadamente 14 dias. O uso concomitante com metotrexato aumenta os níveis séricos de golimumabe e diminui a produção de anticorpos antigolimumabe. A dose recomendada para o tratamento da AR, AP e EA é de 50 mg, a cada 4 semanas. Uma dose maior de golimumabe é usada para o tratamento da colite ulcerativa da seguinte maneira: 200 mg inicialmente na semana 0, seguidos de 100 mg na semana 2 e, depois disso, a cada 4 semanas.
3. **Indicações:** O golimumabe, administrado com metotrexato, está indicado para o tratamento da AR moderada a gravemente ativa em pacientes adultos. O fármaco também está indicado para o tratamento da AP e da EA, bem como para a colite ulcerativa moderada a grave.

Infliximabe

1. **Mecanismo de ação:** O infliximabe (Figura 36-4) é um anticorpo monoclonal IgG_1 quimérico (25% de origem murina, 75% de origem humana) que se liga com alta afinidade ao TNF-α solúvel e, possivelmente, ligado à membrana. O mecanismo de ação provavelmente é idêntico ao do adalimumabe.
2. **Farmacocinética:** O infliximabe é administrado em forma de infusão intravenosa com "indução" nas semanas 0, 2 e 6 e manutenção a cada 8 semanas, posteriormente. A dose é de 3 a 10 mg/kg, embora a dose habitual seja de 3 a 5 mg/kg a cada 8 semanas. Existe uma relação entre a concentração sérica e o efeito, embora a depuração, em cada caso, exiba uma acentuada variação. A meia-vida terminal é de 9 a 12 dias, sem acúmulo após doses repetidas no intervalo recomendado de oito semanas. Após terapia intermitente, o infliximabe induz a produção de anticorpos antiquiméricos humanos em até 62% dos pacientes. A terapia concomitante com metotrexato diminui acentuadamente a prevalência de anticorpos antiquiméricos humanos.
3. **Indicações:** O infliximabe está aprovado para uso no tratamento da AR, EA, AP, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença inflamatória intestinal pediátrica e psoríase. O fármaco está sendo usado sem indicação na bula em outras doenças, incluindo granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener), arterite de células gigantes, doença de Behçet, uveíte e sarcoidose. Na AR, o infliximabe com metotrexato diminui a taxa de formação de novas erosões. Embora seja recomendado o uso concomitante do metotrexato com o infliximabe, vários outros FARMDs, incluindo antimaláricos, azatioprina, leflunomida e ciclosporina, podem ser utilizados como terapia de apoio para esse fármaco. O infliximabe também é usado como monoterapia.

Efeitos colaterais dos agentes bloqueadores do TNF-α

Os agentes bloqueadores do TNF-α apresentam múltiplos efeitos colaterais em comum. O risco de infecções bacterianas e de infecção dependente de macrófagos (incluindo tuberculose, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas) está aumentado, embora permaneça muito baixo. A ativação da tuberculose latente é menor com o etanercepte do que com outros agentes bloqueadores do TNF-α. Todavia, todos os pacientes devem ser submetidos à triagem para tuberculose latente ou ativa antes de iniciar um agente bloqueador do TNF-α. O uso desses fármacos também está associado a um risco aumentado de reativação do HBV, e é importante efetuar uma triagem para HBV antes de iniciar o tratamento.

Os agentes bloqueadores do TNF-α aumentam o risco de câncer de pele – incluindo melanoma –, exigindo um exame periódico da pele, particularmente em pacientes de alto risco. Por outro lado, não há evidências bem definidas de um risco aumentado de neoplasias malignas sólidas ou linfomas com o uso de agentes bloqueadores do TNF-α, e a sua incidência pode não ser diferente em comparação com outros FARMDs ou com a própria AR ativa. Foi documentada uma baixa incidência de anticorpos dsDNA recém-formados e fatores antinucleares (FAN) com o uso de agentes bloqueadores do TNF-α, porém o lúpus clínico é extremamente raro, e a presença de anticorpos FAN e dsDNA em si não contraindica o uso de agentes bloqueadores do TNF-α. Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) limítrofe ou franca, os agentes bloqueadores do TNF-α podem exacerbar a IC. Os agentes bloqueadores do TNF-α podem induzir o sistema imune a desenvolver anticorpos contra o fármaco em cerca de 17% dos casos. Esses anticorpos podem interferir na eficácia do fármaco e correlacionam-se com reações no local de infusão. Em 20 a 40% dos pacientes, ocorrem reações no local de injeção, embora raramente levem à interrupção do tratamento. Foram relatados casos de alopecia areata, hipertricose e líquen plano erosivo. A ocorrência de pseudolinfomas cutâneos foi descrita raramente com o uso de agentes bloqueadores do TNF-α, particularmente infliximabe. Os agentes bloqueadores do TNF-α podem aumentar o risco de úlceras gastrintestinais e perfuração do intestino grosso, incluindo a perfuração diverticular e do apêndice.

A pneumonia intersticial inespecífica, a psoríase e uma síndrome semelhante à sarcoidose estão entre os efeitos tóxicos raros relatados em associação ao uso de bloqueadores do TNF-α. Foram relatados raros casos de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia. O fármaco precipitante deve ser interrompido nesses casos.

TOFACITINIBE

1. **Mecanismo de ação:** O tofacitinibe é uma pequena molécula sintética, que inibe de forma seletiva todos os membros da família da Janus cinase (JAK, ver Capítulo 2) em graus variáveis. Em doses terapêuticas, o tofacitinibe exerce seu efeito principalmente pela inibição da JAK3 e, em menor grau, da JAK1, interrompendo, assim, a via de sinalização JAK-STAT. Essa via desempenha uma importante função na patogênese das doenças autoimunes, incluindo AR. O complexo JAK3/JAK1 é responsável pela transdução de sinais a partir do receptor de cadeia γ (IL-2RG) comum para IL-2, -4, -7, -9, -15 e -21, o que influencia subsequentemente a transcrição de vários genes de importância fundamental para a diferenciação, a proliferação e a função das células NK e dos linfócitos T e B. Além disso, a JAK1 (em combinação com outras JAK) controla a transdução de sinais a partir dos receptores de IL-6 e interferona. Os pacientes com AR

booksmedicos.org

que recebem tratamento com tofacitinibe apresentam uma rápida redução da proteína C-reativa.

2. **Farmacocinética:** O tofacitinibe é um FARMD oral de alvo específico. A dose recomendada no tratamento da AR é de 5 mg, duas vezes ao dia; observa-se uma tendência bem definida a um aumento da resposta (e da toxicidade) com o dobro dessa dose. O tofacitinibe apresenta uma biodisponibilidade oral absoluta de 74%, as refeições ricas em gordura não afetam a área sob a curva (AUC, *area under the curve*), e a meia-vida de eliminação é de cerca de 3 horas. O metabolismo (de 70%) ocorre no fígado, principalmente pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2C19. Os 30% remanescentes são excretados de modo inalterado pelos rins. Os pacientes em uso de inibidores das enzimas CYP e aqueles com comprometimento hepático ou renal moderado necessitam de uma redução da dose para 5 mg uma vez ao dia. Esse fármaco não deve ser administrado a pacientes com doença hepática grave.
3. **Indicações:** O tofacitinibe foi originalmente desenvolvido para prevenir a rejeição de aloenxerto de órgãos sólidos. Foi também testado para o tratamento da doença inflamatória intestinal, espondiloartrite, psoríase e ressecamento dos olhos. Até o momento, o tofacitinibe está aprovado nos Estados Unidos apra o tratamento de pacientes adultos com AR moderada a gravemente ativa, que não responderam ou que apresentam intolerância ao metotrexato. Não está aprovado na Europa para essa indicação. Pode ser usado como monoterapia ou em associação com outros FARMDs não biológicos, incluindo o metotrexato.
4. **Efeitos colaterais:** À semelhança dos FARMDs biológicos, o tofacitinibe aumenta ligeiramente o risco de infecção e não deve ser usado com imunossupressores potentes ou FARMDs biológicos, devido a efeitos imunossupressores aditivos. As infecções mais comuns consistem em infecção das vias respiratórias superiores e infecção do trato urinário. Foram também relatadas infecções mais graves, incluindo pneumonia, celulite, candidíase esofágica e outras infecções oportunistas. Todos os pacientes devem ser submetidos à triagem para tuberculose latente ou ativa antes de iniciar o tratamento. Foi relatada a ocorrência de linfomas ou de outras neoplasias malignas, como câncer de pulmão e de mama, em pacientes com uso de tofacitinibe, porém alguns estudos discutem o uso potencial de inibidores da JAK no tratamento de certos linfomas. São observadas elevações dependentes da dose nos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e colesterol total em pacientes tratados com tofacitinibe, surgindo frequentemente dentro de cerca de 6 semanas após o início do tratamento; por esse motivo, é necessário monitorar os níveis de lipídeos. Embora o tofacitinibe produza um aumento dependente da dose nas células B CD19 e nas células T CD4, juntamente com uma redução das células NK CD16/CD56, a importância clínica dessas alterações ainda não foi esclarecida. Ocorrem neutropenia e anemia relacionadas com o fármaco, exigindo a sua interrupção. Outros efeitos relatados do tofacitinibe, incluem cefaleia, diarreia, elevação das enzimas hepáticas e perfuração gastrintestinal.

INIBIDORES DA INTERLEUCINA-1

A IL-1α desempenha uma importante função na patogênese de várias doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo AR. A IL-1β e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA) são outros membros da família da IL-1. Todos os três ligam-se a receptores de IL-1 da mesma maneira. Entretanto, o IL-1RA não desencadeia a via de sinalização intracelular e, portanto, atua como inibidor competitivo da IL-1α e IL-β pró-inflamatórias.

Anacinra

1. **Mecanismo de ação:** A anacinra é o fármaco mais antigo dessa família; todavia, hoje em dia, é raramente usada no tratamento da AR. A anacinra é um IL-1RA recombinante; bloqueia o efeito da IL-1α e da IL-1β sobre os receptores de IL-1, diminuindo, assim, a resposta imune nas doenças inflamatórias.
2. **Farmacocinética:** A anacinra é administrada por via subcutânea e alcança uma concentração plasmática máxima depois de 3 a 7 horas. A biodisponibilidade absoluta é de 95%, e o fármaco apresenta uma meia-vida terminal de 4 a 6 horas. A dose recomendada no tratamento da AR é de 100 mg ao dia. A dose de anacinra depende do peso corporal no tratamento da síndrome periódica associada à criopirina (SPAC), iniciando com 1 a 2 mg/kg/dia até uma dose máxima de 8 mg/kg/dia. Recomenda-se uma redução na frequência de administração da anacinra para dias alternados em pacientes com insuficiência renal.
3. **Indicações:** A anacinra está aprovada para o tratamento da AR moderada a gravemente ativa em pacientes adultos, porém não é muito efetiva e raramente é usada para essa indicação. Entretanto, constitui o fármaco de escolha para a SPAC, particularmente o subtipo de doença inflamatória multissistêmica de início no período neonatal (DIMIN). A anacinra é efetiva na gota (ver adiante) e é utilizada no tratamento de outras doenças, incluindo doença de Behçet e AIJ de início no adulto. Seu uso na arterite de células gigantes é controverso.

Canacinumabe

1. **Mecanismo de ação:** O canacinumabe é um anticorpo monoclonal IgG_1/κ humano dirigido contra a IL-1β. Forma um complexo com a IL-1β, impedindo a sua ligação aos receptores de IL-1.
2. **Farmacocinética:** O canacinumabe é administrado em injeção subcutânea. Alcança uma concentração sérica máxima 7 dias após uma única injeção subcutânea. O canacinumabe apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 66% e meia-vida terminal média de 26 dias. A dose recomendada para pacientes com AIJS com peso acima de 7,5 kg é de 4 mg/kg, a cada 4 semanas. Existe um algoritmo ajustado para o peso corporal para o tratamento SPAC.
3. **Indicações:** O canacinumabe está indicado para a AIJS ativa em crianças a partir de 2 anos. É também usado no tratamento da SPAC, particularmente os subtipos de síndrome autoinflamatória fria familiar e síndrome de Muckle-Wells para adultos e crianças a partir de 4 anos. O canacinumabe também é usado no tratamento da gota (ver adiante).

Rilonacepte

1. **Mecanismo de ação:** O rilonacepte é o domínio de ligação de ligante do receptore de IL-1. Liga-se principalmente à IL-1β e liga-se com menor afinidade à IL-1α e IL-1RA. O rilonacepte neutraliza a IL-1β e impede a sua ligação aos receptores de IL-1.
2. **Farmacocinética:** A dose de rilonacepte por via subcutânea para a SPAC depende da idade. Em pacientes com 12 a 17

booksmedicos.org

anos de idade, a dose de ataque é de 4,4 mg/kg (máximo de 320 mg), com dose de manutenção de 2,2 mg/kg (máximo de 160 mg) por semana. Indivíduos a partir de 18 anos recebem 320 mg como dose de ataque, seguida de 160 mg por semana. A concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico é alcançada depois de 6 semanas.

3. **Indicações:** O rilonacepte está aprovado para o tratamento dos subtipos de SPAC: a síndrome autoinflamatória fria familiar e a síndrome de Muckle-Wells em pacientes a partir de 12 anos. O rilonacepte também é usado no tratamento da gota (ver adiante).

Efeitos colaterais dos inibidores da interleucina-1

Os efeitos colaterais mais comuns consistem em reações no local de injeção (até 40%) e infecções das vias respiratórias superiores. Raramente, ocorrem infecções graves em pacientes tratados com inibidores da IL-1. Foi relatada a ocorrência de cefaleia, dor abdominal, náusea, diarreia, artralgia e doença semelhante à gripe, bem como reações de hipersensibilidade. Os pacientes em uso de inibidores da IL-1 podem apresentar neutropenia transitória, que exigem monitoração regular das contagens de neutrófilos.

BELIMUMABE

O belimumabe é um anticorpo que inibe especificamente o estimulador dos linfócitos B (BLyS). É administrado como infusão intravenosa. A dose recomendada é de 10 mg/kg nas semanas 0, 2, 4 e, em seguida, a cada 4 semanas. O belimumabe apresenta uma meia-vida de distribuição de 1,75 dia e uma meia-vida terminal de 19,4 dias.

O belimumabe está aprovado apenas para o tratamento de pacientes adultos com LES soropositivo ativo que estão recebendo tratamento convencional. O fármaco foi aprovado depois de uma série demorada de ensaios clínicos, e o seu lugar no arsenal terapêutico do LES não está bem definido. O belimumabe não deve ser usado em pacientes com manifestações renais ou neurológicas ativas do LES, visto que não se dispõe de dados para essas condições. Além disso, a eficácia do belimumabe não foi testada em associação com outros FARMDs biológicos ou com a ciclofosfamida.

Os efeitos colaterais mais comuns do belimumabe consistem em náuseas, diarreia e infecção das vias respiratórias. À semelhança de outros FARMDs biológicos, observa-se um ligeiro aumento no risco de infecção, incluindo infecções graves. Foram relatados casos de depressão e suicídio em pacientes com uso de belimumabe, embora esses pacientes possam ter apresentado LES neurológico, confundindo, assim, a relação causal. As reações à infusão, incluindo anafilaxia, estão entre os outros efeitos colaterais. Em uma pequena porcentagem de pacientes, verifica-se a produção de anticorpos contra o belimumabe, porém o seu significado clínico não está bem esclarecido.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

Em levantamento conduzido em 1998, cerca de 50% dos reumatologistas na América do Norte estavam tratando a AR moderadamente agressiva com terapia de combinação, e, no momento atual, é provável que o uso de associações de fármacos seja muito maior. Podem-se planejar racionalmente associações de FARMDs com base nos mecanismos complementares de ação e farmacocinética e toxicidade não superpostas.

Quando acrescentados à terapia de base com metotrexato, a ciclosporina, a cloroquina, a hidroxicloroquina, a leflunomida, o infliximabe, o adalimumabe, o rituximabe e o etanercepte apresentam uma melhora de sua eficácia. A terapia tríplice com metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina parece ser tão efetiva quanto o etanercepte e o metotrexato. Por outro lado, a azatioprina ou sulfassalazina em associação com metotrexato não resultam em qualquer benefício terapêutico adicional. Em certas ocasiões, foram usadas outras associações.

Embora se possa esperar que a terapia de combinação resulte em maior toxicidade, isso frequentemente não ocorre. O uso dessa terapia em pacientes que não respondem de modo adequado à monoterapia constitui, atualmente, a regra no tratamento da AR.

GLICOCORTICOIDES

A farmacologia geral dos corticosteroides, incluindo seu mecanismo de ação, farmacocinética e outras aplicações, é discutida no Capítulo 39.

Indicações

Os corticosteroides vêm sendo utilizados em 60 a 70% dos pacientes com AR. Seus efeitos são imediatos e notáveis, e esses fármacos têm a capacidade de retardar o aparecimento de novas erosões ósseas. Os corticosteroides podem ser administrados para algumas manifestações extra-articulares graves da AR, como pericardite ou comprometimento ocular, ou durante períodos de exacerbação. Quando a prednisona é necessária como terapia em longo prazo, a dose não deve ultrapassar 7,5 mg ao dia, e deve-se incentivar sua redução gradual. Em geral, a terapia com corticosteroides em dias alternados não é bem-sucedida na AR.

Outras doenças reumáticas para as quais os efeitos anti-inflamatórios potentes desses fármacos podem ser úteis incluem vasculite, LES, granulomatose de Wegener, AP, arterite de células gigantes, sarcoidose e gota. Os corticosteroides intra-articulares costumam ser úteis para alívio dos sintomas dolorosos e, quando bem-sucedidos, são preferíveis a um aumento da dose da medicação sistêmica.

Alguns dos sintomas da AR, particularmente rigidez matinal e dor articular, seguem um ritmo circadiano, provavelmente devido a um aumento das citocinas pró-inflamatórias nas primeiras horas da manhã. Uma abordagem recente utiliza a **prednisona de liberação tardia** para o tratamento da rigidez matinal e dor na AR. O comprimido contém uma camada externa inativa e um núcleo do fármaco ativo. A camada externa dissolve-se no decorrer de 4 a 6 horas, liberando a prednisona. A administração do fármaco às 21 ou 22 horas resulta em um pequeno pulso de prednisona às 2 ou 4 horas da manhã, diminuindo as citocinas inflamatórias circadianas. Em baixas doses de 3 a 5 mg de prednisona, o eixo hipófise-suprarrenal não parece ser afetado.

Efeitos colaterais

O uso prolongado de corticosteroides resulta em efeitos tóxicos graves e incapacitantes, descritos no Capítulo 39. Muitos desses efeitos colaterais ocorrem com doses abaixo de 7,5 mg de

booksmedicos.org

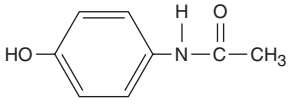
equivalente de prednisona ao dia, e muitos especialistas acreditam que a administração de até mesmo 3 a 5 mg/dia pode causar efeitos colaterais em indivíduos suscetíveis, quando essa classe de fármacos é usada por períodos prolongados.

OUTROS ANALGÉSICOS

O paracetamol é um dos fármacos mais importantes utilizados no tratamento da dor leve a moderada, quando não há necessidade de efeito anti-inflamatório. A fenacetina, um profármaco que é metabolizado a paracetamol, é mais tóxica e não deve ser usada.

PARACETAMOL

O paracetamol é o metabólito ativo da fenacetina, sendo responsável por seu efeito analgésico. Trata-se de um inibidor fraco da COX-1 e da COX-2 nos tecidos periféricos, não possuindo efeito anti-inflamatório significativo.



1. **Farmacocinética:** O paracetamol é administrado por via oral. As concentrações sanguíneas máximas são geralmente alcançadas em 30 a 60 minutos. O paracetamol liga-se fracamente às proteínas plasmáticas e é metabolizado, em parte, por enzimas microssomais hepáticas ao sulfato e glicuronídeo inativos (ver Figura 4-5). Menos de 5% são excretados de modo inalterado. Um metabólito menor, porém altamente reativo (N-acetil-*p*-benzoquinona), é importante em grandes doses, visto que é tóxico tanto para o fígado como para o rim (ver Capítulo 4). A meia-vida do paracetamol é de 2 a 3 horas e não é relativamente afetada pela função renal. Com o uso de doses tóxicas ou na presença de doença hepática, pode ocorrer um aumento de duas vezes ou mais na meia-vida.
2. **Indicações:** Apesar de ser considerado equivalente ao ácido acetilsalicílico como agente analgésico e antipirético, o paracetamol carece de propriedades anti-inflamatórias. Esse fármaco não afeta os níveis de ácido úrico e carece de propriedades inibidoras das plaquetas. Mostra-se útil no alívio da dor de intensidade leve a moderada, como cefaleia, mialgia, dor pós-parto e outras circunstâncias nas quais o ácido acetilsalicílico é um analgésico efetivo. O paracetamol como única medicação constitui um tratamento inadequado para condições inflamatórias, como a AR. Para a obtenção de uma analgesia leve, o paracetamol é o fármaco preferido para pacientes alérgicos ao ácido acetilsalicílico, ou quando os salicilatos são pouco tolerados. Ele é preferível ao ácido acetilsalicílico em pacientes com hemofilia, naqueles com história de úlcera péptica e em indivíduos nos quais o ácido acetilsalicílico desencadeia broncospasmo. Diferentemente do ácido acetilsalicílico, o paracetamol não antagoniza os efeitos dos agentes uricusúricos.
3. **Efeitos colaterais:** Em doses terapêuticas, pode-se observar, em certas ocasiões, uma discreta elevação reversível das enzimas hepáticas. Com o uso de doses maiores, podem ocorrer tontura, excitação e desorientação. A ingestão de 15 g de paracetamol pode ser fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave, com necrose centrilobular, algumas vezes associada a necrose tubular renal aguda (ver Capítulos 4 e 58).

   Dados atuais indicam que o paracetamol até mesmo em uma dose de 4 g está associado a um aumento nas anormalidades das provas de função hepática. Em geral, não se recomenda o uso de doses acima de 4 g/dia, e uma história de alcoolismo contraindica até mesmo essa dose. Os sintomas iniciais de lesão hepática consistem em náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Ocorreram casos de lesão renal sem lesão hepática, mesmo após a administração de doses habituais de paracetamol. O tratamento da superdosagem é muito menos satisfatório do que aquele para a superdosagem de ácido acetilsalicílico. Além da terapia de suporte, deve-se fornecer grupos sulfidrílicos na forma de acetilcisteína para neutralizar os metabólitos tóxicos (ver Capítulo 58).

   A anemia hemolítica e a metemoglobinemia constituem efeitos colaterais muito raros. Não foi constatada a ocorrência de nefrite intersticial nem necrose papilar – que constituem complicações graves da fenacetina –, e tampouco ocorreu sangramento GI. É necessário ter cautela em pacientes com qualquer tipo de doença hepática.
4. **Dose:** A dor aguda e a febre podem ser tratadas efetivamente com 325 a 500 mg, quatro vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores para crianças. Na atualidade, recomenda-se que a dose para adultos não ultrapasse 4 g/dia na maioria dos casos.

CETOROLACO

O cetorolaco é um AINE promovido para uso sistêmico, principalmente como analgésico em curto prazo (cuja administração não deve se estender por mais de 1 semana), e não como agente anti-inflamatório (embora tenha propriedades típicas dos AINEs). A farmacocinética do cetorolaco é apresentada na Tabela 36-1. Esse fármaco é um analgésico efetivo, que vem sendo utilizado com sucesso para substituir a morfina em algumas situações envolvendo dor pós-operatória leve a moderada. Com mais frequência, é administrado por via intramuscular ou intravenosa, embora se disponha de uma formulação oral. Quando usado com um opioide, o cetorolaco pode diminuir a necessidade de opioide em 25 a 50%. Os efeitos tóxicos assemelham-se àqueles de outros AINEs (ver páginas 620-621), embora a toxicidade renal seja mais comum com o uso crônico.

TRAMADOL

O tramadol é um analgésico sintético de ação central, estruturalmente relacionado com os opioides. Como a naloxona, um bloqueador dos receptores de opioides, inibe apenas 30% do efeito analgésico do tramadol, o mecanismo de ação desse fármaco deve envolver receptores tanto não opioides como opioides. O tramadol não apresenta efeitos anti-inflamatórios significativos. O fármaco pode exercer parte de seu efeito analgésico por meio de aumento da liberação de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e inibição da recaptação de norepinefrina e 5-HT (ver Capítulo 31).

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

A gota é uma doença metabólica caracterizada por episódios recorrentes de artrite aguda, devido a depósitos de urato monossódico nas articulações e nas cartilagens. Além disso, podem

booksmedicos.org

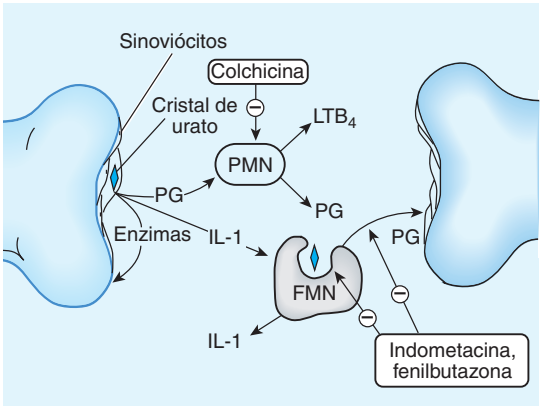


FIGURA 36-5 Eventos fisiopatológicos em uma articulação acometida pela gota. Os sinoviócitos fagocitam os cristais de urato e, a seguir, secretam mediadores da inflamação, que atraem e ativam os leucócitos polimorfonucleares (PMN) e os fagócitos mononucleares (FMN) (macrófagos). Os fármacos ativos na gota inibem a fagocitose dos cristais e a liberação de mediadores inflamatórios pelos leucócitos PMN e macrófagos. PG, prostaglandina; IL-1, interleucina-1; LTB_4, leucotrieno B_4.

ocorrer cálculos renais de ácido úrico, tofos e nefrite intersticial. Os efeitos cardiovasculares adversos também estão se tornando mais evidentes. A gota costuma estar associada a níveis séricos elevados de ácido úrico (hiperuricemia), uma substância pouco solúvel, que é o principal produto final do metabolismo das purinas. Na maioria dos mamíferos, a uricase converte o ácido úrico em alantoína mais solúvel; essa enzima está ausente nos seres humanos. Embora os episódios de gota clínica estejam associados à hiperuricemia, a maioria dos indivíduos com hiperuricemia pode nunca desenvolver um quadro clínico em decorrência da deposição de cristais de urato.

O tratamento da gota tem por objetivo aliviar os ataques agudos da doença e evitar episódios recorrentes de gota e litíase de urato. O tratamento da gota aguda baseia-se no conhecimento atual dos eventos fisiológicos que ocorrem nessa doença (Figura 36-5). A gota clínica depende de um complexo macromolecular de proteínas, denominado NLRP3, que regula a ativação da IL-1. Os cristais de urato ativam o NLRP3, resultando na liberação de prostaglandinas e enzimas lisossômicas pelos sinoviócitos. Atraídos por esses mediadores quimiotáticos, os leucócitos polimorfonucleares migram para o espaço articular e amplificam o processo inflamatório em curso. Nas fases mais avançadas da crise, aparecem números aumentados de fagócitos mononucleares (macrófagos), que ingerem os cristais de urato e liberam mais mediadores da inflamação.

Antes do início da terapia crônica de redução do urato para a gota, os pacientes cuja hiperuricemia esteja associada à gota e litíase de urato precisam ser claramente diferenciados dos indivíduos que só apresentam hiperuricemia. A eficácia do tratamento farmacológico em longo prazo no indivíduo assintomático com hiperuricemia ainda não está comprovada. Embora existam dados sugerindo uma relação bem definida entre o grau de elevação do ácido úrico e a probabilidade de gota clínica, os níveis de ácido úrico em alguns indivíduos podem estar elevados até 2 desvios-padrão acima da média durante a vida, sem consequências adversas. Muitos fármacos diferentes já foram usados para o tratamento da gota aguda e crônica. Entretanto, a não adesão a esses fármacos é extremamente comum; foi documentada uma adesão de 18 a 26% em pacientes mais jovens. Os profissionais de saúde devem estar atentos para a importância da adesão do paciente ao tratamento.

COLCHICINA

Embora os AINEs, os corticosteroides ou a colchicina sejam os fármacos de primeira linha para a gota aguda, a colchicina foi o principal tratamento durante muitos anos. A colchicina é um alcaloide isolado do açafrão-do-outono, *Colchicum autumnale*. Sua estrutura é apresentada na Figura 36-6.

1. **Farmacocinética:** A colchicina é absorvida rapidamente após administração oral, alcança níveis plasmáticos máximos dentro de 2 horas e é eliminada com meia-vida sérica de 9 horas. Os metabólitos são excretados no trato intestinal e na urina.
2. **Farmacodinâmica:** A colchicina alivia a dor e a inflamação da artrite gotosa em 12 a 24 horas, sem alterar o metabolismo ou a excreção dos uratos e sem exercer outros efeitos analgésicos. O fármaco produz seus efeitos anti-inflamatórios por meio de sua ligação à proteína intracelular, a tubulina, impedindo, assim, a polimerização em microtúbulos e a consequente inibição da migração e fagocitose dos leucócitos. Inibe também a formação de leucotrieno B_4 e de IL-1β. Vários dos efeitos colaterais do fármaco são produzidos pela inibição da polimerização da tubulina e da mitose celular.

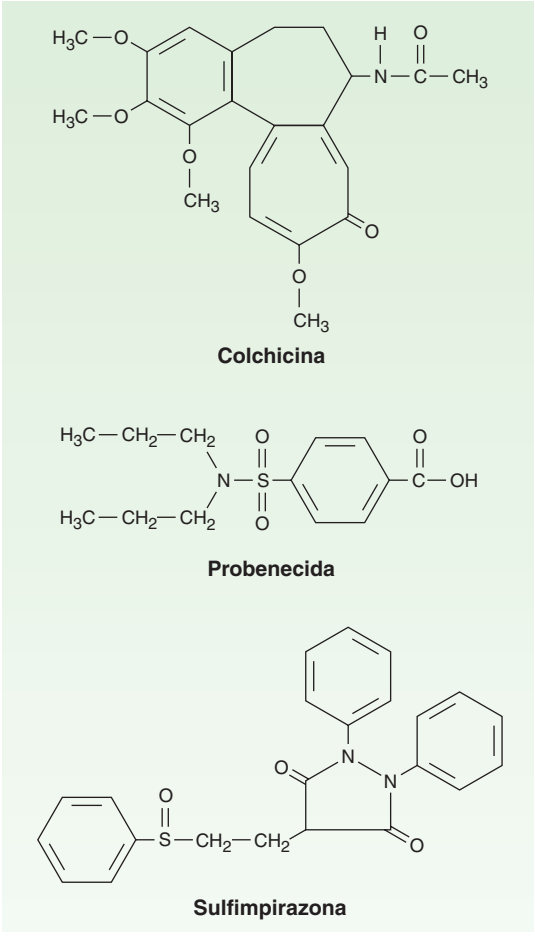


FIGURA 36-6 Colchicina e fármacos uricosúricos.

booksmedicos.org

3. **Indicações:** A colchicina está indicada para a gota e também é utilizada entre os ataques (o "período intercrítico") para profilaxia prolongada (em doses pequenas). A colchicina atua na prevenção das crises de febre aguda do Mediterrâneo e pode exercer um leve efeito benéfico na artrite sarcoide e na cirrose hepática. A colchicina também é usada no tratamento e na prevenção da pericardite, pleurite e doença arterial coronariana, provavelmente em virtude de seu efeito anti-inflamatório. *Embora tenha sido administrada por via intravenosa, essa via não é mais aprovada pela FDA (2009).*
4. **Efeitos colaterais:** Com frequência, a colchicina provoca diarreia e, em certas ocasiões, pode causar náuseas, vômitos e dor abdominal. Foi também observada a ocorrência de necrose hepática, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada e crises convulsivas. Em raros casos, a colchicina pode provocar queda dos cabelos e depressão da medula óssea, bem como neurite periférica, miopatia e, em algumas ocasiões, morte. Os eventos adversos mais graves têm sido associados à administração intravenosa do fármaco.
5. **Dose:** Na profilaxia (uso mais comum), a dose de colchicina é de 0,6 mg, 1 a 3 vezes ao dia. Para interromper um ataque de gota, um esquema de 1,2 mg seguido de uma única dose oral de 0,6 mg foi tão efetivo quanto esquemas com doses mais altas, e os efeitos colaterais foram menores com esse esquema de dose mais baixa. Em fevereiro de 2008, a FDA solicitou que as preparações intravenosas contendo colchicina fossem retiradas do mercado nos Estados Unidos, devido a seus efeitos colaterais potencialmente fatais. Por conseguinte, a colchicina intravenosa não está mais disponível.

   Em 2009, a FDA aprovou uma nova formulação oral de colchicina para o tratamento da gota aguda, permitindo a comercialização de um nome comercial da colchicina exclusivamente nos Estados Unidos. No resto do mundo, dispõe-se da colchicina genérica.

AINE NA GOTA

Além de inibir a prostaglandina sintase, os AINEs também inibem a fagocitose dos cristais de urato. O ácido acetilsalicílico não é usado, visto que provoca retenção renal de ácido úrico em baixas doses (≤ 2,6 g/dia). É uricosúrico em doses acima de 3,6 g/dia. A indometacina é comumente usada no tratamento inicial da gota, como substituto da colchicina. Para a gota aguda, são administrados 50 mg, três vezes ao dia; quando se obtém uma resposta, a dose é reduzida para 25 mg, três vezes ao dia, durante 5 a 7 dias.

Todos os outros AINEs, à exceção do ácido acetilsalicílico, dos salicilatos e da tolmetina, têm sido usados com sucesso no tratamento dos episódios gotosos agudos. A oxaprozina, que reduz os níveis séricos de ácido úrico, constitui, teoricamente, uma boa escolha. Esses agentes parecem ser tão efetivos e seguros quanto os fármacos mais antigos.

FÁRMACOS URICOSÚRICOS

A **probenecida** e a **sulfimpirazona** são fármacos uricosúricos empregados para diminuir a reserva corporal de urato em pacientes com gota tofácea ou naqueles que apresentam ataques gotosos cada vez mais frequentes. No paciente que excreta grandes quantidades de ácido úrico, os agentes uricosúricos não devem ser utilizados. A lesinurade (RDEA594) é um novo agente uricosúrico promissor, que atualmente está em fase 3 nos ensaios clínicos.

1. **Química e farmacocinética:** Os fármacos uricosúricos são ácidos orgânicos (Figura 36-6) e, por isso, atuam nos locais de transporte aniônico do túbulo renal (ver Capítulo 15). A probenecida é totalmente reabsorvida pelos túbulos renais e metabolizada lentamente, com meia-vida sérica terminal de 5 a 8 horas. A sulfimpirazona ou seu derivado hidroxilado ativo são excretados pelos rins. Mesmo assim, a duração de seu efeito após administração oral é quase tão longa quanto a da probenecida, que é administrada 1 ou 2 vezes ao dia.
2. **Farmacodinâmica:** Os fármacos uricosúricos – probenecida, sulfimpirazona, fenofibrato e losartana – inibem os locais de transporte ativo para reabsorção e secreção no túbulo renal proximal, de modo que a reabsorção efetiva de ácido úrico no túbulo proximal encontra-se diminuída. Como o ácido acetilsalicílico em doses abaixo de 2,6 g ao dia provoca retenção efetiva de ácido úrico ao inibir o transportador secretor, ele não deve ser usado para analgesia em pacientes com gota. A secreção de outros ácidos fracos (p. ex., penicilina) também é diminuída pelos agentes uricosúricos.

   À medida que a excreção urinária de ácido úrico aumenta, o tamanho do reservatório de urato diminui, embora a concentração plasmática possa não sofrer redução acentuada. Nos pacientes que respondem de modo favorável, ocorre reabsorção dos depósitos tofáceos de urato, com alívio da artrite e remineralização do osso. Com o consequente aumento da excreção de ácido úrico, a predisposição à formação de cálculos renais aumenta em vez de diminuir; por conseguinte, o volume urinário deve ser mantido em nível elevado, e, pelo menos no início do tratamento, o pH da urina deve ser mantido acima de 6, por meio de administração de álcali.
3. **Indicações:** Deve-se iniciar a terapia uricosúrica em pacientes com gota que apresentam excreção diminuída de ácido úrico, quando o alopurinol ou o febuxostate estão contraindicados, ou quando se verifica a presença de tofos. O tratamento não deve ser iniciado antes que tenha decorrido um período de 2 a 3 semanas após um ataque agudo.
4. **Efeitos colaterais:** Ambos os ácidos orgânicos provocam irritação GI; todavia, a sulfimpirazona é mais ativa nesse aspecto. Pode ocorrer exantema após o uso de ambos os compostos. Foi constatada a ocorrência de síndrome nefrótica após o uso de probenecida. Tanto a sulfimpirazona como a probenecida raramente podem causar anemia aplásica.
5. **Contraindicações e precauções:** É essencial manter um grande volume de urina para minimizar a possibilidade de formação de cálculos.
6. **Dose:** Em geral, a probenecida é iniciada em uma dose de 0,5 g ao dia por via oral, em doses fracionadas, aumentando-se para 1 g ao dia depois de uma semana. A sulfimpirazona é iniciada em uma dose diária de 200 mg por via oral, aumentando-se para 400 a 800 mg ao dia. Deve ser administrada em doses fracionadas, tomadas com alimento para reduzir os efeitos GI colaterais.

ALOPURINOL

O tratamento preferido e padrão para a gota durante o período entre os episódios agudos é o alopurinol, que diminui a carga corporal total de ácido úrico ao inibir a xantina-oxidase.

booksmedicos.org

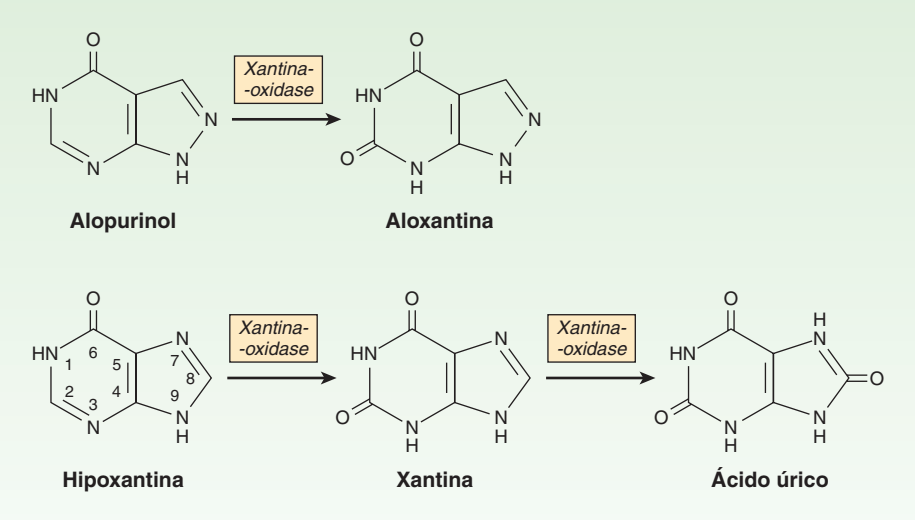


FIGURA 36-7 A inibição da síntese de ácido úrico pelo alopurinol ocorre devido à inibição da xantina oxidase pelo alopurinol e aloxantina. (Reproduzida, com autorização, de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. McGraw-Hill, 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

1. **Química e farmacocinética:** A estrutura do alopurinol, um isômero da hipoxantina, é apresentada na Figura 36-7. Após administração oral, ocorre absorção de cerca de 80% do fármaco, cuja meia-vida sérica terminal é de 1 a 2 horas. À semelhança do ácido úrico, o alopurinol é metabolizado pela xantina-oxidase, porém o composto resultante, a aloxantina, conserva a capacidade de inibir a xantina-oxidase e apresenta uma duração de ação longa suficiente para que o alopurinol possa ser administrado apenas uma vez ao dia.
2. **Farmacodinâmica:** As purinas da dieta não constituem uma fonte essencial de ácido úrico. Formam-se quantidades importantes de purina a partir de aminoácidos, do formato e do dióxido de carbono no organismo. Os ribonucleotídeos de purina que não são incorporados em ácidos nucleicos e que provêm da degradação desses ácidos são convertidos a xantina ou hipoxantina e oxidados a ácido úrico (Figura 36-7). O alopurinol inibe essa última etapa, resultando em queda dos níveis plasmáticos de urato e diminuição da carga global de urato. Ocorre elevação da xantina e da hipoxantina mais solúveis.
3. **Indicações:** O alopurinol com frequência é o fármaco de primeira linha para o tratamento da gota crônica durante o período entre os ataques e tem por objetivo prolongar o período intercrítico. A exemplo dos fármacos uricosúricos, o tratamento é iniciado com a expectativa de que deverá ser mantido por vários anos, talvez por toda a vida. Quando se inicia o alopurinol, a colchicina ou um AINE devem ser usados até que o nível sérico de ácido úrico em estado de equilíbrio dinâmico seja normalizado ou reduzido para menos de 6 mg/dL, e a sua administração deve ser continuada por 6 meses ou mais. Posteriormente, a colchicina ou o AINE podem ser interrompidos com cautela, ao passo que a terapia com alopurinol é continuada.
4. **Efeitos colaterais:** Além de precipitar gota (o motivo do uso concomitante de colchicina ou AINE), podem ocorrer raramente intolerância GI (incluindo náuseas, vômitos e diarreia), neurite periférica e vasculite necrosante, supressão da medula óssea e anemia aplásica. Foi relatado o aparecimento de hepatotoxicidade e nefrite intersticial. Em 3% dos pacientes, verifica-se a ocorrência de uma reação cutânea alérgica, caracterizada por lesões maculopapulares pruriginosas. Foram relatados casos isolados de dermatite esfoliativa. Em ocasiões muito raras, o alopurinol liga-se ao cristalino, resultando em cataratas.
5. **Interações e precauções:** Quando são administradas purinas quimioterápicas (p. ex., azatioprina) concomitantemente com o alopurinol, é necessária a redução da dose em cerca de 75%. O alopurinol também pode aumentar o efeito da ciclofosfamida. O alopurinol inibe o metabolismo da probenecida e dos anticoagulantes orais e pode aumentar a concentração hepática de ferro. A segurança do fármaco em crianças e durante a gravidez ainda não foi estabelecida.
6. **Dose:** A dose inicial de alopurinol é de 50 a 100 mg/dia. Deve ser titulada para cima até que o nível sérico de ácido úrico seja inferior a 6 mg/dL; esse nível costuma ser alcançado com 300 a 400 mg/dia, porém não se restringe a essa dose. Podem ser necessárias doses altas, de até 800 mg/dia.

Conforme assinalado anteriormente, a colchicina ou um AINE devem ser administrados durante os primeiros meses de terapia com alopurinol para evitar a ocorrência ocasional de episódios de artrite gotosa.

FEBUXOSTATE

O febuxostate é um inibidor não purínico da xantina-oxidase que foi aprovado pela FDA em fevereiro de 2009.

1. **Farmacocinética:** Mais de 80% do febuxostate é absorvido após a administração oral. Com uma concentração máxima do fármaco alcançada em cerca de uma hora e uma meia-vida de 4 a 18 horas, sua administração em uma única dose ao dia é efetiva. O febuxostate é extensamente metabolizado no fígado. Todo o fármaco e seus metabólitos inativos aparecem na urina, embora menos de 5% sejam excretados em sua forma inalterada.
2. **Farmacodinâmica:** O febuxostate é um inibidor potente e seletivo da xantina-oxidase, diminuindo assim a formação de xantina e de ácido úrico, sem afetar outras enzimas

booksmedicos.org

envolvidas na via metabólica das purinas ou das pirimidinas. Nos estudos clínicos conduzidos, o febuxostate, em uma dose diária de 80 ou 120 mg, foi mais efetivo do que o alopurinol, em uma dose-padrão diária de 300 mg, para reduzir os níveis séricos de urato. O efeito de redução dos níveis de urato foi comparável, independente da causa patogênica da hiperuricemia – produção excessiva ou excreção deficiente.

3. **Indicações:** O febuxostate está aprovado nas doses de 40 ou 80 mg para o tratamento da hiperuricemia crônica em pacientes com gota. Embora tenha demonstrado ser mais efetivo do que o alopurinol como terapia para reduzir os níveis de urato, a dose de alopurinol foi limitada a 300 mg ao dia, não refletindo, dessa maneira, os verdadeiros esquemas posológicos usados na prática clínica. No momento, a equivalência das doses de alopurinol e de febuxostate ainda não é conhecida.
4. **Efeitos colaterais:** À semelhança do alopurinol, o tratamento profilático com colchicina ou com um AINE deve ser instituído no início da terapia para evitar exacerbações da gota. Os eventos colaterais mais frequentes relacionados com o tratamento consistem em anormalidades da função hepática, diarreia, cefaleia e náuseas. O febuxostate é bem tolerado em pacientes com história de intolerância ao alopurinol. Não parece haver um risco aumentado de eventos cardiovasculares.
5. **Dose:** A dose inicial recomendada de febuxostate é de 40 mg ao dia. Devido à preocupação quanto a possíveis eventos cardiovasculares nos ensaios clínicos originais de fase 3, a FDA aprovou apenas as doses de 40 e 80 mg. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal, visto que o fármaco é altamente metabolizado a um metabólito inativo pelo fígado.

PEGLOTICASE

A pegloticase constitui a terapia mais recente para redução dos níveis de urato aprovada para o tratamento da gota crônica refratária.

1. **Química:** A pegloticase é uma uricase recombinante de mamífero, fixada de modo covalente ao metoxipolietilenoglicol (mPEG) para prolongar a meia-vida circulante e diminuir a resposta imunogênica.
2. **Farmacocinética e dosagem:** A dose recomendada de pegloticase é de 8 mg a cada 2 semanas por infusão intravenosa. Trata-se de um fármaco de ação rápida, que produz um declínio máximo dos níveis de ácido úrico em 24 a 72 horas. A meia-vida sérica varia de 6 a 14 dias. Vários estudos demonstraram uma depuração mais precoce da PEG-uricase (11 dias, em média), devido a uma resposta humoral, em comparação com indivíduos que não apresentam anticorpos contra a PEG-uricase (16,1 dias, em média).
3. **Farmacodinâmica:** A enzima urato-oxidase, que está ausente nos seres humanos e em alguns primatas superiores, converte o ácido úrico em alantoína. Esse produto é altamente solúvel e pode ser facilmente eliminado pelos rins. Foi constatado que a pegloticase mantém baixos níveis de urato por um período de até 21 dias após uma dose única, em doses de 4 a 12 mg, possibilitando a sua administração IV a cada 2 semanas. A pegloticase não deve ser usada para a hiperuricemia assintomática.
4. **Efeitos colaterais:** Pode ocorrer exacerbação da gota durante o tratamento com pegloticase, particularmente durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento, exigindo profilaxia com AINE ou colchicina. Muitos pacientes exibem uma resposta imune à pegloticase. A presença de anticorpos antipegloticase está associada a uma redução da meia-vida circulante, perda da resposta, com consequente elevação dos níveis plasmáticos de urato, e maior taxa de reações à infusão e anafilaxia. Ocorre anafilaxia em mais de 6 a 15% dos pacientes tratados com pegloticase. A monitoração dos níveis plasmáticos de ácido úrico, com níveis crescentes indicando produção de anticorpos, possibilita a administração mais segura do fármaco e a observação de sua eficácia. Além disso, deve-se evitar o uso de outros agentes orais que reduzem os níveis de urato para não mascarar a perda de eficácia da pegloticase. Podem ocorrer nefrolitíase, artralgia, espasmo muscular, cefaleia, anemia e náuseas. Outros efeitos colaterais menos frequentes observados incluem infecção das vias respiratórias superiores, edema periférico, infecção do trato urinário e diarreia. Existe alguma preocupação quanto à ocorrência de anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase, devido à formação de peróxido de hidrogênio pela uricase; por esse motivo, deve-se evitar o uso da pegloticase nesses casos.

GLICOCORTICOIDES

Os corticosteroides algumas vezes são usados no tratamento da gota sintomática grave por via intra-articular, sistêmica ou subcutânea, dependendo da intensidade da dor e do grau de inflamação.

A prednisona é o corticosteroide oral mais comumente usado. A dose recomendada é de 30 a 50 mg/dia, durante 1 a 2 dias, com redução gradual no decorrer de 7 a 10 dias. Se o paciente não for capaz de tomar medicações orais, pode-se administrar uma injeção intra-articular de triancinolona acetonida de 10 mg (pequenas articulações), 30 mg (punho, tornozelo e cotovelo) e 40 mg (joelho).

INIBIDORES DA INTERLEUCINA-1

Os fármacos direcionados para a via de IL-1, como a anacinra, o canacinumabe e o rilonacepte, são usados para o tratamento da gota. Embora os dados disponíveis sejam limitados, esses fármacos podem ser uma opção promissora para o tratamento da gota aguda em pacientes com contraindicações ou que sejam refratários aos tratamentos tradicionais, como AINEs e/ou colchicina. Um estudo recente sugere que o canacinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-1β totalmente humano, pode produzir alívio rápido e duradouro da dor, em uma dose de 150 mg por via subcutânea. Essas medicações também estão sendo avaliadas como terapia para a prevenção das exacerbações da gota ao mesmo tempo em que se inicia a terapia de redução dos níveis de urato.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES
Ácido acetilsalicílico
Ácido mefenâmico
Bronfenaco
Celecoxibe
Cetoprofeno
Diclofenaco
Diflunisal
Etodolaco
Fenoprofeno
Flurbiprofeno
Ibuprofeno
Indometacina
Meclofenamato de sódio
Meloxicam
Nabumetona
Naproxeno
Oftálmico
Oxaprozina
Piroxicam
Salicilato de colina
Salicilato de magnésio
Salicilato de sódio
Salsalato, ácido salicilsalicílico
Sulindaco
Suprofeno
Tiossalicilato de sódio
Tolmetina
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA
Abatacepte
Adalimumabe
Anacinra
Auranofina
Aurotioglicose
Belimumabe
Canacinumabe
Certolizumabe
Ciclofosfamida: ver Capítulo 54
Ciclosporina: ver Capítulo 55
Etanercepte
Golimumabe
Infliximabe
Leflunomida
Metotrexato
Micofenolato de mofetila
Penicilamina
Rilonacepte
Rituximabe
Sulfassalazina
Tiomalato sódico de ouro
Tocilizumabe
Tofacitinibe
PARACETAMOL
Paracetamol
Tramadol
Trometamol cetorolaco
FÁRMACOS USADOS NA GOTA
Alopurinol
Colchicina
Febuxostate
Pegloticase
Probenecida
Sulfimpirazona

REFERÊNCIAS

Gerais

Hellman DB, Imboden JB Jr: Arthritis and musculoskeletal disorders. In: McPhee ST, Papadakis MA (editors). *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 2011. McGraw-Hill, 2011.

AINEs

Chan FK et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002;347:2104.

Clevers H: Colon cancer—Understanding how NSAIDs work. N Engl J Med 2006;354:761.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD: Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325:619.

Furst DE et al: Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multi-center, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002;29:436.

Knijff-Dutmer EA et al: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41:458.

Lago P et al: Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2002;161:202.

Laine L et al: Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. Gastroenterology 2003;124:288.

Moran EM: Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002; 21:193.

Niccoli L, Bellino S, Cantini F: Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:201.

Ray WA et al: COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071.

Rovensky J et al: Treatment of knee osteoarthritis with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. Drugs Exp Clin Res 2001;27:209.

Vane J, Botting R: Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J 1987;1:89.

http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0305NSAIDs.asp.

booksmedicos.org

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença e glicocorticoides

Atzeni F et al: Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2007;6:8.

Bannwarth B, Kostine M, Poursac N: A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:6.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J: Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: A case review analysis from a single center. QJM 2012;105:6.

Bongartz T et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA 2006;295:2275.

Conklyn M et al: The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. J Leukoc Biol 2004;76:6.

Cronstein B: How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol 2010:28(Suppl 61):S21.

Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012;11:8.

Emery P et al: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;60(8):2272.

Emery P et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516.

Feagan BG et al: The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007;102:4.

Furst DE: Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. Drugs 1990;39:19.

Furst DE et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. Ann Rheum Dis 2013;72.

Gabay C et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013;4(9877):381.

Genovese MC et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114.

Genovese MC et al: Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum 2011;63:10.

Keystone E et al: Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008;59:785.

Kobayashi K et al: Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Intern Med 2009;48:15.

Kremer J: Toward a better understanding of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1370.

Landewé R et al: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis 2014;73:1.

Maurizio Cutolo: The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: Latest findings and clinical potential. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013;5:1.

Mease PJ et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis 2014;73:1.

Nadashkevich O et al: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2006;25.

Ørum M et al: Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. Dan Med J 2012;59:12.

Papoutsaki M et al: Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. BioDrugs 2013;27 (Suppl 1):13.

Plosker G, Croom K: Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2006;65:1825.

Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J: Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: Scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:4.

Ruperto N et al: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008;2(9636):372.

Scott DL, Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006;355:704.

Smolen J et al: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis 2009;68:797.

Spies CM et al: Prednisone chronotherapy. Clin Exp Rheumatol 2011;29 (Suppl 68):5.

Strober B et al: Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. Br J Dermatol 2013;169:5.

Tanaka T, Ogata A, Narazaki M: Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:6.

Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW: Abatacept: A costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1245.

Turner D: Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. Dig Dis 2009;27:3

van Gurp EA et al: The effect of the JAK inhibitor CP-690,550 on peripheral immune parameters in stable kidney allograft patients. Transplantation 2009;87:1.

Weinblatt M et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. Arthritis Rheum 2003; 48(1):35.

Weinblatt ME et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum 2013;65:1.

Yokota S, Kishimoto T: Tocilizumab: Molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:5.

Zouali M, Uy EA: Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. BioDrugs 2013;27:3.

Outros analgésicos

Chandrasekharan NV et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13926.

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993;46:2.

Fármacos usados na gota

Becker MA et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450.

Getting SJ et al: Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:2765.

Schumacher HR: Febuxostat: A non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:893.

So A et al: A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9:R28.

Wallace SL, Singer JZ: Systemic toxicity associated with intravenous administration of colchicine—Guidelines for use. J Rheumatol 1988;15:495.

http://www.fda.gov/cder/drugs/unapproved_drugs/colchicine_qa.htm (Restriction on drugs containing colchicine)

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente teve um bom controle dos sintomas durante um ano; todavia, no momento, está com uma exacerbação prolongada, indicando, provavelmente, um agravamento da doença (e não apenas uma exacerbação temporária). Além dos achados físicos e da determinação dos reagentes de fase aguda, como velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa, seria aconselhável obter radiografias das mãos e dos pés para documentar a possível ocorrência de lesão articular. Pressupondo o achado dessa lesão, a conduta apropriada deve consistir em uma associação de FARMDs não biológicos (p. ex., sulfassalazina e hidroxicloroquina) ou a adição de um medicamento biológico, habitualmente um inibidor do TNF. O acompanhamento deve ser feito a cada 1 a 3 meses para avaliar a resposta e a toxicidade. Os efeitos colaterais que exigem cautela consistem em risco aumentado de infecção, possível aparecimento de linfoma e, raramente, anormalidades hematológicas ou das provas de função hepática. É importante ressaltar a necessidade de acompanhamento rigoroso, incluindo mudança das medicações a cada 3 a 6 meses até a obtenção de um controle total da doença.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SEÇÃO VII

Fármacos endócrinos

CAPÍTULO 37

Hormônios hipotalâmicos e hipofisários

Roger K. Long, MD, e Hakan Cakmak, MD

ESTUDO DE CASO

Um menino de três anos (altura de 85 cm, –3 desvios-padrão [DP], peso de 13 kg, aproximadamente 10º percentil) apresenta baixa estatura. A revisão da história pregressa e da tabela de crescimento demonstra peso e comprimento ao nascer normais, porém com queda progressiva da velocidade de crescimento em relação à faixa normal para a idade a partir dos seis meses. O exame físico revela baixa estatura e discreta obesidade generalizada. O exame genital mostra testículos descidos, porém pequenos, e comprimento do pênis de –2 DP. A avaliação laboratorial demonstra uma deficiência de hormônio do crescimento (GH) e retardo da idade óssea de 18 meses. O paciente inicia a reposição com GH humano recombinante, em uma dose de 40 mcg/kg/dia, por via subcutânea. Depois de 1 ano de tratamento, a velocidade de crescimento aumentou de 5 cm/ano para 11 cm/ano. Como o GH estimula o crescimento nas crianças? Que outras deficiências hormonais são sugeridas pelo exame físico do paciente? Que outra suplementação hormonal provavelmente será necessária neste caso?

O controle do metabolismo, do crescimento e da reprodução é mediado por uma combinação dos sistemas neural e endócrino localizados no hipotálamo e na hipófise. A hipófise, cujo peso é de cerca de 0,6 g, repousa na base do cérebro, na sela turca óssea, próximo ao quiasma óptico e aos seios cavernosos. A hipófise é constituída por um lobo anterior (adeno-hipófise) e por um lobo posterior (neuro-hipófise) (Figura 37-1). A glândula está conectada ao hipotálamo sobrejacente por um pedículo de fibras neurossecretoras e vasos sanguíneos, incluindo um sistema venoso portal, que drena o hipotálamo e irriga a adeno-hipófise. O sistema venoso portal transporta pequenos hormônios reguladores (Figura 37-1, Tabela 37-1) do hipotálamo para a adeno-hipófise.

Os hormônios do lobo posterior da hipófise são sintetizados no hipotálamo e transportados pelas fibras neurossecretoras do pedículo hipofisário até o lobo posterior, a partir do qual são liberados na circulação.

Os fármacos que reproduzem ou que bloqueiam os efeitos dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários têm aplicações farmacológicas em três áreas principais: (1) como terapia de reposição para estados de deficiência hormonal; (2) como antagonistas no tratamento de doenças causadas pela produção excessiva de hormônios hipofisários; e (3) como ferramentas diagnósticas para a identificação de várias anormalidades endócrinas.

booksmedicos.org

HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE E SEUS REGULADORES HIPOTALÂMICOS

Todos os hormônios produzidos pela adeno-hipófise, à exceção da prolactina, são componentes essenciais dos sistemas hormonais, nos quais regulam a produção de hormônios e de fatores autócrinos-parácrinos pelas glândulas endócrinas e outros tecidos periféricos. Nesses sistemas, a secreção do hormônio hipofisário é controlada por um ou mais hormônios hipotalâmicos. Cada sistema ou eixo hipotálamo-hipófise-glândula endócrina proporciona múltiplas oportunidades para a complexa regulação neuroendócrina do crescimento, do desenvolvimento, do metabolismo e da função reprodutora.

RECEPTORES DOS HORMÔNIOS DA ADENO-HIPÓFISE E DO HIPOTÁLAMO

Os hormônios da adeno-hipófise podem ser classificados em grupos de acordo com a estrutura hormonal e os tipos de receptores que eles ativam. O **hormônio do crescimento (GH)** e a **prolactina (PRL)**, que consistem em hormônios proteicos de cadeia simples com homologia significativa, formam um desses grupos. Ambos os hormônios ativam receptores da superfamília JAK/STAT (ver Capítulo 2). Três hormônios hipofisários – o **homônio tireoestimulante (TSH)**, o **hormônio folículo-estimulante (FSH)** e o **hormônio luteinizante (LH)** – são proteínas diméricas que ativam receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 2). O TSH, o FSH e o LH compartilham uma subunidade α comum. Suas cadeias β, apesar de exibirem alguma semelhança entre si, diferem o suficiente para conferir especificidade aos receptores. Por fim, o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**, um peptídeo simples clivado a partir de um precursor maior, a pró-opiomelanocortina (POMC), que pode ser clivada em vários outros peptídeos biologicamente ativos, como o hormônio α-melanócito-estimulante (MSH) e a β-endorfina (ver Capítulo 31), representa a terceira categoria. À semelhança da TSH, do LH e do FSH, o ACTH atua por meio de um receptor acoplado à proteína G. Uma característica singular do receptor de ACTH (também conhecido como receptor

SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormone*) (corticotrofina)
CRH	Hormônio liberador da corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone*)
FSH	Hormônio folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*)
GH	Hormônio do crescimento (*growth hormone*)
GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (*growth hormone-releasing hormone*)
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone*)
hCG	Gonadotrofina coriônica humana (*human chorionic gonadotropin*)
hMG	Gonadotrofina menopáusica humana (*human menopausal gonadotropin*)
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth factor*)
LH	Hormônio luteinizante (*luteinizing hormone*)
PRL	Prolactina
rhGH	Hormônio do crescimento humano recombinante (*recombinant human growth hormone*)
SST	Somatostatina
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina (*thyrotropin-releasing hormone*)
TSH	Hormônio tireoestimulante (*thyroid-stimulating hormone*), (tireotrofina)

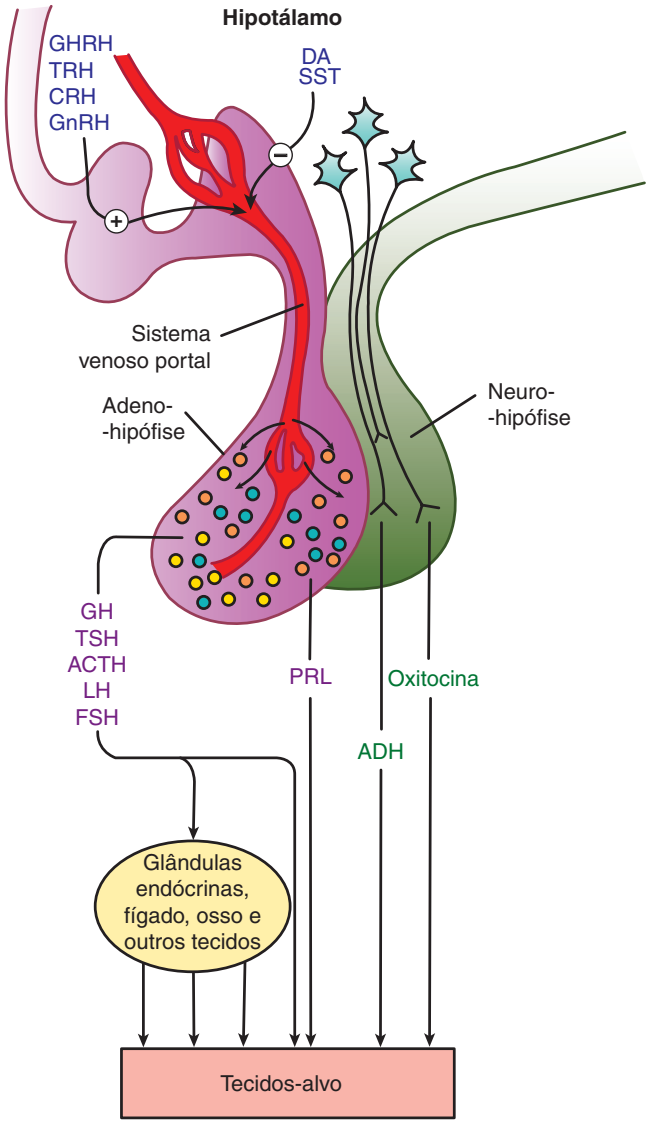


FIGURA 37-1 Sistema endócrino hipotalâmico-hipofisário. Os hormônios liberados pela adeno-hipófise estimulam a produção de hormônios por uma glândula endócrina periférica, o fígado ou outros tecidos, ou atuam diretamente sobre os tecidos-alvo. A PRL e os hormônios liberados da neuro-hipófise (vasopressina e oxitocina) atuam diretamente sobre os tecidos-alvo. Os fatores hipotalâmicos regulam a liberação dos hormônios adeno-hipofisários. ADH, hormônio antidiurético, de *antidiuretic hormone* (vasopressina); DA, dopamina.

booksmedicos.org

TABELA 37-1 Relações entre os hormônios ou mediadores do hipotálamo, da adeno-hipófise e dos órgãos-alvo[1]

Hormônio adeno-hipofisário	Hormônio hipotalâmico	Órgão-alvo	Hormônio ou mediador do órgão-alvo primário
GH (somatotrofina)	GHRH (+), somatostatina (–)	Fígado, osso, músculo, rins e outros	IGF-1
TSH	TRH (+)	Tireoide	Tiroxina, tri-iodotironina
ACTH	CRH (+)	Córtex da suprarrenal	Cortisol
FSH, LH	GnRH (+)[2]	Gônadas	Estrogênio, progesterona, testosterona
Prolactina (PRL)	Dopamina (–)	Mama	–

[1]Todos esses hormônios atuam por meio de receptores acoplados à proteína G, com exceção do GH e da PRL, que atuam por meio de receptores JAK/STAT.

[2] O GnRH endógeno, que é liberado em pulsos, estimula a liberação de LH e FSH. Quando administrados de modo contínuo como fármacos, o GnRH e seus análogos inibem a liberação de LH e de FSH.

(+), estimulante; (–), inibidor.

de melanocortina 2) consiste na presença de uma proteína transmembrana, a proteína acessória do receptor de melanocortina 2, que é essencial para o trânsito e a sinalização normais do receptor de ACTH.

O TSH, o FSH, o LH e o ACTH compartilham semelhanças na regulação de sua liberação pela hipófise. Cada um desses hormônios encontra-se sob o controle de um peptídeo hipotalâmico distinto, que estimula sua produção, atuando sobre receptores acoplados à proteína G (Tabela 37-1). A liberação do TSH é regulada pelo **hormônio liberador da tireotrofina (TRH)**, ao passo que a liberação do LH e do FSH (conhecidos, em seu conjunto, como gonadotrofinas) é estimulada por pulsos de **hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH)**. A liberação de ACTH é estimulada pelo **hormônio liberador da corticotrofina (CRH)**. Uma importante característica reguladora compartilhada por esses quatro hormônios estruturalmente relacionados reside no fato de que todos eles e seus respectivos fatores de liberação hipotalâmicos são submetidos a uma regulação inibitória por retroalimentação pelos hormônios cuja produção eles controlam. A produção de TSH e de TRH é inibida pelos dois hormônios essenciais da tireoide, a tiroxina e a tri-iodotironina (ver Capítulo 38). A produção de gonadotrofinas e do GnRH é inibida pelo estrogênio e pela progesterona nas mulheres e pela testosterona e por outros androgênios nos homens. A produção de ACTH e de CRH é inibida pelo cortisol. A regulação por retroalimentação é crítica para o controle fisiológico da função tireoidiana, adrenocortical e gonádica, sendo também importante nos tratamentos farmacológicos que afetam esses sistemas.

O controle hormonal hipotalâmico do GH e da PRL difere dos sistemas reguladores para o TSH, o FSH, o LH e o ACTH. O hipotálamo secreta dois hormônios que regulam o GH; o **hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)** estimula a produção de GH, ao passo que o peptídeo **somatostatina** (**SST**) inibe a produção de GH. O GH e seu principal mediador periférico, o **fator de crescimento semelhante à insulina 1** (**IGF-1**), também exercem um efeito de retroalimentação, inibindo a liberação de GH. A produção de PRL é inibida pela catecolamina dopamina, que atua por meio do subtipo D_2 de receptores de dopamina. O hipotálamo não produz um hormônio capaz de estimular especificamente a secreção de PRL, embora o TRH possa estimulá-la, particularmente quando as concentrações de TRH estão elevadas na presença de hipotireoidismo primário.

Ainda que todos os hormônios hipofisários e hipotalâmicos descritos anteriormente estejam disponíveis para uso nos seres humanos, apenas alguns têm importância clínica. Devido à maior facilidade de administrar hormônios das glândulas endócrinas-alvo ou seus análogos sintéticos, os hormônios hipotalâmicos e hipofisários relacionados (TRH, TSH, CRH, ACTH, GHRH) raramente são usados para tratamento. Alguns deles, como o ACTH, são utilizados para exames complementares especializados. Esses agentes, que estão descritos nas Tabelas 37-2 e 37-3, não serão mais discutidos neste capítulo. Por outro lado, o GH, a SST, o LH, o FSH, o GnRH e a dopamina ou análogos desses hormônios são comumente usados e serão descritos a seguir.

TABELA 37-2 Usos clínicos dos hormônios hipotalâmicos e seus análogos

Hormônio hipotalâmico	Usos clínicos
GHRH	Usado raramente como teste diagnóstico para suficiência de GH e GHRH
TRH (protirelina)	Pode ser usado para o diagnóstico das deficiências de TRH ou TSH; não está atualmente disponível para uso clínico
CRH	Usado raramente para diferenciar a doença de Cushing da secreção de ACTH ectópico
GnRH	Pode ser usado em pulsos no tratamento da infertilidade causada por deficiência de GnRH Análogos são utilizados em formulações de ação longa para inibir a função gonádica em crianças com puberdade precoce, em alguns adolescentes puberais precoces com variante transexual/sexual (para bloquear a puberdade endógena), em homens com câncer de próstata e mulheres submetidas à tecnologia de reprodução assistida (TRA), ou em mulheres que necessitam de supressão ovariana para um distúrbio ginecológico
Dopamina	Agonistas da dopamina (p. ex., bromocriptina, cabergolina) são utilizados no tratamento da hiperprolactinemia

booksmedicos.org

TABELA 37-3 Usos diagnósticos do TSH e do ACTH

Hormônio	Uso diagnóstico
TSH (tireotrofina)	Em pacientes que foram tratados cirurgicamente para o carcinoma de tireoide, para investigar a ocorrência de recidiva por meio de cintilografia corporal total com iodo radiativo estimulada por TSH e determinação dos níveis séricos de tireoglobulina (ver Capítulo 38)
ACTH (adrenocorticotrofina)	Em pacientes com suspeita de insuficiência suprarrenal, seja ela central (deficiência de CRH/ACTH) ou periférica (deficiência de cortisol), particularmente em casos com suspeita de hiperplasia suprarrenal congênita. (Ver Figura 39-1 e Capítulo 39)

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (SOMATOTROFINA)

O GH, um dos hormônios da adeno-hipófise, é necessário durante a infância e a adolescência para alcançar a estatura normal do adulto; além disso, exerce efeitos importantes durante toda a vida pós-natal sobre o metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos, bem como sobre a massa corporal magra e a densidade óssea. Seus efeitos de promoção do crescimento são mediados principalmente pelo **IGF-I** (também conhecido como **somatomedina C**). Os indivíduos com deficiência congênita ou adquirida de GH durante a infância ou a adolescência não conseguem alcançar a altura média dos pais esperada do adulto, e apresentam um aumento desproporcional da gordura corporal e uma diminuição da massa muscular. Os adultos com deficiência de GH também exibem massa corporal magra desproporcionalmente baixa.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

O GH é um peptídeo de 191 aminoácidos, com duas pontes sulfidrilas. A estrutura do hormônio assemelha-se à da PRL. No passado, o GH medicinal era isolado das hipófises de cadáveres humanos. Entretanto, foi constatado que essa forma de GH era contaminada por príons passíveis de causar doença de Creutzfeldt-Jakob. Por esse motivo, essa forma não é mais usada. A **somatotrofina**, a forma recombinante do GH, tem uma sequência de 191 aminoácidos, que é idêntica à forma nativa predominante do GH humano.

B. Absorção, metabolismo e excreção

O GH endógeno circulante apresenta uma meia-vida de cerca de 20 minutos e é predominantemente depurado pelo fígado. O GH humano recombinante (rhGH) é administrado por via subcutânea, 6 a 7 vezes por semana. Os níveis máximos são alcançados em 2 a 4 horas, e verifica-se a persistência de níveis sanguíneos ativos durante cerca de 36 horas.

Farmacodinâmica

O GH medeia seus efeitos por meio de receptores de superfície celular da superfamília de receptores de citocinas JAK/STAT. O hormônio possui dois sítios de ligação distintos para o receptor de GH. A dimerização de dois receptores de GH é estimulada por uma única molécula de GH e ativa cascatas de sinalização mediadas por tirosinas-cinase JAK associadas a receptor e STAT (ver Capítulo 2). O hormônio exerce efeitos complexos sob o crescimento, a composição corporal e o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos. Os efeitos de promoção do crescimento são mediados principalmente, mas não de modo exclusivo, por um aumento na produção de IGF-I. Grande parte do IGF-I circulante é produzida no fígado. O hormônio do crescimento também estimula a produção de IGF-I no osso, na cartilagem, no músculo, no rim e em outros tecidos, onde desempenha papéis autócrinos ou parácrinos. O hormônio estimula o crescimento longitudinal do osso até o fechamento das epífises – quase no final da puberdade. Tanto em crianças como em adultos, o GH exerce efeitos anabólicos no músculo e efeitos catabólicos nas células adiposas, desviando o equilíbrio da massa corporal para um aumento da massa muscular e uma redução da adiposidade. Os efeitos diretos e indiretos do GH no metabolismo dos carboidratos são mistos, em parte pelo fato de que o GH e o IGF-1 possuem efeitos opostos na sensibilidade à insulina. O hormônio do crescimento diminui a sensibilidade à insulina, resultando em hiperinsulinemia discreta e aumento dos níveis de glicemia, já o IGF-I exerce efeitos semelhantes aos da insulina no transporte da glicose. Em pacientes que não são capazes de responder ao hormônio do crescimento, devido a uma grave resistência (causada por mutações nos receptores de GH, mutações de sinalização pós-receptor ou anticorpos anti-GH), a administração de IGF-I humano recombinante pode causar hipoglicemia, em virtude de seus efeitos semelhantes aos da insulina.

Farmacologia clínica

A. Deficiência de hormônio do crescimento

A deficiência de GH pode ter uma base genética, pode estar associada a síndromes com defeito de desenvolvimento na linha média (p. ex., displasia septo-óptica) ou pode ser adquirida, em consequência de lesão da hipófise ou do hipotálamo por algum evento traumático (incluindo parto de nádegas ou traumático), tumores intracranianos, infecção, processos infiltrativos ou hemorrágicos ou irradiação. Os recém-nascidos com deficiência isolada de GH apresentam um tamanho normal por ocasião do nascimento, visto que o crescimento pré-natal não depende do GH. Por outro lado, o IGF-1 é essencial para o crescimento pré-natal e pós-natal normal. Por meio de mecanismos que ainda não estão bem elucidados, a expressão do IGF-1 e o crescimento pós-natal tornam-se dependentes do GH durante o primeiro ano de vida. Na infância, a deficiência de GH costuma surgir na forma de baixa estatura, frequentemente com adiposidade leve. Outro sinal precoce de deficiência de GH é a hipoglicemia, devido à perda de uma resposta normal contrarreguladora à hipoglicemia; as crianças pequenas correm risco de desenvolver essa condição, em razão da alta sensibilidade à insulina. Em geral, os critérios empregados para o diagnóstico de deficiência de GH incluem: (1) velocidade de crescimento subnormal para a idade; e (2) resposta subnormal dos níveis séricos de GH após estimulação com pelo menos dois secretagogos do GH. A clonidina (agonista α_2-adrenérgico), a levodopa (agonista dopaminérgico) e o exercício são fatores que aumentam os níveis de GHRH. A arginina e a hipoglicemia induzida por insulina causam diminuição da SST, que aumenta a liberação de GH. A prevalência de deficiência de GH é de cerca de 1:5.000. Se a terapia com rhGH for iniciada em uma idade precoce, muitas crianças com baixa estatura em razão da deficiência de GH irão alcançar uma estatura do adulto dentro da faixa-alvo média dos seus pais.

booksmedicos.org

No passado, acreditava-se que os adultos com deficiência de GH não apresentavam uma síndrome significativa. Todavia, estudos mais detalhados sugerem que adultos com deficiência de GH frequentemente apresentam obesidade generalizada, redução da massa muscular, astenia, diminuição da densidade óssea mineral, dislipidemia e redução do débito cardíaco. Os adultos com deficiência de hormônio do crescimento que foram tratados com GH apresentam uma regressão de muitas dessas manifestações.

B. Tratamento de pacientes pediátricos de baixa estatura com hormônio do crescimento

Embora a melhora mais notável do crescimento seja observada em pacientes com deficiência de GH, o GH exógeno exerce algum efeito na altura de crianças com baixa estatura devido a outros fatores distintos da deficiência de GH. O hormônio do crescimento foi aprovado para várias condições (Tabela 37-4) e tem sido usado experimentalmente ou sem indicação na bula para muitas outras. A **síndrome de Prader-Willi** é uma doença genética autossômica dominante, associada à deficiência do crescimento, obesidade e intolerância aos carboidratos. Em crianças com síndrome de Prader-Willi e deficiência do crescimento, o tratamento com GH diminui a gordura corporal e aumenta a massa corporal magra, o crescimento linear e o consumo de energia.

Foi também constatado que o tratamento com hormônio do crescimento possui um notável efeito benéfico sobre a estatura final de meninas com **síndrome de Turner** (cariótipo 45 X e variantes). Nos estudos clínicos conduzidos, foi constatado que o tratamento com GH aumenta a altura final de meninas com essa síndrome em 10 a 15 cm. Como as pacientes com síndrome de Turner também apresentam ovários rudimentares ou ausência dos ovários, o GH deve ser criteriosamente associado a esteroides gonádicos para alcançar a altura máxima. Outras condições de parada do crescimento em pediatria para as quais o tratamento com GH está aprovado incluem insuficiência renal crônica pré-transplante e paciente pequeno para a idade gestacional por ocasião do nascimento, cuja altura permanece mais de dois desvios-padrão abaixo do normal aos 2 anos.

Uma aplicação controversa do GH, porém aprovada, consiste no tratamento de crianças com **baixa estatura idiopática** (**BEI**). Esses pacientes constituem uma população heterogênea, tendo em comum o fato de não apresentarem qualquer causa identificável para a baixa estatura. Algumas autoridades definiram de modo arbitrário a BEI clinicamente como uma altura de pelo menos 2,25 desvios-padrão abaixo do normal para crianças da mesma idade e uma altura prevista no adulto de menos de 2,25 desvios-padrão abaixo do normal. Nesse grupo de crianças, a terapia com GH durante muitos anos resulta em aumento médio da altura adulta de 4 a 7 cm, com custo de 5.000 a 40.000 dólares por ano. As questões complexas envolvidas na relação custo-risco-benefício desse uso do GH são importantes, visto que, nos Estados Unidos, estima-se que 400.000 crianças preencham os critérios diagnósticos de BEI.

O tratamento de crianças com baixa estatura deve ser efetuado por especialistas com experiência na administração do GH. As necessidades de doses de GH variam com a condição que está sendo tratada, e as crianças com deficiência de GH costumam ser as que apresentam maior resposta. As crianças precisam ser observadas rigorosamente quanto à redução da velocidade de crescimento, o que pode indicar a necessidade de aumento da dose ou a possibilidade de fusão das epífises ou de problemas intercorrentes, como hipotireoidismo ou desnutrição.

TABELA 37-4 Usos clínicos do hormônio do crescimento humano recombinante

Objetivo terapêutico primário	Condição clínica
Crescimento	Parada do crescimento em pacientes pediátricos associada a:
	deficiência de hormônio do crescimento
	insuficiência renal crônica pré-transplante
	síndrome de Noonan
	síndrome de Prader-Willi
	deficiência do gene contendo o *homeobox* de estatura baixa (SHOX)
	síndrome de Turner
	pequeno para a idade gestacional, com ausência de recuperação até os 2 anos
	baixa estatura idiopática
Melhora do estado metabólico, aumento da massa corporal magra, sensação de bem-estar	Deficiência de hormônio do crescimento em adultos
Aumento da massa corporal magra, do peso corporal e da resistência física	Emaciação em pacientes com infecção pelo HIV
Melhora da função gastrintestinal	Síndrome do intestino curto em pacientes que também estejam recebendo suporte nutricional especializado

Outros usos do hormônio do crescimento

O GH afeta muitos sistemas de órgãos e também tem um efeito anabólico final. Foi testado em várias das condições associadas a um estado catabólico grave, e seu uso foi aprovado para o tratamento da emaciação em pacientes com Aids. Em 2004, o GH foi aprovado para o tratamento de pacientes com síndrome do intestino curto, que dependem de nutrição parenteral total (NPT). Após ressecção ou derivação intestinal, o intestino funcional remanescente em muitos pacientes sofre uma extensa adaptação para possibilitar uma absorção adequada de nutrientes. Entretanto, outros pacientes não conseguem se adaptar de modo adequado e desenvolvem uma síndrome de má absorção. Em animais de laboratório, foi constatado que o hormônio do crescimento aumenta o crescimento do intestino e melhora a sua função. Os benefícios do tratamento com GH em pacientes com síndrome do intestino curto e dependentes de NPT foram, em sua maior parte, de curta duração nos estudos clínicos publicados até o momento. O GH é administrado com glutamina, que também possui efeitos tróficos na mucosa intestinal.

O hormônio do crescimento é um componente popular de programas de "antienvelhecimento". Normalmente, os níveis séricos de GH declinam com o envelhecimento; os programas sustentam que a injeção de GH ou a administração de fármacos que supostamente aumentam a liberação de GH constituem medicamentos efetivos antienvelhecimento. Essas alegações são, em grande parte, infundadas. Por outro lado, estudos realizados em camundongos e no nematódeo *Caenorhabditis elegans* demonstraram claramente que os análogos do GH humano e o IGF-1 *reduzem* de modo consistente o tempo de sobrevida, ao passo que a ocorrência de mutações com perda de

booksmedicos.org

função nas vias de sinalização do GH e de análogos do IGF-1 prolonga a sobrevida. O GH também é usado por atletas para obter um suposto aumento da massa muscular e do desempenho atlético. O hormônio do crescimento é uma das substâncias proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional.

Em 1993, a FDA aprovou o uso do hormônio do crescimento bovino recombinante (rbGH, de *recombinant bovine growth hormone*) no gado leiteiro para aumentar a produção de leite. Embora o consumo do leite e da carne provenientes de vacas tratadas com rbGH pareça seguro, esses animais apresentam maior incidência de mastite, o que pode aumentar o uso de antibióticos e resultar em maiores resíduos de antibióticos no leite e na carne.

Toxicidade e contraindicações

As crianças em geral toleram bem o tratamento com hormônio do crescimento. Os efeitos colaterais são relativamente raros e consistem em pseudotumor cerebral, deslizamento da epífise da cabeça do fêmur, progressão da escoliose, edema, hiperglicemia e risco aumentado de asfixia em pacientes com obesidade grave portadores da síndrome de Prader-Willi e obstrução das vias respiratórias superiores ou apneia do sono. As pacientes com síndrome de Turner correm risco aumentado de otite média durante o tratamento com GH. Em crianças com deficiência de GH, a avaliação periódica dos outros hormônios da adeno-hipófise pode revelar deficiências concomitantes, que também exigem tratamento (i.e., com hidrocortisona, levotiroxina ou hormônios gonádicos). Ocorreram pancreatite, ginecomastia e crescimento de nevos em pacientes tratados com GH. Os adultos tendem a apresentar mais efeitos adversos durante a terapia com esse hormônio. O edema periférico, as mialgias e as artralgias (em especial nas mãos e nos punhos) ocorrem comumente, porém regridem com a redução da dose. Pode ocorrer síndrome do túnel do carpo. O tratamento com hormônio do crescimento aumenta a atividade de isoformas do citocromo P450, o que pode reduzir os níveis séricos de fármacos metabolizados por esse sistema enzimático (ver Capítulo 4). Não foi observado qualquer aumento na incidência de neoplasias malignas entre pacientes que receberam terapia com GH; todavia, o tratamento com esse hormônio está contraindicado para os pacientes com neoplasia maligna ativa reconhecida. Raramente, pode ocorrer retinopatia proliferativa. O tratamento de pacientes em estado crítico com hormônio do crescimento parece *aumentar* a mortalidade. Os efeitos em longo prazo do tratamento com GH sobre a saúde na infância não são conhecidos. Os resultados preliminares do estudo Safety and Appropriateness of GH in Europe (SAGHE) são variáveis. Foi constatada uma taxa de mortalidade de todas as causas (principalmente por doença cardiovascular) mais alta no grupo de tratamento com GH no braço francês do estudo, porém não foram observados riscos em longo prazo do tratamento com GH no braço do estudo em outra região da Europa.

MECASERMINA

Um pequeno número de crianças com parada do crescimento apresenta grave deficiência de IGF-1 que não responde ao GH exógeno. As causas incluem mutações no receptor de GH e na via de sinalização desse receptor, anticorpos neutralizantes contra o GH e defeitos do gene do IGF-1. Em 2005, a FDA aprovou duas formas de IGF-1 humano recombinante (rhIGF-1, de *recombinant human IGF-1*) para o tratamento da deficiência grave de IGF-1 que não responde ao GH: a mecasermina e o rinfabato de mecasermina. A mecasermina consiste apenas em rhIGF-I, já o rinfabato de mecasermina é um complexo de rhIGF-I e da proteína-3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina humana recombinante (rhIGFBP-3). Essa proteína de ligação aumenta de forma significativa a meia-vida circulante do rhIGF-1. Em condições normais, a maioria do IGF-1 está ligada à IGFBP-3, que é produzida principalmente pelo fígado sob o controle do GH. O rinfabato de mecasermina atualmente não está disponível nos Estados Unidos. A mecasermina é administrada por via subcutânea, duas vezes ao dia, em uma dose inicial recomendada de 0,04 a 0,08 mg/kg, que é aumentada semanalmente, até alcançar uma dose máxima de 0,12 mg/kg 2 vezes ao dia.

O efeito colateral mais importante observado com o uso da mecasermina consiste em hipoglicemia. Para evitá-la, as instruções para prescrição indicam o consumo de uma refeição ou lanche contendo carboidratos 20 minutos antes ou depois da administração do fármaco. Vários pacientes apresentaram hipertensão intracraniana, hipertrofia adenotonsilar e elevação assintomática das enzimas hepáticas.

ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

São usados antagonistas do GH para reverter os efeitos das células produtoras de GH (somatotrofos) na adeno-hipófise, que tendem a formar tumores secretores de GH. Os adenomas hipofisários secretores de hormônio ocorrem mais comumente em adultos. Nesses indivíduos, os adenomas secretores de GH provocam **acromegalia**, que se caracteriza por crescimento anormal da cartilagem e do tecido ósseo, bem como de muitos órgãos, incluindo pele, músculo, coração, fígado e trato gastrintestinal. A acromegalia afeta de forma adversa os sistemas esquelético, muscular, cardiovascular, respiratório e metabólico. Quando ocorre adenoma secretor de GH antes do fechamento das epífises dos ossos longos, ele resulta em uma rara condição, o **gigantismo**. Os adenomas hipofisários de maior tamanho produzem maiores quantidades de GH e também podem comprometer a função visual e a função do sistema nervoso central ao exercer compressão sobre as estruturas cerebrais vizinhas. O tratamento inicial de escolha para adenomas secretores de GH é a cirurgia transesfenoidal. A terapia clínica com antagonistas do GH é introduzida se a hipersecreção do hormônio persistir depois da cirurgia. Esses agentes incluem análogos da SST e agonistas do receptor de dopamina, que reduzem a produção de GH, e o novo antagonista do receptor de GH, o pegvisomanto, que impede que o hormônio ative as vias de sinalização de GH. A radioterapia é reservada para pacientes com resposta inadequada ao tratamento cirúrgico e à terapia clínica.

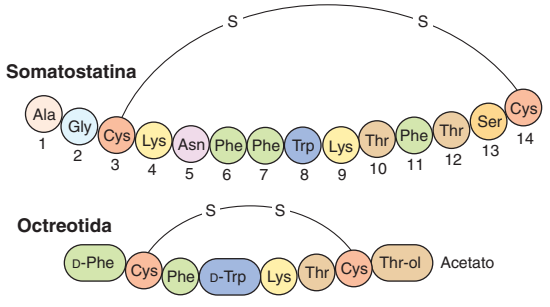


FIGURA 37-2 **Em cima**: sequência de aminoácidos da somatostatina. **Embaixo**: sequência do análogo sintético, a octreotida.

booksmedicos.org

Análogos da somatostatina

A somatostatina (SST), um peptídeo de 14 aminoácidos (Figura 37-2), é encontrada no hipotálamo, em outras partes do SNC, no pâncreas e em outros locais do trato gastrintestinal. Atua principalmente como fator parácrino inibitório e inibe a liberação de GH, TSH, glucagon, insulina e gastrina. A somatostatina é depurada da circulação com rapidez, com meia-vida de 1 a 3 minutos. O rim parece desempenhar uma importante função no metabolismo e na excreção desse hormônio.

A somatostatina tem utilidade terapêutica limitada, em virtude de sua curta duração de ação e de seus múltiplos efeitos em inúmeros sistemas secretores. Foram desenvolvidos diversos análogos da somatostatina de ação mais longa, que conservam a atividade biológica. A **octreotida**, o análogo da somatostatina mais amplamente usado (Figura 37-2), é 45 vezes mais potente do que a somatostatina na inibição da liberação de GH, porém apenas duas vezes mais potente em seu efeito de reduzir a secreção de insulina. Em virtude desse efeito relativamente reduzido nas células beta do pâncreas, raras vezes ocorre hiperglicemia durante o tratamento. A meia-vida de eliminação plasmática da octreotida é de cerca de 80 minutos, ou seja, 30 vezes mais longa que a da somatostatina.

A octreotida, em doses de 50 a 200 mcg administradas por via subcutânea, a cada 8 horas, diminui os sintomas causados por uma variedade de tumores secretores de hormônio: acromegalia, síndrome carcinoide, gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, vipoma e tumor secretor de ACTH. Outras indicações para uso terapêutico incluem diarreia – secretora, associada ao HIV, diabética, induzida por quimioterapia ou radioterapia – e hipertensão-portal. A cintilografia para os receptores de somatostatina, que utiliza octreotida marcada radiativamente, mostra-se útil na localização de tumores neuroendócrinos que apresentam receptores de somatostatina e também ajuda a prever a resposta à terapia com octreotida. A octreotida também tem utilidade no controle agudo do sangramento de varizes esofágicas.

A suspensão de acetato de octreotida injetável de ação longa é uma formulação de microesferas de liberação lenta. É instituída apenas após comprovada a eficiência e tolerância de um breve ciclo de octreotida de ação mais curta. As injeções nos músculos glúteos alternadamente são repetidas a intervalos de quatro semanas, em doses de 10 a 40 mg.

Os efeitos adversos da terapia com octreotida incluem náusea, vômitos, cólicas abdominais, flatulência e esteatorreia com evacuações volumosas. Podem ocorrer sedimento biliar e cálculos biliares depois de seis meses de terapia em 20 a 30% dos pacientes. Entretanto, a incidência anual de cálculos biliares sintomáticos é de cerca de 1%. Os efeitos cardíacos consistem em bradicardia sinusal (25%) e distúrbios de condução (10%). É comum a ocorrência de dor no local da injeção, particularmente com a suspensão de octreotida de ação longa. Pode ocorrer deficiência de vitamina B_{12} com o uso prolongado da octreotida.

Uma formulação de ação longa de **lanreotida**, outro análogo octapeptídico da somatostatina, foi aprovada para o tratamento da acromegalia. A lanreotida parece exercer efeitos comparáveis aos da octreotida, com redução dos níveis de GH e normalização das concentrações de IGF-1.

Pegvisomanto

O pegvisomanto é um antagonista dos receptores de GH usado no tratamento da acromegalia. Trata-se do derivado polietilenoglicol (PEG) de um GH mutante, o B2036. A peguilação diminui a sua depuração e melhora a sua eficácia clínica global. À semelhança do GH nativo, o pegvisomanto possui dois sítios de ligação para o receptor de GH. Entretanto, um dos sítios de ligação do receptor de GH do pegvisomanto apresenta uma afinidade aumentada pelo receptor de GH, ao passo que o segundo sítio de ligação tem afinidade reduzida. Essa afinidade diferencial pelo receptor possibilita a ocorrência da etapa inicial (dimerização do receptor de GH), porém bloqueia as alterações de conformação necessárias para a transdução de sinais. Nos ensaios clínicos realizados, o pegvisomanto foi administrado por via subcutânea a pacientes com acromegalia; o tratamento diário durante 12 meses ou mais reduziu os níveis séricos de IGF-I para a faixa normal em 97% desses pacientes. O pegvisomanto não inibe a secreção de GH e pode levar a aumentos dos níveis de GH e possível crescimento de adenoma. Não foi observado nenhum problema grave; todavia, foram relatadas elevações das enzimas hepáticas na ausência de insuficiência hepática.

GONADOTROFINAS (HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE E HORMÔNIO LUTEINIZANTE) E GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA

As gonadotrofinas são produzidas por células gonadotróficas, que compreendem 7 a 15% das células da hipófise. Esses hormônios desempenham funções complementares no processo reprodutor. Nas mulheres, a principal função do FSH consiste em estimular o desenvolvimento dos folículos ovarianos. Tanto o FSH como o LH são necessários para a esteroidogênese ovariana. No ovário, o LH estimula a produção de androgênios pelas células da teca na fase folicular do ciclo menstrual, ao passo que o FSH estimula a conversão dos androgênios em estrogênios pelas células da granulosa. Na fase lútea do ciclo menstrual, a produção de estrogênio e de progesterona encontra-se primariamente sob o controle do LH no início e, a seguir, se ocorrer gravidez, sob o controle da gonadotrofina coriônica humana (hCG). A hCG é uma proteína placentária quase idêntica ao LH; suas ações são mediadas por receptores de LH.

Nos homens, o FSH constitui o principal regulador da espermatogênese, já o LH é o principal estímulo para a síntese de testosterona nas células de Leydig. O FSH ajuda a manter concentrações locais altas de androgênio na vizinhança dos espermatozoides em desenvolvimento ao estimular a síntese da proteína de ligação dos androgênios nas células de Sertoli. O FSH também estimula a conversão da testosterona pelas células de Sertoli em estrogênio, que também é necessário para a espermatogênese.

O FSH, o LH e a hCG estão disponíveis em várias formas farmacêuticas. São usados nos casos de infertilidade para estimular a espermatogênese nos homens e para induzir o desenvolvimento dos folículos e a ovulação nas mulheres. Sua aplicação clínica mais comum consiste na estimulação ovariana controlada, que constitui a base das tecnologias reprodutivas assistidas, como a fertilização *in vitro* (FIV, ver adiante).

Química e farmacocinética

Todos os três hormônios – FSH, LH e hCG – são heterodímeros que compartilham uma subundiade α idêntica, além de uma subunidade β distinta que confere especificidade aos receptores. As cadeias β da hCG e do LH são quase idênticas, e

booksmedicos.org

esses dois hormônios são utilizados de modo intercambiável. Todas as preparações de gonadotrofinas são administradas por injeção subcutânea ou intramuscular, geralmente em uma base diária. As meias-vidas variam de acordo com a preparação e a via de administração por injeção de 10 a 40 horas.

A. Menotropinas

O primeiro produto comercial de gonadotrofinas contendo tanto FSH como LH foi extraído da urina de mulheres na pós-menopausa. Esse extrato purificado de FSH e de LH é conhecido como **menotropinas** ou gonadotrofinas menopáusicas humanas (**hMGs**). A partir do início da década de 1960, essas preparações foram usadas para a estimulação do desenvolvimento dos folículos nas mulheres. As primeiras técnicas de extração eram pouco refinadas, exigindo cerca de 30 L de urina para obter uma quantidade de hMG suficiente para um único ciclo de tratamento. Essas primeiras preparações também eram contaminadas com outras proteínas; menos de 5% das proteínas presentes exibiam bioatividade. A razão de bioatividade FSH:LH dessas antigas preparações era de 1:1. À medida que a purificação foi melhorando, foi necessário adicionar hCG para manter essa razão de bioatividade.

B. Hormônio folículo-estimulante

Dispõe-se de três formas de FSH purificado. A **urofolitropina**, também conhecida como uFSH, é uma preparação purificada de FSH humano extraído da urina de mulheres na pós-menopausa. Praticamente toda a atividade de LH foi removida por uma forma de cromatografia de imunoafinidade que utiliza anticorpos anti-hCG. Dispõe-se também de duas formas recombinantes de FSH **(rFSH)**: a **alfafolitropina** e a **betafolitropina**. As sequências de aminoácidos desses dois produtos são idênticas à do FSH humano. Essas preparações diferem entre si e da urofolitropina na composição das cadeias laterais de carboidrato. As preparações de rFSH apresentam meia-vida mais curta do que aquelas derivadas da urina humana, porém estimulam a secreção de estrogênio com eficiência semelhante e, em alguns estudos, até mesmo de maneira mais eficiente. Em comparação com as gonadotrofinas derivadas da urina, as preparações de rFSH têm pouca contaminação proteica, muito menos variabilidade entre os lotes e podem causar menos reações teciduais locais. As preparações de rFSH são de custo consideravelmente mais alto.

C. Hormônio luteinizante

A **alfalutropina**, a primeira e única forma recombinante do LH humano, foi introduzida nos Estados Unidos em 2004. Quando administrada por injeção subcutânea, apresenta meia-vida de cerca de 10 horas. A lutropina foi aprovada apenas para uso em associação com a alfafolitropina para estimular o desenvolvimento folicular em mulheres inférteis com hipogonadismo hipogonadotrófico e deficiência profunda de LH (<1,2 UI/L). A alfalutropina com alfafolitropina também pode ser benéfica em determinados subgrupos de mulheres normogonadotróficas (p. ex., aquelas com resposta inadequada à monoterapia anterior com alfafolitropina). A lutropina não foi aprovada para uso com as outras preparações de FSH, nem para induzir a ovulação. A alfalutropina foi retirada do mercado nos Estados Unidos em 2012.

D. Gonadotrofina coriônica humana

A hCG é produzida pela placenta humana e excretada na urina, a partir da qual pode ser extraída e purificada. Trata-se de uma glicoproteína constituída por uma cadeia α de 92 aminoácidos, praticamente idêntica àquela do FSH, do LH e do TSH, e por uma cadeia β de 145 aminoácidos, que se assemelha à do LH, exceto pela presença de uma sequência carboxiterminal de 30 aminoácidos ausentes no LH. A **coriogonadotrofina alfa** (rhCG) é uma forma recombinante da hCG. Em virtude da maior consistência em sua atividade biológica, a rhCG é apresentada e dosada com base no peso, e não em unidades de atividade. Todas as outras gonadotrofinas, incluindo o rFSH, são apresentadas e dosadas em unidades de atividade. Tanto a preparação de hCG, que é purificada a partir da urina humana, como a rhCG podem ser administradas por injeção subcutânea ou intramuscular.

Farmacodinâmica

As gonadotrofinas e a hCG exercem seus efeitos por meio de receptores acoplados à proteína G. O LH e o FSH possuem efeitos complexos sobre os tecidos reprodutores em ambos os sexos. Nas mulheres, esses efeitos modificam-se durante as fases do ciclo menstrual, em consequência de uma complexa interação entre os efeitos das gonadotrofinas dependentes da concentração, da comunicação cruzada entre o LH, o FSH e os esteroides gonádicos e da influência de outros hormônios ovarianos. É necessário um padrão coordenado de secreção de FSH e de LH durante o ciclo menstrual (ver Figura 40-1) para o desenvolvimento folicular, a ovulação e a gravidez normais.

Durante as primeiras oito semanas de gravidez, a progesterona e o estrogênio necessários para mantê-la são produzidos pelo corpo lúteo do ovário. Nos primeiros dias após a ovulação, o corpo lúteo é mantido pelo LH materno. Entretanto, à medida que as concentrações maternas de LH declinam, devido às concentrações crescentes de progesterona e de estrogênio, o corpo lúteo continua funcionando apenas se a função do LH materno for assumida pela hCG produzida pelas células do sinciciotrofoblasto na placenta.

Farmacologia clínica

A. Indução da ovulação

As gonadotrofinas são usadas para induzir o desenvolvimento dos folículos e a ovulação em mulheres com anovulação secundária a hipogonadismo hipogonadotrófico, síndrome do ovário policístico, obesidade e outras causas. Em virtude de seu alto custo e da necessidade de rigorosa monitoração durante a administração, as gonadotrofinas costumam ser reservadas para mulheres anovulatórias que não conseguem responder a outras formas menos complicadas de tratamento (p. ex., clomifeno; ver Capítulo 40). As gonadotrofinas são usadas para a **estimulação ovariana controlada** nos procedimentos de tecnologia reprodutiva assistida. Atualmente, diversos protocolos diferentes utilizam as gonadotrofinas na indução da ovulação e na estimulação controlada da ovulação, e novos protocolos estão sendo continuamente desenvolvidos para melhorar os índices de sucesso e para diminuir os dois principais riscos da indução da ovulação: a gravidez múltipla e a **síndrome de hiperestimulação ovariana** (**SHEO**; ver adiante).

Apesar da existência de diferenças nos detalhes, todos esses protocolos baseiam-se na complexa fisiologia subjacente ao ciclo menstrual normal. À semelhança do ciclo menstrual, a indução da ovulação é discutida em relação a um ciclo, que começa no primeiro dia do sangramento menstrual (Figura 37-3). Pouco depois do primeiro dia (normalmente no dia 2), são administradas injeções diárias de uma das preparações de FSH (hMG,

booksmedicos.org

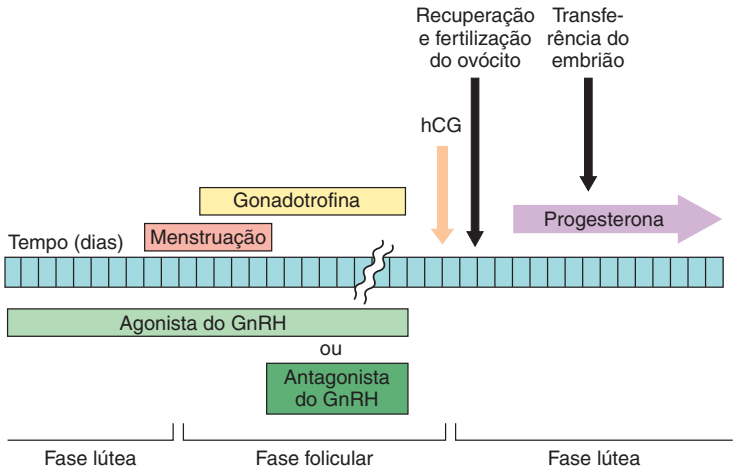


FIGURA 37-3 Estimulação ovariana controlada na preparação da tecnologia reprodutiva assistida, como fertilização *in vitro*. Fase folicular: o desenvolvimento folicular é estimulado com injeções de gonadotrofina, que começam cerca de 2 dias após o início da menstruação. Quando os folículos estão prontos, com base na medida do tamanho dos folículos por ultrassonografia, a maturação final do ovócito é induzida por uma injeção de hCG. Fase lútea: pouco depois, os ovócitos são recuperados e fertilizados *in vitro*. A fase lútea da receptora é mantida com injeções de progesterona. Para evitar um surto prematuro de LH, a secreção endógena de LH é inibida com um agonista ou com um antagonista do GnRH. Na maioria dos protocolos, inicia-se o agonista do GnRH na metade do ciclo lúteo anterior.

urofolitropina ou rFSH), que são mantidas por aproximadamente 7 a 12 dias. Em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico, o desenvolvimento dos folículos exige tratamento com uma associação de FSH e LH, visto que essas mulheres não produzem os níveis basais de LH necessários para a produção normal de folículos. A dose e a duração do tratamento com gonadotrofinas baseiam-se na resposta, que é medida pela concentração sérica de estradiol e pela avaliação ultrassonográfica do desenvolvimento folicular ovariano. Quando se utilizam gonadotrofinas exógenas para estimular o desenvolvimento folicular, existe o risco de um surto endógeno prematuro de LH, devido à rápida elevação dos níveis séricos de estradiol. Para evitar que isso ocorra, as gonadotrofinas são quase sempre administradas em associação a um fármaco capaz de bloquear os efeitos do GnRH endógeno – administração contínua de um agonista do GnRH, que infrarregula os receptores de GnRH, ou de um antagonista dos receptores de GnRH (ver adiante e Figura 37-3).

Uma vez ocorrida a maturação folicular apropriada, as injeções de gonadotrofina e do agonista ou antagonista do GnRH são suspensas, e administra-se hCG (3.300 a 10.000 UI) por via subcutânea para induzir a maturação folicular final e, nos protocolos de indução de ovulação, a ovulação. A administração de hCG é seguida de inseminação na indução da ovulação ou de recuperação de ovócito nos procedimentos de tecnologia reprodutiva assistida. Como o uso de agonistas ou de antagonistas do GnRH durante a fase folicular de indução da ovulação suprime a produção de LH endógeno, é importante fornecer um suporte hormonal exógeno na fase lútea. Nos estudos clínicos realizados, a progesterona exógena, a hCG ou uma associação desses dois hormônios têm sido efetivas para proporcionar um suporte lúteo adequado. Entretanto, prefere-se a progesterona para suporte lúteo, visto que a hCG está associada a um maior risco de SHEO em pacientes com alta resposta folicular às gonadotrofinas.

B. Infertilidade masculina

Os sinais e os sintomas de hipogonadismo em homens (p. ex., puberdade tardia, manutenção dos características sexuais secundários após a puberdade) podem ser, em sua maioria, tratados de forma adequada com androgênio exógeno; todavia, o tratamento da infertilidade nos homens hipogonádicos exige a atividade do LH e do FSH. Durante muitos anos, a terapia convencional consistiu em tratamento inicial com injeções de 1.000 a 2.500 UI de hCG, várias vezes por semana, durante 8 a 12 semanas. Após a fase inicial, injeta-se hMG em uma dose de 75 a 150 unidades, três vezes por semana. Nos homens com hipogonadismo hipogonádico, são necessários, em média, 4 a 6 meses desse tratamento para o aparecimento de espermatozoides no ejaculado em até 90% dos pacientes, porém frequentemente sem alcançar níveis normais. Mesmo se não houver gravidez espontânea, o número de espermatozoides com frequência não é suficiente para que possa ocorrer gravidez por meio de inseminação com o sêmen do paciente (inseminação intrauterina) ou com o auxílio de uma técnica reprodutiva assistida, como a fertilização *in vitro*, com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoides (IICE), em que um único espermatozoide é injetado diretamente em um ovócito maduro que foi recuperado após estimulação ovariana controlada da parceira. Com o advento da IICE, houve uma acentuada redução no limiar mínimo de espermatogênese necessária para a gravidez.

C. Usos obsoletos

A gonadotrofina coriônica foi aprovada para o tratamento da criptorquidia pré-puberal. Meninos pré-púberes eram tratados com injeções intramusculares de hCG durante 2 a 6 semanas. Todavia, esse uso clínico não é mais recomendado, visto que a eficácia em longo prazo do tratamento hormonal da criptorquidia (cerca de 20%) é muito menor do que a eficácia em longo prazo do tratamento cirúrgico (> 95%), e devido à preocupação de que o tratamento com hCG no início da infância possa ter um impacto negativo sobre as células germinativas, além de aumentar o risco de puberdade precoce.

Nos Estados Unidos, a gonadotrofina coriônica tem uma tarja preta de alerta contra o uso para a perda de peso. O uso da hCG associado a uma acentuada restrição calórica para perda de peso tornou-se popular com uma publicação, na década de 1950, declarando que a hCG tem a capacidade de mobilizar

booksmedicos.org

seletivamente as reservas de gordura corporal. Essa prática continua hoje, apesar de evidências científicas subsequentes obtidas de estudos clínicos controlados por placebo de que a hCG não proporciona qualquer benefício de perda de peso, além da perda de peso associada exclusivamente a uma rigorosa restrição calórica.

Toxicidade e contraindicações

Em mulheres tratadas com gonadotrofinas e hCG, as duas complicações mais graves consistem na **SHEO** e em **gravidez múltipla**. A estimulação do ovário durante a indução da ovulação costuma levar a um aumento não complicado dos ovários, que, em geral, regride de modo espontâneo. Todavia, a SHEO pode ocorrer e pode estar associada a aumento de tamanho dos ovários, depleção intravascular, ascite, disfunção hepática, edema pulmonar, desequilíbrio eletrolítico e eventos tromboembólicos. Embora a SHEO frequentemente seja autolimitada, com resolução espontânea dentro de poucos dias, a doença grave pode exigir hospitalização e tratamento na unidade de terapia intensiva. A estimulação da maturação final do ovócito com hCG está associada ao risco de induzir SHEO. Os agonistas do GnRH também induzem essa maturação final do ovócito ao promover a liberação das reservas endógenas de gonadotrofinas da hipófise e podem ser usados como alternativa da hCG. O uso da estimulação com agonista do GnRH diminui acentuadamente o risco de SHEO, devido à meia-vida curta do surto endógeno de LH induzido pelo agonista do GnRH.

A probabilidade de gravidez múltipla aumenta acentuadamente quando são utilizadas as tecnologias de indução da ovulação e reprodução assistida. Na indução da ovulação, o risco de gravidez múltipla é estimado em 5 a 10%, ao passo que a porcentagem na população geral aproxima-se de 1%. A gravidez múltipla está associada a um risco aumentado de complicações, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro. Para os procedimentos de fertilização *in vitro*, o risco de gravidez múltipla é primariamente determinado pelo número de embriões transferidos para a receptora. Uma forte tendência nesses últimos anos tem sido a transferência de um único embrião.

Outros efeitos adversos relatados do tratamento com gonadotrofinas consistem em cefaleia, depressão, edema, puberdade precoce e (raramente) produção de anticorpos anti-hCG. Nos homens tratados com gonadotrofinas, o risco de ginecomastia está diretamente relacionado com o nível de testosterona produzida em resposta ao tratamento. Foi relatada uma associação entre o câncer de ovário, a infertilidade e o uso de fármacos para fertilidade. Entretanto, não se sabe quais os fármacos para fertilidade, se houver algum, que apresentam uma relação causal com o câncer.

HORMÔNIO LIBERADOR DAS GONADOTROFINAS E SEUS ANÁLOGOS

O GnRH é secretado por neurônios no hipotálamo. É transportado pelo plexo portal venoso hipotalâmico-hipofisário até a adeno-hipófise, onde se liga a receptores acoplados à proteína G na membrana plasmática das células gonadotróficas. A secreção *pulsátil* de GnRH é necessária para estimular a célula gonadotrófica a produzir e liberar LH e FSH.

A administração *não pulsátil* contínua de GnRH ou de análogos do GnRH *inibe* a liberação de FSH e de LH pela hipófise em ambos os sexos, resultando em hipogonadismo. Os agonistas do GnRH são usados para induzir supressão gonádica em homens com câncer de próstata ou em crianças com puberdade precoce central. Esses agonistas também são usados em mulheres submetidas a procedimentos de tecnologia reprodutiva assistida ou que apresentam algum problema ginecológico beneficiado com a supressão ovariana.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

O GnRH é um decapeptídeo encontrado em todos os mamíferos. A gonadorrelina é um sal acetato do GnRH humano sintético. A substituição de aminoácidos na posição 6 ou a substituição da glicina-amida C-terminal produzem agonistas sintéticos. Ambas as modificações tornam esses análogos mais potentes e de ação mais longa do que o GnRH nativo e a gonadorrelina. Esses análodos do GnRH incluem a **gosserrelina**, a **busserrelina**, a **histrelina**, a **leuprolida**, a **nafarrelina** e a **triptorrelina**.

B. Farmacocinética

A gonadorrelina pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea. Os análogos do GnRH podem ser administrados por vias subcutânea, intramuscular, na forma de aerossol nasal (nafarrelina) ou como implante subcutâneo. A meia-vida da gonadorrelina intravenosa é de 4 minutos, ao passo que a dos análogos do GnRH por via subcutânea e intranasal é de aproximadamente 3 horas. A duração do uso clínico dos agonistas do GnRH varia de poucos dias para a estimulação ovariana controlada até vários anos para o tratamento do câncer de próstata metastático. Por conseguinte, foram desenvolvidas preparações com faixa de duração de ação de várias horas (para administração diária) até 1, 4, 6 ou 12 meses (formas de depósito).

Farmacodinâmica

As ações fisiológicas do GnRH exibem complexas relações de dose-resposta, que mudam notavelmente desde o período fetal até o final da puberdade. Isso não é surpreendente, tendo em vista a complexa função desempenhada pelo GnRH na reprodução normal, em especial na reprodução feminina. Ocorre liberação pulsátil de GnRH, que é responsável pela estimulação da produção de LH e de FSH durante o período fetal e neonatal. Subsequentemente, a partir dos 2 anos até o início da puberdade, a secreção de GnRH diminui, e a hipófise de forma simultânea exibe uma sensibilidade muito baixa ao GnRH. Imediatamente antes da puberdade, ocorre aumento na frequência e na amplitude de liberação do GnRH, e, em seguida, no início da puberdade, a sensibilidade da hipófise ao GnRH aumenta, devido, em parte, ao efeito das concentrações crescentes de esteroides gonádicos. No sexo feminino, costumam ser necessários vários meses a um ano após o início da puberdade para que o sistema hipotalâmico-hipofisário produza um surto de LH e a ovulação. No final da puberdade, o sistema já está bem estabelecido, de modo que os ciclos menstruais ocorrem a intervalos relativamente constantes. A amplitude e a frequência dos pulsos de GnRH variam dentro de um padrão regular durante o ciclo menstrual, sendo a maior amplitude observada durante a fase lútea, e a maior frequência, no final da fase folicular. As frequências mais baixas de pulsos favorecem a secreção de FSH, já as frequências mais altas favorecem a secreção de LH. Os esteroides gonádicos, bem como os hormônios peptídicos, a ativina, a inibina e a folistatina, exercem efeitos moduladores complexos na resposta das gonadotrofinas ao GnRH.

booksmedicos.org

No uso farmacológico do GnRH e de seus análogos, a administração intravenosa pulsátil de gonadorrelina, a cada 1 a 4 horas, estimula a secreção de FSH e de LH. A administração contínua de gonadorrelina ou seus análogos de ação mais longa produz uma resposta bifásica. Durante os primeiros 7 a 10 dias, observa-se um efeito agonista, que resulta em concentrações aumentadas dos hormônios gonádicos em ambos os sexos. Essa fase inicial é designada como *exacerbação*. Depois desse período, a presença contínua de GnRH resulta em uma ação inibitória, que se manifesta por uma redução na concentração de gonadotrofinas e esteroides gonádicos (i.e., estado de hipogonadismo hipogonadotrófico). A ação inibitória deve-se a uma associação de infrarregulação dos receptores e alterações das vias de sinalização ativadas pelo GnRH.

Farmacologia clínica

Em certas ocasiões, os agonistas do GnRH são usados para estimular a produção de gonadotrofinas. Com muito mais frequência, são utilizados para supressão da liberação de gonadotrofinas.

A. Estimulação

1. Infertilidade feminina – Na era atual de ampla disponibilidade de gonadotrofinas e da tecnologia reprodutiva assistida, o uso da administração pulsátil de GnRH para o tratamento da infertilidade tornou-se incomum. Embora o GnRH pulsátil tenha menos tendência do que as gonadotrofinas a produzir gravidez múltipla e SHEO, a inconveniência e o custo associados ao uso contínuo de uma bomba intravenosa e as dificuldades na obtenção de GnRH nativo (gonadorrelina) representam barreiras para o uso do GnRH pulsátil. Quando essa abordagem é utilizada, uma bomba programável portátil, movida a bateria, e um tubo intravenoso permitem a liberação de pulsos de gonadorrelina a cada 90 minutos.

A gonadorrelina ou um análogo agonista do GnRH podem ser usados para precipitar um surto de LH e a ovulação em mulheres com infertilidade, submetidas à indução da ovulação com gonadotrofinas. Tradicionalmente, a hCG tem sido usada para desencadear a ovulação nessa situação. Entretanto, há algumas evidências de que a gonadorrelina ou um agonista do GnRH têm menos tendência do que a hCG a causar SHEO.

2. Infertilidade masculina – É possível utilizar a gonadorrelina pulsátil para a infertilidade em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico. Utiliza-se uma bomba portátil para a infusão intravenosa de gonadorrelina a cada 90 minutos. É preciso determinar regularmente os níveis séricos de testosterona e efetuar uma análise do sêmen. São necessários pelo menos 3 a 6 meses de infusão pulsátil para observar o aparecimento de um número significativo de espermatozoides. Conforme descrito anteriormente, o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico costuma ser realizado com hCG ou hMG ou seus equivalentes recombinantes.

3. Diagnóstico de responsividade do LH – O GnRH pode ser útil para estabelecer se a puberdade tardia em uma adolescente hipogonadotrófica é decorrente de um atraso constitucional ou da presença de hipogonadismo hipogonadotrófico. A resposta do LH (mas não a do FSH) a uma dose única de GnRH pode diferenciar essas duas condições; todavia, pode-se observar uma sobreposição individual significativa na resposta do LH entre os dois grupos. Os níveis séricos de LH são determinados antes e em vários momentos depois de uma injeção intravenosa ou subcutânea em bolo de GnRH. A ocorrência de uma elevação no nível sérico de LH com pico que ultrapassa 5 a 8 mUI/mL sugere um estado de puberdade precoce. A observação de uma resposta inadequada do LH sugere hipogonadismo hipogonadotrófico, devido a uma doença hipofisária ou hipotalâmica, porém não exclui a possibilidade de atraso constitucional da adolescência.

B. Supressão da produção de gonadotrofinas

1. Estimulação ovariana controlada – Na estimulação ovariana controlada, que leva à produção de múltiplos ovócitos maduros para tecnologias reprodutivas assistidas, como a fertilização *in vitro*, é fundamental suprimir o surto de LH endógeno que poderia desencadear prematuramente a ovulação. Essa supressão costuma ser obtida com injeções subcutâneas diárias de leuprolida ou aplicações nasais diárias de nafarrelina. Para a leuprolida, o tratamento costuma ser iniciado com uma dose diária de 1 mg, durante cerca de 10 dias, ou até a ocorrência de sangramento menstrual. Nesse momento, a dose é reduzida para 0,5 mg ao dia até a administração de hCG (Figura 37-3). Para a nafarrelina, a dose inicial geralmente é de 400 mcg, duas vezes ao dia, reduzida para 200 mcg quando ocorre sangramento menstrual. Em mulheres que respondem de modo insatisfatório ao protocolo padrão, os protocolos alternativos, que utilizam ciclos mais curtos, podem melhorar a resposta folicular às gonadotrofinas.

2. Endometriose – A endometriose é definida como a presença de endométrio sensível ao estrogênio fora do útero, que resulta em dor abdominal cíclica em mulheres na pré-menopausa. Com frequência, a dor da endometriose é reduzida ao abolir a exposição às alterações cíclicas das concentrações de estrogênio e de progesterona, que constituem parte normal do ciclo menstrual. A supressão ovariana induzida por tratamento contínuo com um agonista do GnRH reduz acentuadamente as concentrações de estrogênio e de progesterona e impede as alterações cíclicas. A duração preferida do tratamento com um agonista do GnRH limita-se a seis meses, visto que a supressão ovariana além desse período pode resultar em diminuição da densidade óssea. Quando o alívio da dor obtido com o tratamento com um agonista do GnRH sustenta a manutenção da terapia por mais de 6 meses, a adição de terapia de inclusão (estrogênio ou progestinas) reduz ou elimina a perda de mineral ósseo induzida por agonistas do GnRH e proporciona alívio sintomático, sem reduzir a eficácia do alívio da dor. A leuprolida e a gosserrelina são administradas na forma de preparações de depósito, que fornecem 1 ou 3 meses de atividade agonista contínua de GnRH. A nafarrelina é administrada duas vezes ao dia, em aerossol nasal, em uma dose de 0,2 mg por jato.

***3.* Leiomiomas uterinos (fibroides uterinos) –** Os leiomiomas uterinos são tumores benignos de músculo liso sensíveis ao estrogênio no útero, que podem causar menorragia, com anemia e dor pélvica associadas. O tratamento com um agonista do GnRH, durante 3 a 6 meses, diminui o tamanho dos fibroides e, quando associado ao uso de ferro suplementar, melhora a anemia. Os efeitos dos agonistas do GnRH são temporários, com crescimento recorrente gradual dos leiomiomas para o tamanho anterior dentro de vários meses após a interrupção do tratamento. Os agonistas do GnRH têm sido usados amplamente para o tratamento pré-operatório dos leiomiomas uterinos, tanto para miomectomia como para histerectomia. Foi constatado que os agonistas do GnRH melhoram os parâmetros hematológicos, diminuem o tempo de internação e reduzem a

booksmedicos.org

perda de sangue, a duração da cirurgia e a dor pós-operatória quando administrados durante 3 meses no pré-operatório.

4. Câncer de próstata – A terapia antiandrogênica constitui a principal terapia clínica para o câncer de próstata. A terapia antiandrogênica combinada com agonista do GnRH contínuo e um antagonista dos receptores de androgênio é tão efetiva quanto a castração cirúrgica para reduzir as concentrações séricas de testosterona e seus efeitos. A leuprolida, a gosserrelina, a histrelina, a busserrelina e a triptorrelina foram aprovadas para essa indicação. A formulação preferida é uma das formas de depósito de ação longa, que fornecem 1, 3, 4, 6 ou 12 meses de terapia ativa. Durante os primeiros 7 a 10 dias com análogo do GnRH, os níveis séricos de testosterona aumentam, devido à ação agonista do fármaco; isso pode precipitar dor em pacientes com metástases ósseas e crescimento do tumor e sintomas neurológicos em pacientes com metástases vertebrais. Além disso, pode agravar temporariamente os sintomas de obstrução urinária. Essas exacerbações do tumor podem ser habitualmente evitadas com a administração concomitante de um antagonista dos receptores de androgênio (flutamida, bicalutamida ou nilutamida) (ver Capítulo 40). Dentro de cerca de duas semanas, os níveis séricos de testosterona caem para a faixa hipogonádica.

5. Puberdade precoce central – Indica-se a administração contínua de um agonista do GnRH para o tratamento da puberdade precoce central (aparecimento de características sexuais secundárias antes de 7 a 8 anos nas meninas ou nove anos nos meninos). Antes da administração de um agonista do GnRH, é preciso confirmar a presença de puberdade precoce central pela demonstração de uma resposta puberal das gonadotrofinas ao GnRH ou "dose-teste" de um análogo do GnRH. O tratamento em geral está indicado para uma criança cuja altura final estaria, de outro modo, significativamente comprometida (com base em uma idade óssea muito avançada), ou na qual o desenvolvimento das características sexuais secundárias puberais ou a ocorrência de menstruação causam sofrimento emocional significativo. Ainda que a puberdade precoce central seja, com mais frequência, idiopática, é importante excluir qualquer patologia do SNC por meio de imagem por ressonância magnética da área hipotalâmico-hipofisária.

O tratamento consiste mais comumente em uma injeção de depósito intramuscular mensal de acetato de leuprolida ou implante anual de acetato de histrelina. Dispõe-se também de esquemas subcutâneos diários e de múltiplos esquemas diários de agonistas do GnRH em aerossol nasal. O tratamento com um agonista do GnRH costuma ser continuado até os 11 anos nas meninas e até os 12 anos nos meninos.

6. Outras condições – A supressão gonádica por meio de tratamento contínuo com agonista do GnRH é usada no tratamento do câncer de mama e de ovário avançado. Além disso, as diretrizes de prática clínica recentemente publicadas recomendam o uso da administração contínua de um agonista do GnRH a adolescentes transexuais com puberdade precoce para bloquear a puberdade endógena antes do tratamento subsequente com hormônios gonádicos sexuais cruzados.

Toxicidade

A gonadorrelina pode causar cefaleia, tontura, náuseas e rubor. Com frequência, ocorre edema nos locais de injeção subcutânea. Foi constatada a ocorrência de dermatite generalizada por hipersensibilidade após administração subcutânea prolongada. As reações de hipersensibilidade agudas raras incluem broncospasmo e anafilaxia. Foi relatada a ocorrência de apoplexia hipofisária súbita e cegueira após a administração de GnRH a uma paciente com tumor hipofisário secretor de gonadotrofinas.

O tratamento contínuo de mulheres com análogo do GnRH (leuprolida, nafarrelina, gosserrelina) provoca os sintomas típicos da menopausa, incluindo ondas de calor, sudorese e cefaleias. Além disso, podem ocorrer depressão, diminuição da libido, dor generalizada, ressecamento da vagina e atrofia das mamas. Pode-se verificar o desenvolvimento de cistos ovarianos no primeiro mês de terapia, devido a seu efeito de exacerbação na secreção de gonadotrofinas; em geral, ocorre resolução depois de um período adicional de 6 semanas. Podem ocorrer diminuição da densidade óssea e osteoporose com o uso prolongado, de modo que as pacientes devem ser monitoradas com densitometria óssea antes de repetir o ciclo de tratamento. Dependendo da afecção tratada com agonista do GnRH, é possível melhorar os sinais e os sintomas do estado hipoestrogênico sem perder a eficácia clínica com uma pequena dose de progestina de forma isolada ou em associação com uma baixa dose de estrogênio. As contraindicações para o uso de agonistas do GnRH em mulheres incluem gravidez e lactação.

Nos homens tratados com administração contínua de agonista do GnRH, os efeitos colaterais consistem em ondas de calor e sudorese, edema, ginecomastia, diminuição da libido, redução do hematócrito, diminuição da densidade óssea, astenia e reações no local da injeção. O tratamento de crianças com análogos do GnRH costuma ser bem tolerado. Entretanto, pode ocorrer exacerbação temporária da puberdade precoce durante as primeiras semanas de tratamento. O aerossol nasal de nafarrelina pode causar sinusite ou agravá-la.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DO GnRH

Dispõe-se, para uso clínico, de quatro decapeptídeos sintéticos que atuam como antagonistas competitivos dos receptores de GnRH. O **ganirrelix**, o **cetrorrelix**, o **abarrelix,** e o **degarrelix** inibem a secreção de FSH e de LH de modo dependente da dose. O ganirrelix e o cetrorrelix foram aprovados para uso em procedimentos de estimulação ovariana controlada, enquanto o degarrelix e o abarrelix foram aprovados para homens com câncer de próstata avançado.

Farmacocinética

O ganirrelix e o cetrorrelix são rapidamente absorvidos após injeção subcutânea. A administração de 0,25 mg ao dia mantém o antagonismo do GnRH. Como alternativa, uma dose única de 3 mg de cetrorrelix suprime a secreção de LH durante 96 horas. A terapia com degarrelix é iniciada com 240 mg administrados em duas injeções subcutâneas. A dose de manutenção é de 80 mg por via subcutânea, a cada 28 dias. A dose recomendada de abarrelix é de 100 mg por via intramuscular, a cada 2 semanas, até 3 doses e, em seguida, a cada 4 semanas.

Farmacologia clínica

A. Supressão da produção de gonadotrofinas

Os antagonistas do GnRH estão aprovados para impedir o surto de LH durante a estimulação ovariana controlada. Oferecem várias vantagens em relação ao tratamento contínuo com um

booksmedicos.org

agonista do GnRH. Como os antagonistas do GnRH produzem um efeito antagonista imediato, seu uso pode ser adiado até os dias 6 a 8 do ciclo de fertilização *in vitro* (Figura 37-3), encurtando, assim, a duração de sua administração. Além disso, parecem ter menos efeito supressor sobre a resposta ovariana à estimulação das gonadotrofinas, possibilitando uma redução na duração total e na dose de gonadotrofina. Por outro lado, como a reversão de seus efeitos antagonistas é mais rápida após a interrupção, a adesão ao esquema de tratamento é de suma importância. Os antagonistas produzem uma supressão mais completa da secreção de LH do que os agonistas. A supressão do LH pode comprometer o desenvolvimento folicular quando se utiliza a forma recombinante ou purificada de FSH durante um ciclo de fertilização *in vitro*. Estudos clínicos realizados mostraram uma taxa um pouco mais baixa de gravidez nos ciclos de fertilização *in vitro* com o uso de tratamento com antagonista do GnRH, em comparação com ciclos que fizeram uso de tratamento com agonista do GnRH.

B. Câncer de próstata avançado

O degarrelix e o abarrelix foram aprovados para o tratamento do câncer de próstata avançado sintomático. Esse antagonista do GnRH reduz as concentrações de gonadotrofinas e de androgênios mais rapidamente do que os agonistas do GnRH e impede o surto de testosterona observado durante a terapia com agonistas do GnRH.

Toxicidade

Quando usados para estimulação ovariana controlada, o ganirrelix e o cetrorrelix são bem tolerados. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em náuseas e cefaleia. Durante o tratamento de homens com câncer de próstata, o degarrelix provocou reações no local de injeção e aumentos das enzimas hepáticas. À semelhança do tratamento contínuo com agonista do GnRH, o degarrelix e o abarrelix resultam em sinais e sintomas de privação androgênica, incluindo ondas de calor e ganho de peso.

PROLACTINA

A prolactina é um hormônio peptídico de 198 aminoácidos produzido pela adeno-hipófise. Sua estrutura assemelha-se à do GH. A prolactina é o principal hormônio responsável pela lactação. A produção de leite é estimulada pela prolactina na presença de níveis circulantes apropriados de estrogênios, progestinas, corticosteroides e insulina. A deficiência de prolactina – que pode ocorrer em estados raros de deficiência hipofisária – manifesta-se pela ausência de lactação e por um defeito na fase lútea. Não se dispõe de preparação de prolactina para uso em pacientes com deficiência desse hormônio.

Na secção do pedículo hipofisário por cirurgia ou traumatismo cranioencefálico, compressão do pedículo em razão de uma massa selar, ou nos raros casos de destruição hipotalâmica, os níveis de prolactina podem estar elevados, em consequência do transporte prejudicado da dopamina (hormônio de inibição da prolactina) para a hipófise. Com muito mais frequência, os níveis de prolactina estão elevados em consequência de adenomas secretores de prolactina. Além disso, diversos fármacos causam elevação dos níveis de prolactina, incluindo antipsicóticos e fármacos para a motilidade gastrintestinal, que consistem em antagonistas dos receptores de dopamina, estrogênios e opiáceos. A hiperprolactinemia causa hipogonadismo, que se manifesta na forma de infertilidade, oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia em mulheres na pré-menopausa e na forma de perda da libido, disfunção erétil e infertilidade nos homens. No caso de grandes tumores (macroadenomas), pode estar associada a sintomas de massa hipofisária, incluindo alterações visuais em virtude da compressão dos nervos ópticos. O hipogonadismo e a infertilidade associados à hiperprolactinemia resultam da inibição da liberação de GnRH. Para pacientes com hiperprolactinemia sintomática, a inibição da secreção de prolactina pode ser obtida com agonistas da dopamina, que atuam sobre a hipófise, inibindo a liberação de prolactina.

AGONISTAS DA DOPAMINA

Os adenomas que secretam prolactina em quantidades excessivas costumam conservar a sensibilidade exibida pela hipófise normal à inibição pela dopamina. A **bromocriptina** e a **cabergolina** são derivados do esporão do centeio (*ergot*) (ver Capítulos 16 e 28), com alta afinidade pelos receptores dopamínicos D_2. A **quinagolida**, um fármaco aprovado na Europa, é um agente que não deriva do esporão do centeio, com alta afinidade semelhante pelos receptores D_2. A estrutura química e as características farmacocinéticas dos alcaloides do esporão do centeio são apresentadas no Capítulo 16.

Os agonistas da dopamina suprimem de maneira muito efetiva a liberação de prolactina em pacientes com hiperprolactinemia, e a liberação de GH é reduzida em pacientes com acromegalia, embora de modo não tão efetivo. A bromocriptina também tem sido utilizada na doença de Parkinson para melhorar a função motora e reduzir as necessidades de levodopa (ver Capítulo 28). Foi relatado que os agonistas D_2 mais recentes, não derivados do esporão do centeio, usados no tratamento da doença de Parkinson (pramipexol e ropinirol; ver Capítulo 28), interferem na lactação, porém não estão aprovados para uso na hiperprolactinemia.

Farmacocinética

Todos os agonistas da dopamina disponíveis são ativos na forma de preparações orais, e todos são eliminados por metabolismo. Além disso, podem ser absorvidos sistemicamente após inserção vaginal de óvulos. A cabergolina, com meia-vida de cerca de 65 horas, é o agonista com maior duração de ação. A quinagolida apresenta meia-vida de cerca de 20 horas, enquanto a meia-vida da bromocriptina é de cerca de 7 horas. Após administração vaginal, os níveis séricos atingem seu valor máximo mais lentamente.

Farmacologia clínica

A. Hiperprolactinemia

Um agonista da dopamina constitui o tratamento padrão de primeira linha para a hiperprolactinemia. Esses fármacos levam à regressão dos tumores hipofisários secretores de prolactina, reduzem os níveis circulantes de prolactina e restauram a ovulação em cerca de 70% das mulheres com microadenomas e em 30% daquelas com macroadenomas (Figura 37-4). A cabergolina é iniciada em uma dose de 0,25 mg, duas vezes por semana, por via oral ou vaginal. A dose pode ser aumentada de modo gradual, de acordo com as determinações dos níveis séricos de prolactina, até o máximo de 1 mg, duas vezes por semana. Em

booksmedicos.org

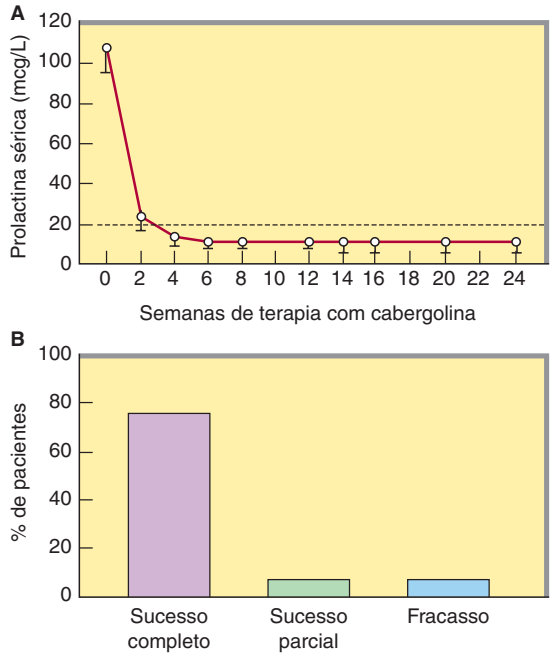


FIGURA 37-4 Resultados de um estudo clínico com cabergolina em mulheres com hiperprolactinemia e anovulação. **A.** A linha tracejada indica o limite superior de normalidade das concentrações séricas de prolactina **B.** O sucesso completo foi definido como a ocorrência de gravidez ou de pelo menos duas menstruações consecutivas, com evidência de ovulação em pelo menos uma delas. O sucesso parcial foi definido por dois ciclos menstruais sem evidência de ovulação ou por apenas um ciclo ovulatório. O motivo mais comum de interrupção do estudo clínico foi a ocorrência de náuseas, cefaleia, tontura, dor abdominal e fadiga. (Adaptada de Webster J et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904.)

geral, a bromocriptina é tomada diariamente após o jantar, na dose inicial de 1,25 mg; a seguir, a dose é aumentada de acordo com a tolerância. As pacientes necessitam, em sua maioria, de 2,5 a 7,5 mg ao dia. Fora dos Estados Unidos, dispõe-se de formulações de bromocriptina de ação longa por via oral e de formulações intramusculares.

B. Lactação fisiológica

Os antagonistas da dopamina eram usados para impedir o ingurgitamento das mamas, quando a mãe não desejava amamentar. O uso para esse propósito foi desencorajado, devido à sua toxicidade (ver "Toxicidade e contraindicações").

C. Acromegalia

Para o tratamento da acromegalia, pode-se utilizar um agonista da dopamina, de forma isolada ou em associação com cirurgia da hipófise, radioterapia ou administração de octreotida. As doses necessárias são maiores do que aquelas usadas para o tratamento da hiperprolactinemia. Por exemplo, os pacientes com acromegalia necessitam de 20 a 30 mg/dia de bromocriptina e raramente respondem de modo adequado a esse fármaco apenas, a não ser que o tumor hipofisário secrete prolactina, bem como GH.

Toxicidade e contraindicações

Os agonistas da dopamina podem causar náuseas, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática e fadiga. Em certas ocasiões, ocorrem manifestações psiquiátricas, até mesmo com doses mais baixas, e sua resolução pode levar vários meses. Raramente ocorre eritromelalgia. As preparações derivadas do esporão do centeio, quando administradas em altas doses, podem causar vasospasmo digital periférico induzido pelo frio. Ocorreram infiltrados pulmonares com terapia crônica em altas doses. O tratamento com cabergolina em altas doses para doença de Parkinson está associado a um maior risco de doença cardíaca valvar; todavia, é provável que isso não ocorra na dose mais baixa utilizada para a hiperprolactinemia. A cabergolina parece causar náuseas com menos frequência do que a bromocriptina. A administração vaginal pode reduzir as náuseas, porém pode causar irritação local.

A terapia com agonistas da dopamina durante as primeiras semanas de gravidez não tem sido associada a qualquer risco aumentado de aborto espontâneo ou de malformações congênitas. Apesar da maior experiência com a segurança da bromocriptina no início da gestação, existem evidências crescentes de que a cabergolina também é segura para uso em mulheres com macroadenomas que precisam continuar o tratamento com um agonista da dopamina durante a gravidez. Em pacientes com pequenos adenomas hipofisários, a terapia com agonistas da dopamina é interrompida em caso de concepção, visto que é raro haver crescimento de microadenomas durante a gravidez. As pacientes com adenomas muito grandes necessitam de vigilância quanto à progressão do tumor e, com frequência, necessitam de um agonista da dopamina durante toda a gravidez. Houve relatos raros de acidente vascular encefálico ou de trombose coronariana após o parto em mulheres em uso de bromocriptina para suprimir a lactação pós-parto.

HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE

Os dois hormônios da neuro-hipófise – a vasopressina e a oxitocina – são sintetizados em corpos celulares neuronais do hipotálamo e, a seguir, transportados por seus axônios até a neuro-hipófise, onde são armazenados e, em seguida, liberados na circulação. Cada um apresenta usos clínicos limitados, porém importantes.

OXITOCINA

A oxitocina é um hormônio peptídico secretado pela neuro-hipófise. A oxitocina estimula as contrações musculares no útero e as contrações mioepiteliais na mama. Por conseguinte, esse hormônio está envolvido no parto e na ejeção do leite. Durante a segunda metade da gravidez, o músculo liso uterino exibe um aumento na expressão dos receptores de oxitocina e torna-se cada vez mais sensível à ação estimulante da oxitocina endógena.

Química e farmacocinética

A. Estrutura

A oxitocina é um peptídeo de nove aminoácidos, com ligação cruzada de dissulfeto intrapeptídeo (Figura 37-5). Sua sequência de aminoácidos difere daquela da vasopressina nas posições 3 e 8.

booksmedicos.org

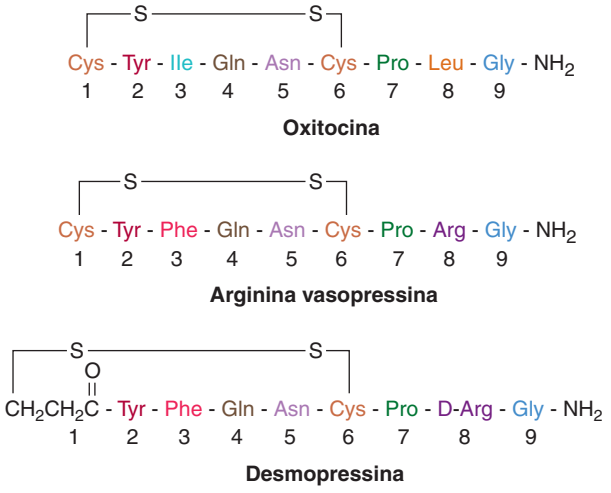


FIGURA 37-5 Hormônios da neuro-hipófise e desmopressina. (Adaptada, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 2003. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

B. Absorção, metabolismo e excreção

A oxitocina é administrada por via intravenosa para iniciar e intensificar o trabalho de parto. É também administrada por via intramuscular para controle do sangramento pós-parto. A oxitocina não se liga às proteínas plasmáticas e é eliminada pelos rins e pelo fígado, com meia-vida circulante de cinco minutos.

Farmacodinâmica

A oxitocina atua por receptores acoplados à proteína G e pelo sistema de segundos mensageiros de fosfoinositídeo-cálcio, produzindo contração do músculo liso uterino. A oxitocina também estimula a liberação de prostaglandinas e leucotrienos, que aumentam a contração uterina. Em pequenas doses, a oxitocina aumenta tanto a frequência como a força das contrações uterinas. Em doses mais altas, produz contração duradoura.

A oxitocina também provoca contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos mamários, resultando na ejeção de leite. Sem a contração induzida pela oxitocina, não pode ocorrer lactação normal. A oxitocina em altas concentrações possui fraca atividade antidiurética e pressora, devido à ativação dos receptores de vasopressina.

Farmacologia clínica

A oxitocina é usada para induzir o trabalho de parto em condições que necessitam de parto vaginal rápido, como diabetes materno não controlado, agravamento de pré-eclâmpsia, infecção intrauterina ou ruptura das membranas depois de 34 semanas de gestação. É também utilizada para agilizar o trabalho de parto prolongado. A oxitocina também pode ser usada no período pós-parto imediato para interromper o sangramento vaginal, devido à atonia uterina.

Antes do parto, a oxitocina costuma ser administrada por via intravenosa por uma bomba de infusão, com monitoração fetal e materna apropriada. Para a indução do trabalho de parto, a velocidade inicial de infusão de 0,5 a 2 mU/min é aumentada a cada 30 a 60 minutos, até o estabelecimento de um padrão fisiológico de contração. A velocidade máxima de infusão é de 20 mU/min. Para o sangramento uterino pós-parto, são adicionadas 10 a 40 unidades a 1 L de glicose a 5%, sendo a velocidade da infusão titulada para controlar a atonia uterina. De modo alternativo, podem ser administradas 10 unidades de oxitocina por injeção intramuscular.

Durante o período anteparto, a oxitocina induz contrações uterinas, que diminuem transitoriamente o fluxo sanguíneo placentário para o feto. O teste de estimulação com oxitocina mede a resposta da frequência cardíaca fetal a uma infusão padronizada e fornece informações sobre a reserva circulatória placentária. Uma resposta anormal, que consiste em desaceleração tardia da frequência cardíaca fetal, indica hipoxia do feto e pode justificar um parto imediato por cesariana.

Toxicidade e contraindicações

Quando a oxitocina é utilizada de modo criterioso, é raro haver toxicidade grave. Os efeitos tóxicos que ocorrem são decorrentes da estimulação excessiva das contrações uterinas ou da ativação inadvertida dos receptores de vasopressina. A estimulação excessiva das contrações uterinas antes do parto pode causar sofrimento fetal, descolamento prematuro da placenta ou ruptura uterina. Essas complicações podem ser detectadas precocemente por meio de monitoração fetal padrão. As altas concentrações de oxitocina com ativação dos receptores de vasopressina podem causar retenção excessiva de líquido ou intoxicação hídrica, resultando em hiponatremia, insuficiência cardíaca, convulsões e morte. As injeções intravenosas diretas de oxitocina podem causar hipotensão. Para evitar a ocorrência de hipotensão, a oxitocina é administrada por via intravenosa em solução diluída, em uma velocidade controlada.

As contraindicações para o uso da oxitocina incluem sofrimento fetal, apresentação anormal do feto, descolamento prematuro da placenta e outras predisposições à ruptura uterina, incluindo cirurgia extensa prévia do útero.

ANTAGONISTA DA OXITOCINA

A **atosibana** é um antagonista do receptor de oxitocina que foi aprovada fora dos Estados Unidos para o tratamento (tocólise) do trabalho de parto prematuro. A atosibana é uma forma modificada da oxitocina, que é administrada por infusão intravenosa durante 2 a 48 horas. Em um pequeno número de estudos clínicos publicados, a atosibana parece ser tão efetiva quanto os tocolíticos agonistas dos receptores β-adrenérgicos e parece produzir menos efeitos colaterais. Entretanto, em 1998, a FDA decidiu não aprovar a atosibana, em razão das preocupações quanto à sua eficácia e segurança.

VASOPRESSINA (HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO, ADH)

A vasopressina é um hormônio peptídico liberado pela neuro-hipófise em resposta à tonicidade crescente do plasma ou a uma queda da pressão arterial. Possui propriedades antidiuréticas e vasopressoras. A deficiência desse hormônio resulta em diabetes insípido (ver Capítulos 15 e 17).

Química e farmacocinética

A. Estrutura

A vasopressina é um nonapeptídeo com anel de seis aminoácidos e uma cadeia lateral de três aminoácidos. O resíduo na posição 8

booksmedicos.org

é a arginina nos seres humanos e na maioria dos outros mamíferos, à exceção do porco e de espécies relacionadas, cuja vasopressina contém lisina na posição 8 (Figura 37-5). O acetato de desmopressina (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginina vasopressina) é um análogo sintético de ação longa da vasopressina com atividade pressora mínima e razão de atividade antidiurética-pressora de 4.000 vezes a da vasopressina. A **desmopressina** é modificada na posição 1 e contém um D-aminoácido na posição 8. À semelhança da vasopressina e da oxitocina, a desmopressina tem uma ligação de dissulfeto entre as posições 1 e 6.

B. Absorção, metabolismo e excreção

A vasopressina é administrada por injeção intravenosa ou intramuscular. A meia-vida da vasopressina circulante é de cerca de 15 minutos, com metabolismo renal e hepático pela redução da ligação de dissulfeto e clivagem peptídica.

A desmopressina pode ser administrada por via intravenosa, subcutânea, intranasal ou oral. A meia-vida da desmopressina circulante é de 1,5 a 2,5 horas. A desmopressina nasal está disponível na forma de aerossol de dose única, que fornece 10 mL por jato; também está disponível com tubo nasal calibrado, que pode ser utilizado para fornecer uma dose mais precisa. A biodisponibilidade por via nasal é de 3 a 4%, já a oral é de menos de 1%.

Farmacodinâmica

A vasopressina ativa dois subtipos de receptores acoplados à proteína G (ver Capítulo 17). Os receptores V_1 são encontrados nas células musculares lisas vasculares e medeiam a vasoconstrição por meio da proteína G_q de acoplamento e fosfolipase C. Os receptores V_2 são encontrados nas células tubulares renais e reduzem a diurese por meio de aumento da permeabilidade à água e sua reabsorção nos túbulos coletores por meio da proteína G_s e adenililciclase. Os receptores extrarrenais semelhantes ao receptor V_2 regulam a liberação do fator de coagulação VIII e do fator de von Willebrand, aumentando a agregação plaquetária.

Farmacologia clínica

A vasopressina e a desmopressina constituem tratamentos de escolha para o diabetes insípido hipofisário. A dose de desmopressina é de 10 a 40 mcg (0,1 a 0,4 mL), em 2 a 3 doses fracionadas, como aerossol nasal, ou na forma de comprimido oral, 0,1 a 0,2 mg, 2 a 3 vezes ao dia. A dose por injeção é de 1 a 4 mcg (0,25 a 1 mL) a cada 12 a 24 horas, quando necessário, para poliúria, polidipsia ou hipernatremia. A terapia com desmopressina ao deitar, por via intranasal ou oral, melhora a enurese noturna, diminuindo a produção noturna de urina. A infusão de vasopressina mostra-se efetiva em alguns casos de sangramento de varizes esofágicas e sangramento diverticular do cólon. A vasopressina em altas doses, em uma injeção intravenosa direta de 40 unidades, pode ser administrada para substituir a epinefrina no protocolo de reanimação de suporte de vida avançado em cardiologia (ACLS) para parada cardíaca sem pulso.

A desmopressina também é usada para o tratamento da coagulopatia na hemofilia A e na doença de von Willebrand (ver Capítulo 34).

Toxicidade e contraindicações

Raramente, ocorrem cefaleia, náuseas, cólicas abdominais, agitação e reações alérgicas. A superdosagem pode resultar em hiponatremia e convulsões.

A vasopressina (mas não a desmopressina) pode causar vasoconstrição e deve ser usada com cautela em pacientes com doença das arterial coronariana. A insuflação nasal de desmopressina pode ser menos efetiva na presença de congestão nasal.

ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA

Um grupo de antagonistas não peptídicos dos receptores de vasopressina foi investigado para uso em pacientes com hiponatremia ou insuficiência cardíaca aguda, que frequentemente está associada a concentrações elevadas de vasopressina. A **conivaptana** possui alta afinidade pelos receptores V_{1a} e V_2. A **tolvaptana** exibe uma afinidade 30 vezes maior pelos receptores V_2 do que pelos receptores V_1. Em vários ensaios clínicos realizados, ambos os agentes promoveram a excreção de água livre, aliviaram os sintomas e diminuíram os sinais objetivos de hiponatremia e insuficiência cardíaca. A conivaptana, administrada por via intravenosa, e a tolvaptana, administrada por via oral, foram aprovadas pela FDA para o tratamento da hiponatremia. A duração do tratamento com tolvaptana limita-se a 30 dias, em razão do risco de hepatotoxicidade, incluindo insuficiência hepática potencialmente fatal. Vários outros antagonistas não peptídicos não seletivos dos receptores de vasopressina estão sendo investigados para essas condições (ver Capítulo 15).

RESUMO Hormônios hipotalâmicos e hipofisários[1]

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)				
• Somatropina	Forma recombinante do GH humano • atua pelos receptores de GH para aumentar a produção de IGF-1	Restaura o crescimento normal e os efeitos metabólicos do GH em indivíduos com deficiência de GH • aumenta a altura final do adulto em algumas crianças com baixa estatura não causada por deficiência de GH	Reposição na deficiência de GH • aumento da altura final do adulto em crianças com certas condições associadas à baixa estatura (ver Tabela 37-4) • emaciação na infecção pelo HIV • síndrome do intestino curto	Injeção SC • *Toxicidade:* pseudotumor cerebral, deslizamento da epífise da cabeça do fêmur, edema, hiperglicemia, progressão da escoliose, risco de asfixia em pacientes com obesidade grave que apresentam síndrome de Prader-Willi e obstrução das vias respiratórias superiores ou apneia do sono

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AGONISTA DO FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA 1 (IGF-1)				
• Mecasermina	Forma recombinante do IGF-1 que estimula os receptores de IGF-1	Melhora o crescimento e os efeitos metabólicos do IGF-1 em indivíduos com deficiência de IGF-1 devido a uma grave resistência ao GH	Reposição na deficiência de IGF-1 que não responde ao GH exógeno	Injeção SC • *Toxicidade:* hipoglicemia, hipertensão intracraniana, aumento das enzimas hepáticas
ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA (SST)				
• Octreotida	Agonista nos receptores de SST	Inibe a produção de GH e, em menor grau, de TSH, glucagon, insulina e gastrina	Acromegalia e vários outros tumores secretores de hormônio • controle agudo do sangramento de varizes esofágicas	Injeção SC ou IV • formulação de ação longa injetada mensalmente por via IM • *Toxicidade:* distúrbios gastrintestinais, cálculos biliares, bradicardia, problemas de condução cardíaca
• *Lanreotida: semelhante à octreotida; disponível em formulação de ação longa para acromegalia*				
ANTAGONISTA DOS RECEPTORES DE GH				
• Pegvisomanto	Bloqueia os receptores de GH	Melhora os efeitos da produção excessiva de GH	Acromegalia	Injeção SC • *Toxicidade:* aumento das enzimas hepáticas
GONADOTROFINAS: ANÁLOGOS DO HORMÔNIO FOLÍCULO-ESTIMULANTE (FSH)				
• Alfafolitropina	Ativa os receptores de FSH	Reproduz os efeitos do FSH endógeno	Estimulação ovariana controlada • infertilidade devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico em homens	Injeção SC • *Toxicidade:* SHEO e gravidez múltipla em mulheres • ginecomastia nos homens • cefaleia, depressão, edema em ambos os sexos
• *Betafolitropina: produto recombinante com a mesma sequência peptídica da alfafolitropina, mas que difere nas cadeias laterais de carboidrato*				
• *Urofolitropina: FSH humano purificado a partir da urina de mulheres na pós-menopausa*				
• *Menotropinas (hMG): extrato da urina de mulheres na pós-menopausa; contém atividade tanto no FSH como no LH*				
GONADOTROFINAS: ANÁLOGOS DO HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH)				
• Gonadotrofina coriônica humana (hCG)	Agonista nos receptores de LH	Reproduz os efeitos do LH endógeno	Iniciação da maturação final do ovócito e ovulação durante a estimulação ovariana controlada • hipogonadismo hipogonadotrófico masculino	Injeção IM ou SC • *Toxicidade:* SHEO • cefaleia, depressão, edema em ambos os sexos
• *Coriogonadotrofina alfa: forma recombinante da hCG*				
• *Lutropina: forma recombinante do LH humano*				
• *Menotropinas (hMG): extrato da urina de mulheres na pós-menopausa com atividade tanto do FSH como do LH*				
ANÁLOGOS DO HORMÔNIO LIBERADOR DAS GONADOTROFINAS (GnRH)				
• Leuprolida	Agonista nos receptores de GnRH	Secreção aumentada de LH e de FSH com administração intermitente • redução da secreção de LH e FSH com administração contínua prolongada	Supressão ovariana • hiperestimulação ovariana controlada • puberdade precoce central • bloqueio da puberdade endógena em alguns adolescentes transexuais/com variante de gênero e puberdade precoce • câncer de próstata avançado	Administração por via IV, SC, IM ou intranasal • dispõe-se de formulações de depósito • *Toxicidade:* cefaleia, tontura, náuseas, reações no local de injeção • sintomas de hipogonadismo com administração contínua
• *Gonadorrelina: GnRH humano sintético*				
• *Outros análogos do GnRH: gosserrelina, busserrelina, histrelina, nafarrelina e triptorrelina*				

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE GnRH				
• Ganirrelix	Bloqueia os receptores de GnRH	Reduz a produção endógena de LH e de FSH	Prevenção de surto prematuro de LH durante a estimulação ovariana controlada	Injeção SC • *Toxicidade:* náuseas, cefaleia
• *Cetrorrelix: semelhante ao ganirrelix, aprovado para a estimulação ovariana controlada*				
• *Degarrelix e abarrelix: aprovados para o câncer de próstata avançado*				
AGONISTAS DA DOPAMINA				
• Bromocriptina	Ativa os receptores D_2 de dopamina	Suprime a secreção hipofisária de prolactina e, de modo menos efetivo, de GH • efeitos dopaminérgicos no controle motor do SNC e no comportamento	Tratamento da hiperprolactinemia • acromegalia • doença de Parkinson (ver Capítulo 28)	Administração por via oral ou, na presença de hiperprolactinemia, vaginal • *Toxicidade:* distúrbios gastrintestinais, hipotensão ortostática, cefaleia, transtornos psiquiátricos, vasospasmo e infiltrados pulmonares em altas doses
• *Cabergolina: outro derivado do esporão do centeio com efeitos semelhantes*				
OXITOCINA	Ativa os receptores de oxitocina	Aumento das concentrações uterinas	Indução e aumento do trabalho de parto • controle da hemorragia uterina após o parto	Infusão IV ou injeção IM • *Toxicidade:* sofrimento fetal, descolamento prematuro da placenta, ruptura uterina, retenção de líquido, hipotensão
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE OXITOCINA				
• Atosibana	Bloqueia os receptores de oxitocina	Diminuição das contrações uterinas	Tocólise para trabalho de parto prematuro	Infusão IV • *Toxicidade:* preocupação quanto à taxa aumentada de mortalidade em lactentes; não aprovado pela FDA
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE VASOPRESSINA				
• Desmopressina	Agonista relativamente seletivo do receptor V_2 de vasopressina	Atua nas células do ducto coletor renal para diminuir a excreção de água • atua sobre os receptores V_2 extrarrenais para aumentar o fator VIII e o fator de von Willebrand	Diabetes insípido hipofisário • enurese noturna primária pediátrica • hemofilia A e doença de von Willebrand	Oral, IV, SC ou intranasal • *Toxicidade:* distúrbios gastrintestinais, cefaleia, hiponatremia, reações alérgicas
• *Vasopressina: disponível para o tratamento do diabetes insípido e algumas vezes usada para controle do sangramento de varizes esofágicas*				
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE VASOPRESSINA				
• Conivaptana	Antagonista dos receptores V_{1a} e V_2 de vasopressina	Redução da excreção renal de água em condições associadas a um aumento da vasopressina	Hiponatremia em pacientes hospitalizados	Infusão IV • *Toxicidade:* reações no local de infusão
• *Tolvaptana: semelhante, porém mais seletiva para os receptores V_2 de vasopressina; administração oral; ciclo de tratamento limitado a 30 dias, devido ao risco de hepatotoxicidade*				

[1] Ver Tabelas 37-2 e 37-3 para um resumo dos usos clínicos dos hormônios hipofisários e hipotalâmicos raramente usados e que não estão relacionados nesta tabela.

SHEO, síndrome de hiperestimulação ovariana.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS FATORES DE CRESCIMENTO
Acetato de lanreotida
Acetato de octreotida
Mecasermina
Pegvisomanto
Somatropina
AGONISTAS E ANTAGONISTAS DAS GONADOTROFINAS
Abarrelix
Acetato de cetrorrelix
Acetato de ganirrelix
Acetato de gosserrelina
Acetato de histrelina
Acetato de leuprolida
Acetato de nafarrelina
Alfafolitropina (rFSH)
Alfalutropina (rLH)
Betafolitropina (rFSH)
Cloridrato de gonadorrelina (GnRH)
Coriogonadotrofina alfa (rhCG)
Degarrelix

NOME GENÉRICO
Gonadotrofina coriônica (hCG)
Menotropinas (hMG)
Pamoato de triptorrelina
Urofolitropina
ANTAGONISTAS DA PROLACTINA (AGONISTAS DA DOPAMINA)
Cabergolina
Mesilato de bromocriptina
OXITOCINA
Oxitocina
AGONISTAS E ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA
Acetato de desmopressina (DDAVP)
Cloridrato de conivaptana
Tolvaptana
Vasopressina
OUTROS
Alfatirotrofina
Corticorrelina ovina triflutato
Corticotrofina
Cosintropina

REFERÊNCIAS

Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM: Tocolytic therapy for acute preterm labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2012;39:77.

Al-Inany HG et al: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011;(5):CD001750.

Beall SA, DeCherney A: History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. Fertil Steril 2012;97:795.

Carel JC et al: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009;123:752.

Carel JC et al: Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endo Metab 2012;97:416.

Carter-Su C, Schwartz J, Smit LS: Molecular mechanism of growth hormone action. Annu Rev Physiol 1996;58:187.

Collett-Solberg PF et al: The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(1):10.

Dong Q, Rosenthal SM: Endocrine disorders of the hypothalamus and pituitary. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (editors): *Pediatric Neurology*, 5th ed. Mosby, Inc. (Elsevier, Inc.) 2011.

Dreicer R et al: New data, new paradigms for treating prostate cancer patients – VI: Novel hormonal therapy approaches. Urology 2011;78(5 Suppl):S494.

Gabe SG et al: Obstetrics: *Normal and Problem Pregnancies*, 6th ed. Churchill Livingstone, 2012.

Han TS, Bouloux PM: What is the optimal therapy for young males with hypogonadatropic hypogonadism? Clin Endocrinol 2010;72:731.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;(2):CD003264.

Katznelson L et al: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. Endo Pract 2011;s4:1.

Mammen AA, Ferrer FA: Nocturnal enuresis: Medical management. Urol Clin North Am 2004;31:491.

Melmed S et al (editors): *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed. Saunders, 2011.

Papatsonis DN et al: Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD005938.

Penson D et al: Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: A systematic review. Pediatrics 2013;131:e1897.

Richmond E, Rogol AD: Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Endocr Dev 2010;18:92.

Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. Horm Res 2009;71(Suppl 2):36.

Sävendahl L et al: Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. J Clin Endo Metab 2012;97:E213.

Speroff L, Fritz MA: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility,* 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Strauss JF, Barbieri RL: *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 6th ed. Elsevier, 2009.

Surrey ES: Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: What do the data show? Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:283.

Synder PJ: Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. www.UpToDate.com.

Takala J et al: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med 1999;341:785.

Tena-Sempere M: Deciphering puberty: Novel partners, novel mechanisms. Eur J Endocrinol 2012;167:733.

Wales PW et al: Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;(16):CD006321.

Webster J et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904.

Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD001808.

Wit JM et al: Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008;18:89.

Youssef MA et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD008046.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Embora o GH possa ter alguns efeitos diretos na promoção do crescimento, acredita-se que o hormônio seja mediador do crescimento esquelético, principalmente por meio da produção epifisária do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que atua principalmente de modo autócrino/parácrino. O IGF-1 também pode promover o crescimento estatural por mecanismos endócrinos. Os achados de testículos pequenos e microfalo nesse caso sugerem um diagnóstico de hipogonadismo, provavelmente em consequência da deficiência de gonadotrofinas. Esse paciente corre risco de múltiplas deficiências hipotalâmicas/hipofisárias. Já pode apresentar ou poderá desenvolver subsequentemente deficiência de ACTH/cortisol e deficiência de TSH/hormônio tireoidiano, razão pela qual pode necessitar de suplementação com hidrocortisona e levotiroxina, além da suplementação com GH e testosterona. O paciente também deve ser avaliado quanto à existência de diabetes insípido central que, se estiver presente, deve ser tratado com desmopressina, um análogo seletivo do receptor de vasopressina V_2.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

38

Tireoide e fármacos antitireoidianos

Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP, e Francis S. Greenspan, MD, FACP

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 33 anos procura atendimento com queixas de fadiga, preguiça, ganho de peso, intolerância ao frio, pele seca e fraqueza muscular de dois meses de duração. Ela se sente tão cansada que precisa tirar vários cochilos durante o dia para completar as tarefas. Essas queixas são recentes, visto que costumava sentir calor o tempo todo, tinha uma energia inesgotável, que lhe causava alguma insônia, e sentia como se o coração fosse pular para fora do peito. Ela também diz que gostaria de engravidar em breve. A história clínica pregressa é significativa pelo uso de terapia com iodo radiativo (RAI, de *radioactive iodine*) há cerca de um ano, após uma curta prova de terapia com metimazol e propranolol. Recebeu RAI em virtude de sua pouca adesão aos medicamentos e, posteriormente, não compareceu às consultas marcadas de rotina. No exame físico, a pressão arterial é de 130/89 mmHg, com pulso de 50 bpm. A paciente pesa 61,8 kg, com aumento de 4,5 kg no último ano. A glândula tireoide não está palpável, e os reflexos são tardios. Os achados laboratoriais incluem nível de hormônio tireoestimulante (TSH) de 24,9 µUI/mL e nível de tiroxina livre de 8 pmol/L. Avalie o manejo da história pregressa de hipertireoidismo. Identifique as opções disponíveis de tratamento para o controle de seu estado atual da tireoide.

FISIOLOGIA DA TIREOIDE

A glândula tireoide normal secreta quantidades suficientes dos hormônios tireoidianos – **tri-iodotironina (T_3)** e **tetraiodotironina (T_4, tiroxina)** – para manter o crescimento e o desenvolvimento, a temperatura corporal e os níveis energéticos dentro de sua normalidade. Esses hormônios contêm 59 e 65% de iodo (respectivamente) como parte essencial da molécula. A calcitonina, o segundo tipo de hormônio tireoidiano, é importante na regulação do metabolismo do cálcio e é discutida no Capítulo 42.

Metabolismo do iodeto

A ingestão diária recomendada de iodeto (I^-)* para o adulto é de 150 mcg (200 mcg durante a gravidez e a lactação).

O iodeto, ingerido nos alimentos, na água ou a partir de medicações, é rapidamente absorvido e penetra em um reservatório de líquido extracelular. A glândula tireoide remove cerca de 75 mcg por dia desse reservatório para a síntese de hormônios, e o restante é excretado na urina. Quando a ingestão de iodeto aumenta, verifica-se uma diminuição na captação fracional de iodo pela tireoide.

Biossíntese dos hormônios tireoidianos

Uma vez captado pela tireoide, o iodeto sofre uma série de reações enzimáticas que o incorporam ao hormônio tireoidiano ativo (Figura 38-1). A primeira etapa consiste no transporte de iodeto para dentro da glândula tireoide por uma proteína intrínseca da membrana basal das células foliculares, denominada simportador de sódio/iodeto (SNI). Esse processo pode ser inibido por vários ânions, como tiocianato (SCN^-), pertecnetato (TcO_4^-) e perclorato (ClO_4^-). Na membrana celular apical, uma segunda enzima transportadora de I^-, denominada pendrina, controla o fluxo de iodeto pela membrana. Essa enzima também é encontrada na cóclea da orelha interna. Se a pendrina estiver deficiente ou ausente (mutação PDS ou SLC26A4), surge uma síndrome hereditária de bócio e

*Neste capítulo, o termo "iodo" refere-se a todas as formas do elemento, já o termo "iodeto" refere-se à forma iônica, I^-.

booksmedicos.org

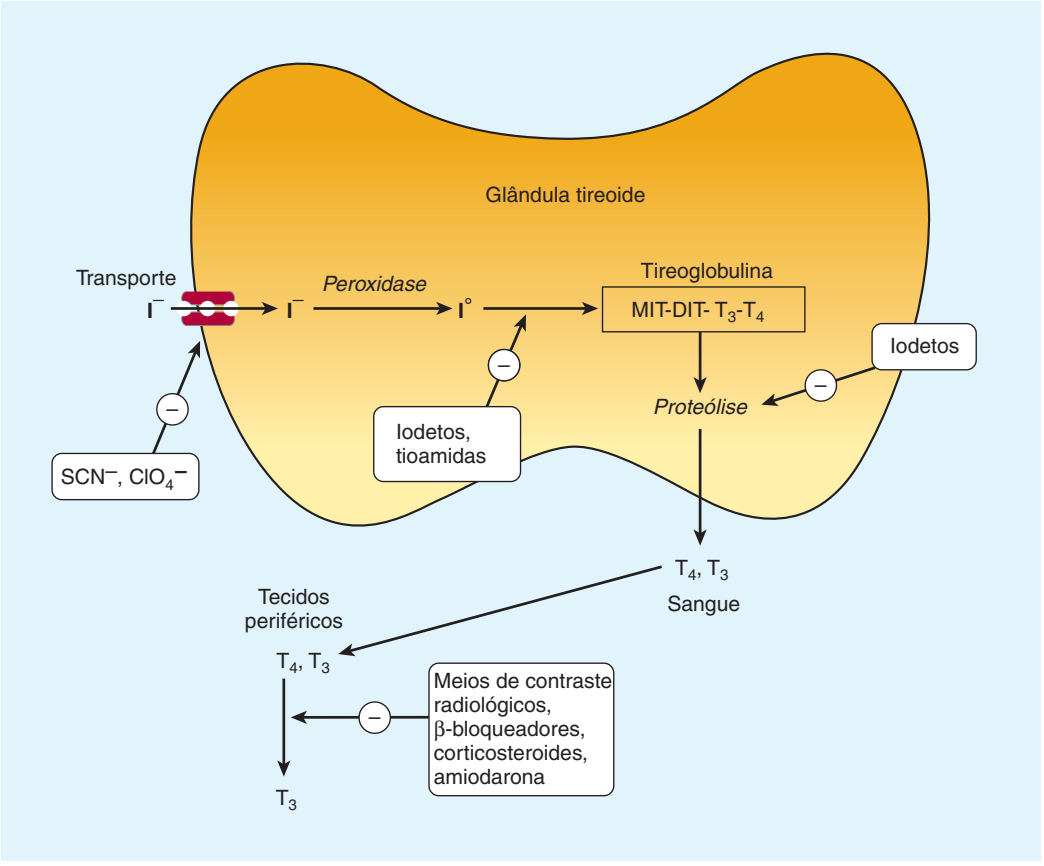


FIGURA 38-1 Biossíntese dos hormônios tireoidianos. São mostrados os locais de ação de vários fármacos que interferem na biossíntese dos hormônios tireoidianos.

surdez, denominada síndrome de Pendred. Na membrana celular apical, o iodeto é oxidado pela peroxidase tireoidiana (TPO) a iodo, a forma em que ele produz rápida iodação dos resíduos de tirosina existentes na molécula de tireoglobulina, formando **monoiodotirosina (MIT)** e **di-iodotirosina (DIT)**. Esse processo é denominado **organificação do iodeto**. A peroxidase tireoidiana é bloqueada transitoriamente pela presença de níveis elevados de iodeto intratireoidiano e bloqueada de modo mais persistente por fármacos tioamidas. A expressão gênica da TPO é estimulada pelo hormônio tireoestimulante (TSH).

Duas moléculas de DIT combinam-se dentro da molécula de tireoglobulina para formar a L-tiroxina (T_4). Uma molécula de MIT e uma molécula de DIT combinam-se para formar T_3. Além da tireoglobulina, outras proteínas dentro da glândula podem ser iodadas, porém essas iodoproteínas não exibem atividade hormonal. A tiroxina, a T_3, a MIT e a DIT são liberadas da tireoglobulina por exocitose e proteólise da tireoglobulina na borda coloide apical. Em seguida, a MIT e a DIT são desiodadas no interior da glândula, e o iodo é reutilizado. Esse processo de proteólise também é bloqueado por altos níveis de iodeto intratireoidiano. A razão entre T_4 e T_3 dentro da tireoglobulina é de aproximadamente 5:1, de modo que a maior parte do hormônio liberado consiste em tiroxina. A maior parte da T_3 circulante no sangue provém do metabolismo periférico da tiroxina (ver adiante, Figura 38-2).

Transporte dos hormônios tireoidianos

A tiroxina e a T_3 no plasma ligam-se de modo reversível às proteínas, principalmente à globulina de ligação da tiroxina (TBG). Apenas cerca de 0,04% da T_4 total e 0,4% da T_3 ocorre na forma livre (como FT_4 e FT_3). Muitos estados fisiológicos e patológicos, bem como determinados fármacos, afetam a T_4, a T_3 e o transporte pela tireoide. Entretanto, os níveis efetivos de hormônio livre geralmente permanecem normais, refletindo um controle por retroalimentação.

Metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos

A principal via do metabolismo periférico da tiroxina é a desiodação por três enzimas 5′-desiodinase (D1, D2, D3). A desiodação de T_4 pode ocorrer por monodesiodação do anel externo, produzindo 3,5,3′-tri-iodotironina (T_3), que é três a quatro vezes mais potente do que a T_4. A enzima D1 é responsável pela maior parte da T_3 circulante, ao passo que a D2 regula os níveis de T_3 no cérebro e na hipófise. A desiodação pela D3 produz a 3,3′,5′-tri-iodotironina metabolicamente inativa (T_3 reversa [rT_3]), (Figura 38-2). Nos indivíduos normais, os baixos níveis séricos de T_3 e rT_3 são decorrentes de elevada depuração metabólica desses dois compostos.

Certos fármacos, como amiodarona, meios de contraste iodados, β-bloqueadores e corticosteroides, bem como a presença

booksmedicos.org

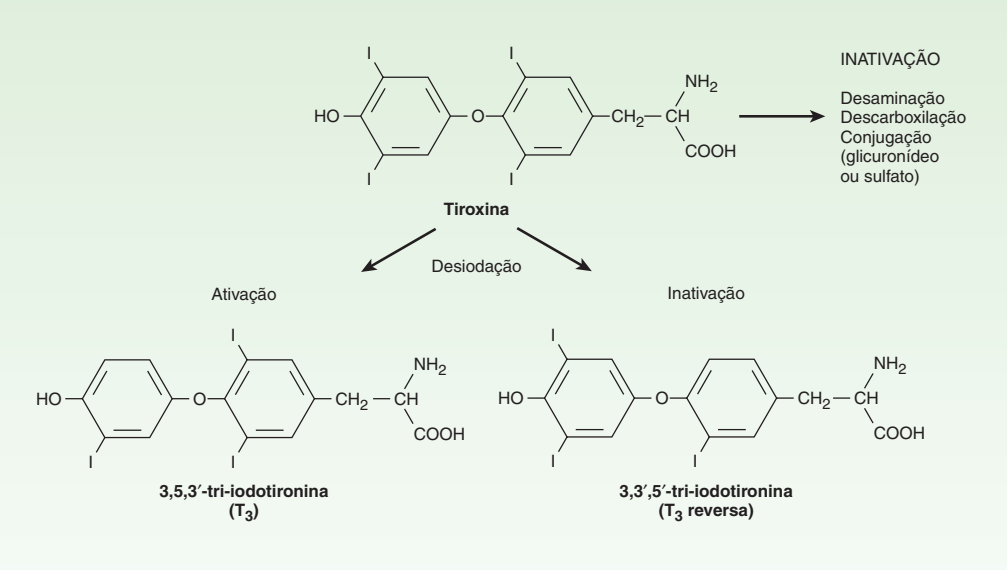


FIGURA 38-2 Metabolismo periférico da tiroxina. (Adaptada, com autorização, de Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

de doença grave ou inanição, inibem a 5′-desiodinase necessária para a conversão da T_4 em T_3, resultando em baixos níveis de T_3 e níveis elevados de rT_3 no soro. O polimorfismo no gene D2 pode reduzir a ativação da T_3 e comprometer a resposta do hormônio tireoidiano. A farmacocinética dos hormônios tireoidianos é apresentada na Tabela 38-1.

Avaliação da função tireoidiana

A Tabela 38-2 fornece uma lista das provas usadas para avaliar a função da tireoide.

TABELA 38-1 Resumo da cinética dos hormônios tireoidianos

Variável	T_4	T_3
Volume de distribuição	10 L	40 L
Reservatório extratireoidiano	800 mcg	54 mcg
Produção diária	75 mcg	25 mcg
Renovação fracional por dia	10%	60%
Depuração metabólica por dia	1,1 L	24 L
Meia-vida (biológica)	7 dias	1 dia
Níveis séricos		
Totais	4,8-10,4 mcg/dL	60-181 ng/dL
	(62-134 nmol/L)	(0,92-2,79 nmol/L)
Livres	0,8-2,7 ng/dL	230-420 pg/dL
	(10,3-34,7 pmol/L)	(3,5-6,47 pmol/L)
Quantidade ligada	99,96%	99,6%
Potência biológica	1	4
Absorção oral	70%	95%

A. Relações entre a tireoide e a hipófise

O controle da função tireoidiana por retroalimentação tireoide-hipófise também é discutido no Capítulo 37. As células hipotalâmicas secretam o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) (Figura 38-3). O TRH é secretado nos capilares do sistema venoso portal hipofisário e, na hipófise, estimula a síntese e a liberação de TSH. Por sua vez, o TSH estimula um mecanismo mediado pela adenililciclase na célula tireoidiana, aumentando a síntese e a liberação de T_4 e T_3. Esses hormônios tireoidianos atuam por um mecanismo de retroalimentação negativa sobre a hipófise, bloqueando a ação do TRH, e sobre o hipotálamo, inibindo a síntese e a secreção de TRH. Outros hormônios ou fármacos também podem afetar a liberação de TRH ou TSH.

B. Autorregulação da glândula tireoide

A glândula tireoide também regula a captação de iodeto e a síntese dos hormônios tireoidianos por mecanismos intratireoidianos que são independentes do TSH. Esses mecanismos estão primariamente relacionados com os níveis sanguíneos de iodo. O iodo em grandes doses inibe a organificação do iodeto (bloqueio de Wolff-Chaikoff, ver Figura 38-1). Em certos estados mórbidos (p. ex., tireoidite de Hashimoto), esse processo pode inibir a síntese de hormônios tireoidianos e resultar em hipotireoidismo. O hipertireoidismo pode resultar da perda do bloqueio de Wolff-Chaikoff em indivíduos suscetíveis (p. ex., bócio multinodular).

C. Estimuladores anormais da tireoide

Na doença de Graves (ver adiante), os linfócitos secretam um anticorpo estimulante dos receptores de TSH (TSH-R Ab [stim]), também conhecido como imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI). Essa imunoglobulina liga-se ao receptor de TSH e estimula a glândula, exatamente da mesma maneira que o próprio TSH. Entretanto, a duração do efeito é muito mais longa que a do TSH. São também encontrados receptores de TSH em fibrócitos orbitários, que podem ser estimulados por altos níveis de TSH-R Ab [stim], podendo causar oftalmopatia.

booksmedicos.org

TABELA 38-2 Valores típicos das provas de função da tireoide

Nome do teste	Valor normal[1]	Resultados no hipotireoidismo	Resultados no hipertireoidismo
Tiroxina total (T_4)	4,8-10,4 mcg/dL (62-134 nmol/L)	Baixa	Alta
Tri-iodotironina total (T_3)	59-156 ng/dL	Normal ou baixa	Alta
	(0,9-2,4 nmol/L)		
T_4 livre (FT_4)	0,8-1,4 ng/dL (10-18 pmol/L)	Baixa	Alta
T_3 livre (FT_3)	169-371 ng/dL (2,6-5,7 pmol/L)	Baixa	Alta
Hormônio tireotrófico (TSH)	0,45–4,12 μUI/mL (0,45–4,12 mUI/L)	Alto[2]	Baixo
Captação de ^{123}I em 24 h	5-35%	Baixa	Alta
Anticorpos antitireoglobulina (Tg-Ab)	< 4,11 UI/mL	Frequentemente presente	Geralmente presente
Anticorpos antiperoxidase tireoidiana (TPA, *thyroid peroxidase antibodies*)	< 60 U/mL	Frequentemente presente	Geralmente presente
Varredura da tireoide (cintilografia) com isótopo ^{123}I ou $^{99m}TcO_4$	Padrão normal	Prova não indicada	Aumento difuso da glândula
Biópsia por aspiração com agulha fina (AAF)	Padrão normal	Prova não indicada	Prova não indicada
Tireoglobulina sérica	Mulheres 1,5-38,5 mcg/L Homens 1,4-29,2 mcg/L	Prova não indicada	Prova não indicada
Anticorpo estimulante do receptor de TSH ou imunoglobulina estimulante da tireoide (TSI)	Um valor negativo é <140% do valor basal	Prova não indicada	Elevado na doença de Graves

[1]Os resultados podem variar com laboratórios diferentes.

[2]A exceção é o hipotireoidismo central.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS TIREOIDIANOS E ANTITIREOIDIANOS

HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Química

As fórmulas estruturais da tiroxina e da tri-iodotironina, bem como da tri-iodotironina reversa (rT_3), são apresentadas na Figura 38-2. Todas essas moléculas de ocorrência natural são levo (L) isômeros. O dextro (D) isômero sintético da tiroxina, a dextrotiroxina, tem cerca de 4% da atividade biológica do isômero L, com base em sua menor capacidade de suprimir a secreção de TSH e de corrigir o hipotireoidismo.

Farmacocinética

A tiroxina é mais bem absorvida no duodeno e no íleo; a absorção é modificada por fatores intraluminais, como alimentos, fármacos, acidez gástrica e flora intestinal. A biodisponibilidade oral das preparações atuais de L-tiroxina é, em média, de 70% (Tabela 38-1). Em contrapartida, a T_3 é quase totalmente absorvida (95%). A absorção de T_4 e T_3 não parece ser afetada pela presença de hipotireoidismo leve, mas pode estar comprometida no mixedema grave com íleo. Esses fatores são importantes na mudança da terapia oral para a terapia parenteral. Para uso parenteral, prefere-se a via intravenosa para ambos os hormônios.

Em pacientes com hipertireoidismo, a depuração metabólica de T_4 e T_3 apresenta-se aumentada, ao passo que a meia-vida está diminuída. Verifica-se a situação inversa em pacientes com hipotireoidismo. Os fármacos que induzem as enzimas microssômicas hepáticas (p. ex., rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, inibidores da tirosina-cinase, inibidores da protease do HIV) aumentam o metabolismo da T_4 e da T_3 (Tabela 38-3). A despeito dessa alteração na depuração, a concentração normal dos hormônios é mantida na maioria dos pacientes eutireoidianos, em consequência da hiperfunção compensatória da tireoide. Entretanto, os pacientes que dependem de medicação de reposição de T_4 podem necessitar de doses aumentadas para manter a eficácia clínica. Verifica-se uma compensação semelhante se houver alteração dos sítios de ligação. Quando os sítios da TBG estão aumentados em consequência de gravidez, estrogênios ou contraceptivos orais, observa-se um desvio inicial do estado livre para a forma ligada do hormônio, com diminuição de sua taxa de eliminação até a restauração das concentrações normais de hormônio livre. Por conseguinte, ocorre aumento nas concentrações de hormônio total e hormônio ligado, porém a concentração de hormônio livre e a eliminação no estado de equilíbrio dinâmico permanecem normais. Verifica-se o processo inverso quando os sítios de ligação do hormônio tireoidiano estão diminuídos.

Mecanismo de ação

A Figura 38-4 ilustra um modelo de ação dos hormônios tireoidianos, mostrando as formas livres dos hormônios tireoidianos, T_4 e T_3, dissociados das proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos, que entram na célula por meio de transportadores ativos (p. ex., transportador de monocarboxilato 8 [MCT8], MCT10 e polipeptídeo transportador de ânions orgânicos [OATP1C1]). A ocorrência de mutações nos transportadores

booksmedicos.org

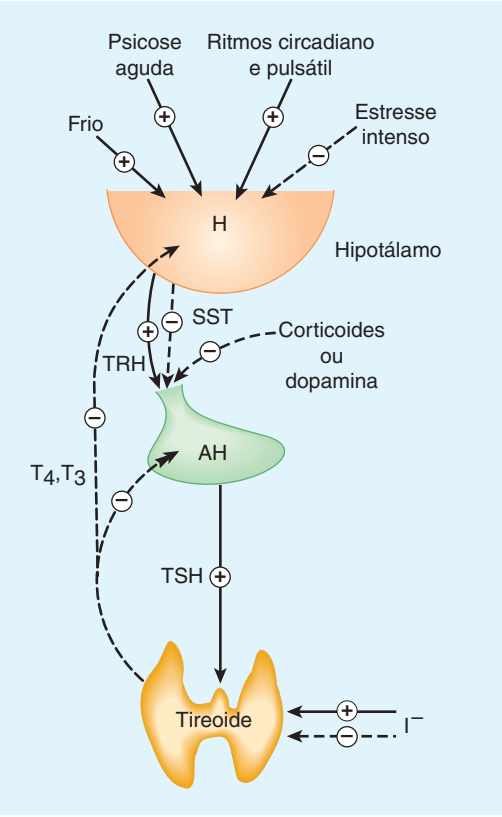


FIGURA 38-3 Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O eixo pode ser ativado por psicose aguda ou exposição prolongada ao frio. O TRH do hipotálamo estimula a liberação TSH pela hipófise, enquanto a somatostatina e a dopamina a inibem. O TSH estimula a síntese e a liberação de T_4 e T_3 da tireoide, que, por sua vez, inibem tanto a síntese como a liberação de TRH e TSH. São necessárias pequenas quantidades de iodeto para a produção de hormônio; todavia, a presença de grandes quantidades inibe a produção e a liberação de T_3 e T_4. Setas cheias, influência estimuladora; setas tracejadas, influência inibitória. H, hipotálamo; AH, adeno-hipófise; SST, somatostatina .

pode resultar em uma síndrome clínica de deficiência intelectual, miopatia e baixos níveis séricos de T_4 (síndrome de Allan-Herndon-Dudley). Uma vez no interior da célula, a T_4 é convertida em T_3 pela 5′-desiodinase, e a T_3 penetra no núcleo, onde se liga a uma proteína receptora específica de T_3, um membro da família do oncogene *c-erb*. (Essa família também inclui os receptores de hormônios esteroides e os receptores das vitaminas A e D.) O receptor de T_3 ocorre de duas formas, α e β. Mutações em ambos os genes α e β foram associadas a uma resistência generalizada aos hormônios tireoidianos. As diferentes concentrações das formas do receptor em diferentes tecidos podem explicar as variações observadas nos efeitos da T_3 em diferentes tecidos.

Os efeitos da tireoide nos processos metabólicos parecem mediados, em sua maioria, pela ativação dos receptores nucleares, levando à formação aumentada de RNA e à síntese subsequente de proteínas, como formação aumentada de Na^+/K^+-ATPase. Esse aspecto é compatível com a observação de que a ação da tireoide se manifesta *in vivo* com um intervalo de várias horas ou dias após sua administração.

Inúmeros receptores de hormônios tireoidianos são encontrados na maioria dos tecidos sensíveis a esses hormônios (hipófise, fígado, rim, coração, musculoesquelético, pulmão e intestino), ao passo que ocorrem poucos sítios receptores nos tecidos não responsivos ao hormônio (baço, testículos). O cérebro, que carece de resposta anabólica à T_3, contém uma quantidade intermediária de receptores. Em concordância com suas potências biológicas, a afinidade do sítio receptor pela T_4 é cerca de 10 vezes menor que a afinidade pela T_3. Em certas condições, a quantidade de receptores nucleares pode ser alterada para preservar a homeostasia corporal. Assim, por exemplo, a inanição reduz tanto o hormônio T_3 circulante como os receptores celulares de T_3.

Efeitos dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos são responsáveis pelo crescimento, pelo desenvolvimento, pela função e pela manutenção ideais de todos os tecidos corporais. As quantidades excessivas ou inadequadas resultam em sinais e sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, respectivamente (Tabela 38-4). Visto que a T_3 e a T_4 são qualitativamente semelhantes, podem ser consideradas como um único hormônio na discussão a seguir.

O hormônio tireoidiano é essencial para o desenvolvimento e o funcionamento dos tecidos nervoso, esquelético e reprodutivo. Seus efeitos dependem da síntese de proteínas, bem como da potencialização da secreção e da ação do hormônio do crescimento. A privação de hormônio tireoidiano no início da vida resulta em deficiência intelectual irreversível e nanismo – que são típicos do cretinismo congênito.

Os efeitos observados no crescimento e na calorigênese são acompanhados de influência geral sobre o metabolismo de fármacos, bem como de carboidratos, lipídeos, proteínas e vitaminas. Muitas dessas alterações dependem da atividade de outros hormônios ou são modificadas por eles. Em contrapartida, as taxas de secreção e de degradação de praticamente todos os outros hormônios, incluindo as catecolaminas, o cortisol, os estrogênios, a testosterona e a insulina, são afetadas pelo estado da tireoide.

Muitas das manifestações da hiperatividade da tireoide assemelham-se às da hiperatividade do sistema nervoso simpático (particularmente no sistema cardiovascular), embora os níveis de catecolaminas não estejam aumentados. Na presença de alterações na atividade da tireoide, são observadas alterações na atividade da adenililciclase estimulada por catecolaminas, conforme determinado pelo AMPc. O hormônio tireoidiano aumenta o número de receptores β e a amplificação do sinal desses receptores. Outros sintomas clínicos que lembram uma atividade excessiva da epinefrina (e que são parcialmente aliviados com antagonistas dos receptores adrenérgicos) incluem retardo do piscar e retração das pálpebras, tremor, sudorese excessiva, ansiedade e nervosismo. Observa-se o conjunto oposto de efeitos no hipotireoidismo (Tabela 38-4).

Preparações de hormônios tireoidianos

Ver seção "Preparações disponíveis", no final do capítulo. Essas preparações podem ser sintéticas (levotiroxina, liotironina, liotrix) ou de origem animal (tireoide dessecada).

Os hormônios tireoidianos não são efetivos e podem ser prejudiciais no tratamento da obesidade, do sangramento vaginal anormal ou da depressão se os níveis desses hormônios estiverem normais. Relatos não científicos de um efeito benéfico da administração de T_3 com antidepressivos não foram confirmados em um estudo controlado.

booksmedicos.org

TABELA 38-3 Efeitos farmacológicos e função da tireoide

Efeito farmacológico	Fármacos
Alteração na síntese dos hormônios tireoidianos	
Inibição da secreção de TRH ou TSH sem indução de hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Bexaroteno, dopamina, bromocriptina, cabergolina, levodopa, corticosteroides, somatostatina, octreotida, metformina, interleucina-6, heroína
Inibição da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos com indução de hipotireoidismo (ou, em certas ocasiões, de hipertireoidismo)	Iodetos (incluindo amiodarona), lítio, aminoglutetimida, tioamidas, etionamida, inibidores da tirosina-cinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe), inibidores da protease do HIV
Alteração no transporte dos hormônios tireoidianos e nos níveis séricos totais de T_3 e T_4, porém geralmente sem modificação da FT_4 ou do TSH	
Aumento da TBG	Estrogênios, tamoxifeno, raloxifeno, heroína, metadona, mitotano, 5-fluoruracila, perfenazina
Diminuição da TBG	Androgênios, esteroides anabólicos, glicocorticoides, danazol, L-asparaginase, ácido nicotínico
Descolamento da T_3 e da T_4 da TBG, com hipertiroxinemia transitória	Salicilatos, fenclofenaco, ácido mefenâmico, furosemida intravenosa, heparina
Alteração no metabolismo da T_4 e T_3 com modificação dos níveis séricos de T_3 e de T_4, mas não dos níveis de TSH (a não ser que esteja recebendo terapia de reposição com tiroxina)	
Aumento do metabolismo hepático, degradação aumentada do hormônio tireoidiano	Nicardipino, fenitoína, carbamazepina, primidona, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, inibidores da tirosina-cinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe), sertralina, quetiapina
Inibição da 5′-desiodinase com diminuição da T_3 e aumento da rT_3	Ácido iopanoico, ipodato, amiodarona, β-bloqueadores, corticosteroides, propiltiouracila, flavonoides, interleucina-6
Outras interações	
Interferência na absorção intestinal da T_4	Bifosfonatos orais, colestiramina, colesevelam, colestipol, picolinato de cromo, carvão, ciprofloxacino, inibidores da bomba de prótons, sucralfato, poliestireno sulfonato de sódio, raloxifeno, cloridrato de sevelâmer, hidróxido de alumínio, sulfato ferroso, carbonato de cálcio, farelo/fibra, soja, café, orlistate
Indução de doença autoimune da tireoide com hipotireoidismo ou hipertireoidismo	α–interferona, interleucina-2, β–interferona, lítio, amiodarona, inibidores da tirosina-cinase (p. ex., sunitinibe, sorafenibe, imatinibe)
Efeito da função da tireoide nos efeitos farmacológicos	
Anticoagulação	Doses mais baixas de varfarina necessárias no hipertireoidismo, e doses mais altas no hipotireoidismo
Controle da glicose	Aumento da produção hepática de glicose e intolerância à glicose no hipertireoidismo; comprometimento da ação da insulina e processamento da glicose no hipotireoidismo
Fármacos cardíacos	Doses mais altas de digoxina necessárias no hipertireoidismo, e doses mais baixas no hipotireoidismo
Sedativos, analgésicos	Aumento dos efeitos sedativos e depressores respiratórios de sedativos e opioides no hipotireoidismo; efeito inverso no hipertireoidismo

A levotiroxina sintética é a preparação de escolha para a terapia de reposição e supressão tireoidiana, em virtude de sua estabilidade, uniformidade de conteúdo, baixo custo, ausência de proteína estranha alergênica, determinação laboratorial fácil dos níveis séricos e meia-vida longa (7 dias), possibilitando a administração uma vez ao dia. Além disso, a T_4 é convertida em T_3 no interior da célula; por conseguinte, a administração de T_4 resulta na produção de ambos os hormônios, e não há necessidade de administração de T_3. Os preparados de levotiroxina genéricos proporcionam uma eficácia comparável e são mais custo-efetivos do que as preparações comercializadas. É preferível que os pacientes continuem com uma preparação de levotiroxina consistente entre os reabastecimentos para evitar alterações na biodisponibilidade. Uma cápsula de gel macio comercializado apresentou dissolução mais rápida e mais completa e foi menos afetada pelo pH gástrico ou pelo café do que uma formulação em comprimidos.

Embora a liotironina (T_3) seja três a quatro vezes mais potente do que a levotiroxina, não é recomendada para terapia de reposição de rotina, devido à sua meia-vida mais curta (24 horas) que exige múltiplas doses diárias, e à dificuldade de monitorar a adequação da reposição com exames laboratoriais convencionais. A T_3 também deve ser evitada em pacientes com doença cardíaca, devido a elevações significativas dos níveis máximos e a um maior risco de cardiotoxicidade. O uso da associação em dose fixa de tiroxina e liotironina (liotrix) de maior custo e tireoide dessecada não demonstrou ser mais efetivo do que a administração isolada de T_4. A T_3 é mais bem reservada para a supressão em curto prazo do TSH. Há pesquisas em andamento para esclarecer se a T_3 poderia ser mais apropriada para pacientes com polimorfismo no gene D2 que continuam relatando a ocorrência de fadiga, ganho de peso e comprometimento mental com o uso isolado de T_4.

O uso de tireoide dessecada em lugar de preparações sintéticas nunca se justifica, visto que as desvantagens da antigenicidade proteica, da instabilidade do produto, das concentrações variáveis do hormônio e da dificuldade de monitoração laboratorial

booksmedicos.org

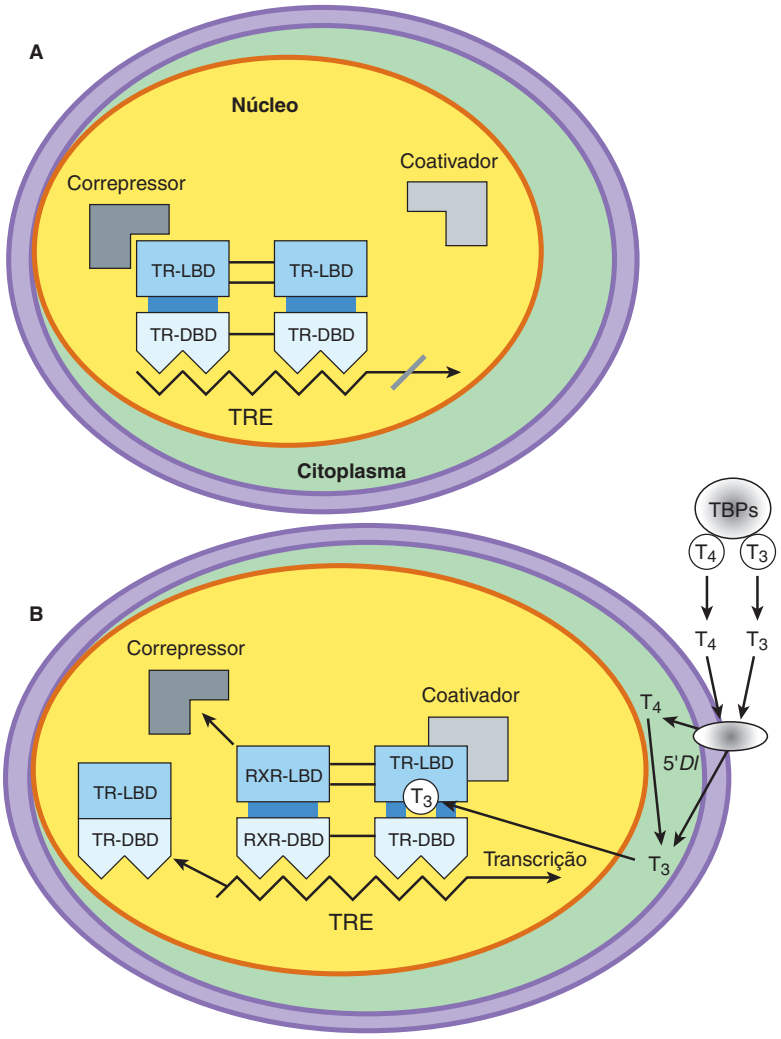


FIGURA 38-4 Modelo da interação da T_3 com o receptor de T_3. **A.** *Fase inativa* – o dímero do receptor de T_3 sem ligante, ligado ao elemento de resposta do hormônio tireoidiano (TRE, de *thyroid response element*), com correpressores, atua como supressor da transcrição gênica. **B.** *Fase ativa* – a T_3 e a T_4 circulam ligadas às proteínas de ligação do hormônio tireoidiano (TBP, de thyroid-binding proteins). Os hormônios livres são transportados para dentro da célula por um sistema de transporte específico. Dentro do citoplasma, a T_4 é convertida em T_3 pela 5'-desiodinase (5'DI); em seguida, a T_3 move-se para dentro do núcleo, onde se liga ao domínio de ligação de ligante do monômero do receptor de hormônio tireoidiano (TR). Isso promove a ruptura do homodímero do TR e a heterodimerização com o receptor de retinoide X (RXR, de *retinoid X receptor*) no TRE, o deslocamento dos correpressores e a ligação dos coativadores. O complexo TR-coativador ativa a transcrição gênica, levando à alteração da síntese de proteínas e do fenótipo celular. TR-LBD, domínio de ligação de ligante do receptor de T_3 (de *T_3 receptor ligand-binding domain*); TR-DBD, domínio de ligação do DNA do receptor de T_3 (de *T_3 receptor DNA-binding domain*); RXR-LBD, domínio de ligação de ligante do receptor de retinoide X; RXR-DBD, domínio de ligação do DNA do receptor de retinoide X; T_3, tri-iodotironina; T_4, tetraiodotironina, L-tiroxina. (Adaptada, com autorização, de Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology,* 8th ed. McGraw-Hill, 2007. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

superam, de longe, a vantagem de seu baixo custo. As quantidades significativas de T_3 encontradas em alguns extratos tireoidianos podem produzir elevações significativas dos níveis de T_3 e toxicidade. As doses equiefetivas são de 60 mg de tireoide dessecada, 88 a 100 mcg de levotiroxina e aproximadamente 37,5 mcg de liotironina.

O prazo de validade das preparações de hormônios sintéticos é de cerca de dois anos, particularmente se armazenadas em frascos escuros para minimizar a desiodação espontânea. O prazo de validade da tireoide dessecada não está bem estabelecido, porém sua potência é mais bem preservada se o produto for mantido seco.

AGENTES ANTITIREOIDIANOS

A redução da atividade da tireoide e dos efeitos de seus hormônios pode ser obtida por fármacos que interferem na produção dos hormônios tireoidianos, por agentes que modificam a resposta dos tecidos a esses hormônios ou pela destruição da glândula com irradiação ou cirurgia. Os bociógenos são agentes que suprimem a secreção de T_3 e de T_4 para níveis subnormais, aumentando assim o TSH, que, por sua vez, produz aumento de tamanho da glândula (bócio). Os compostos antitireoidianos usados clinicamente incluem as tioamidas, os iodetos e o iodo radiativo.

booksmedicos.org

TABELA 38-4 Manifestações da tireotoxicose e do hipotireoidismo

Sistema	Tireotoxicose	Hipotireoidismo
Pele e anexos	Pele quente e úmida; sudorese; intolerância ao calor; pelos finos; unhas de Plummer; dermatopatia pré-tibial (doença de Graves)	Pele, face e mão pálidas, frias, intumescidas e amareladas; cabelos secos e quebradiços, unhas quebradiças
Olhos, face	Retração da pálpebra superior com olhar arregalado; edema periorbitário; exoftalmia; diplopia (doença de Graves)	Pálpebras caídas; edema periorbitário; perda das sobrancelhas no lado temporal; face com edema não depressível; macroglossia
Sistema cardiovascular	Diminuição da resistência vascular periférica; aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da pressão do pulso; insuficiência cardíaca de alto débito; aumento dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos; arritmias; angina	Aumento da resistência vascular periférica; diminuição da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da pressão do pulso, insuficiência cardíaca de baixo débito; ECG: bradicardia, prolongamento do intervalo PR, onda T achatada, baixa voltagem; derrame pericárdico
Sistema respiratório	Dispneia; hipoventilação; diminuição da capacidade vital	Derrames pleurais; hipoventilação e retenção de CO_2; apneia do sono
Sistema gastrintestinal	Aumento do apetite; frequência aumentada do trânsito intestinal; hipoproteinemia	Diminuição do apetite; frequência diminuída das evacuações, constipação intestinal; ascite
Sistema nervoso central	Nervosismo; hipercinesia; labilidade emocional, agitação	Letargia/fadiga; diminuição geral dos processos mentais; neuropatias; fraqueza e cãibras musculares
Sistema musculoesquelético	Fraqueza e fadiga muscular; aumento dos reflexos tendíneos profundos; tremores; hipercalcemia; osteoporose	Rigidez e fadiga muscular; síndrome do túnel do carpo; diminuição dos reflexos tendíneos profundos; aumento da fosfatase alcalina, LDH, AST
Sistema renal	Poliúria leve; aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular	Comprometimento da excreção de água; redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular
Sistema hematopoiético	Aumento da eritropoiese; anemia[1]	Diminuição da eritropoiese; anemia[1]
Sistema reprodutor	Irregularidades menstruais; amenorreia; infertilidade; aumento do metabolismo dos esteroides gonadais	Menorragia; infertilidade; diminuição da libido; impotência; oligospermia; diminuição do metabolismo dos esteroides gonadais
Sistema metabólico	Aumento do metabolismo basal; balanço nitrogenado negativo; hiperglicemia; aumento dos ácidos graxos livres; diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos; aumento da degradação hormonal; aumento das necessidades de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis; aumento do metabolismo dos fármacos; diminuição da necessidade de varfarina	Diminuição do metabolismo basal; balanço nitrogenado ligeiramente positivo; degradação tardia da insulina, com aumento da sensibilidade; aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos; diminuição da degradação hormonal; necessidades diminuídas de vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis; redução do metabolismo de fármacos; aumento da necessidade de varfarina

[1]A anemia do hipertireoidismo costuma ser normocrômica e causada por aumento da renovação dos eritrócitos. A anemia do hipotireoidismo pode ser normocrômica, hipercrômica ou hipocrômica e causada por redução da taxa de produção, diminuição da absorção de ferro e de ácido fólico ou presença de anemia perniciosa autoimune. LDH, desidrogenase láctica; AST, aspartato-aminotransferase.

TIOAMIDAS

As tioamidas **metimazol** e **propiltiouracila** constituem os principais fármacos para o tratamento da tireotoxicose. No Reino Unido, o **carbimazol,** que é convertido em metimazol *in vivo,* é amplamente usado. O metimazol é cerca de dez vezes mais potente do que a propiltiouracila e constitui o fármaco de escolha em adultos e crianças. Em virtude da tarja preta alertando sobre a ocorrência de hepatite grave, a propiltiouracila deve ser reservada para uso durante o primeiro trimestre de gravidez, na tempestade tireoidiana e em pacientes que apresentam reações adversas ao metimazol (outras que não agranulocitose ou hepatite). As estruturas químicas desses compostos são apresentadas na Figura 38-5. O grupo tiocarbamida é essencial para a atividade antitireoidiana.

Farmacocinética

O metimazol é totalmente absorvido, porém em taxas variáveis. Acumula-se rapidamente na glândula tireoide e apresenta um volume de distribuição semelhante ao da propiltiouracila. A excreção é mais lenta que a da propiltiouracila; 65 a 70% de uma dose é recuperada na urina em 48 horas.

Em contrapartida, a propiltiouracila é rapidamente absorvida, alcançando níveis séricos máximos depois de uma hora. A biodisponibilidade de 50 a 80% pode ser decorrente de sua absorção incompleta ou de um acentuado efeito de primeira passagem no fígado. O volume de distribuição aproxima-se daquele da água corporal total, com acúmulo na glândula tireoide. A maior parte de uma dose ingerida de propiltiouracila é excretada pelos rins na forma de glicuronídeo inativo em 24 horas.

A meia-vida plasmática curta desses fármacos (1,5 hora para a propiltiouracila e 6 horas para o metimazol) tem pouca influência sobre a duração da ação antitireoidiana ou sobre o intervalo entre as doses, visto que ambos os fármacos são acumulados pela glândula tireoide. No caso da propiltiouracila, é razoável administrar o fármaco a cada 6 a 8 horas, visto que uma dose única de 100 mg pode inibir a organificação do iodo em 60% durante 7 horas. Como a administração de uma dose única de 30 mg de metimazol exerce um efeito antitireoidiano por mais de 24 horas, a prescrição de uma dose diária única mostra-se efetiva no tratamento do hipertireoidismo leve a grave.

booksmedicos.org

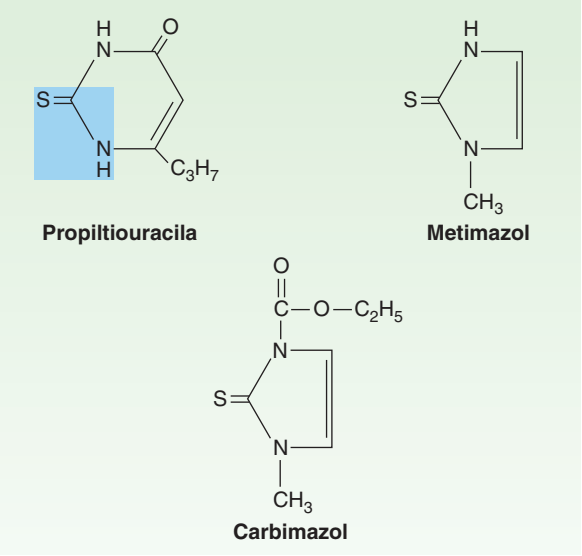


FIGURA 38-5 Estrutura das tioamidas. O componente tiocarbamida é mostrado em cor.

Ambas as tioamidas atravessam a barreira placentária e concentram-se na tireoide fetal, exigindo cautela quando esses fármacos são usados durante a gravidez. Devido ao risco de hipotireoidismo fetal, ambas as tioamidas são classificadas na categoria D da FDA para gravidez (evidências de risco para o feto humano, com base em dados de reações adversas em pesquisa ou experiência do produto comercializado, ver Capítulo 59). Das duas tioamidas, a propiltiouracila é preferível durante o primeiro trimestre de gravidez, uma vez que se liga mais fortemente às proteínas e, portanto, atravessa a placenta com menos facilidade. Além disso, o metimazol tem sido associado, ainda que raramente, a malformações congênitas. Ambas as tioamidas são secretadas em baixas concentrações no leite materno, porém são consideradas seguras durante o aleitamento.

Farmacodinâmica

As tioamidas atuam por múltiplos mecanismos. A principal ação desses fármacos consiste em impedir a síntese de hormônio ao inibir as reações catalisadas pela tireoide peroxidase, bloqueando a organificação do iodo. Além disso, bloqueiam o acoplamento das iodotirosinas. Não bloqueiam a captação de iodeto pela glândula. A propiltiouracila, mas não o metilmazol, inibe a desiodação periférica da T_4 e da T_3 (Figura 38-1). Como esses fármacos afetam mais a síntese do que a liberação dos hormônios tireoidianos, o início de ação é lento, com frequência exigindo 3 a 4 semanas para ocorrer depleção das reservas de T_4.

Toxicidade

Ocorrem reações adversas às tioamidas em 3 a 12% dos pacientes tratados. A maioria das reações é observada precocemente, em particular náuseas e desconforto gastrintestinal. Pode ocorrer uma sensação alterada do paladar ou do olfato com o metimazol. O efeito colateral mais comum consiste em exantema pruriginoso maculopapular (4 a 6%), algumas vezes acompanhado de sinais sistêmicos, como febre. Os efeitos colaterais raros incluem exantema urticariforme, vasculite, reação semelhante ao lúpus, linfadenopatia, hipoprotrombinemia, dermatite esfoliativa, polisserosite e artralgia aguda. Foi relatado um risco aumentado de hepatite grave, algumas vezes levando à morte, com a propiltiouracila (tarja preta de alerta), de modo que seu uso deve ser evitado em crianças e adultos, a não ser que não se disponha de outra opção. A icterícia colestática é mais comum com o metimazol do que com a propiltiouracila. Além disso, podem ocorrer elevações assintomáticas dos níveis de transaminases.

A complicação mais perigosa consiste em agranulocitose (contagem de granulócitos < 500 células/mm^3), uma reação adversa rara, porém potencialmente fatal. Ocorre em 0,1 a 0,5% dos pacientes em uso de tioamidas, porém o risco pode aumentar em pacientes de idade mais avançada, bem como naqueles que recebem terapia com mais de 40 mg/dia de metimazol. Em geral, a reação é rapidamente reversível com a interrupção do fármaco; entretanto, pode ser necessário instituir uma terapia com antibióticos de amplo espectro para as infecções que ocorrem como complicação. Os fatores de estimulação de colônias (p. ex., G-CSF; ver Capítulo 33) podem acelerar a recuperação dos granulócitos. A sensibilidade cruzada entre a propiltiouracila e o metimazol é de cerca de 50%; por conseguinte, não se recomenda substituir um fármaco por outro em pacientes com reações graves.

INIBIDORES ANIÔNICOS

Os ânions monovalentes, como o perclorato (ClO_4^-), o pertecnetato (TcO_4^-) e o tiocianato (SCN^-), podem bloquear a captação de iodeto pela glândula por meio da inibição competitiva do mecanismo de transporte do iodeto. Como esses efeitos podem ser revertidos com o uso de grandes doses de iodeto, sua eficácia é um tanto imprevisível.

O principal uso clínico do perclorato de potássio consiste em bloquear a recaptação de I^- pela tireoide em pacientes com hipertireoidismo induzido por iodeto (p. ex., hipertireoidismo induzido por amiodarona). Todavia, o perclorato de potássio raramente é usado para fins clínicos, visto que está associado ao desenvolvimento de anemia aplásica.

IODETOS

Antes da introdução das tioamidas na década de 1940, os iodetos eram os principais agentes antitireoidianos. Hoje são raramente usados como monoterapia.

Farmacodinâmica

Os iodetos exercem várias ações sobre a tireoide; inibem a organificação e a liberação dos hormônios e diminuem tanto o tamanho quanto a vascularidade da glândula hiperplásica. Nos indivíduos suscetíveis, os iodetos podem induzir hipertireoidismo (fenômeno de Jod-Basedow) ou precipitar hipotireoidismo.

Em doses farmacológicas (> 6 mg/dia), a principal ação dos iodetos consiste em inibir a liberação de hormônio, possivelmente pela inibição da proteólise da tireoglobulina. Observa-se uma rápida melhora dos sintomas tireotóxicos – em 2 a 7 dias –, daí o valor da terapia com iodeto na tempestade tireoidiana. Além disso, os iodetos diminuem a vascularização, o tamanho e a fragilidade da glândula hiperplásica, o que torna esses agentes valiosos na preparação pré-operatória do paciente para cirurgia.

booksmedicos.org

Uso clínico do iodeto

As desvantagens da terapia com iodeto incluem o aumento das reservas intraglandulares de iodo, o que pode retardar o início da terapia com tioamidas ou impedir o uso de iodo radiativo durante várias semanas. Por conseguinte, os iodetos devem ser iniciados após a instituição da terapia com tioamidas e evitados se existir a possibilidade de tratamento com iodo radiativo. O iodeto não deve ser utilizado isoladamente, visto que a glândula irá escapar do bloqueio em 2 a 8 semanas, e sua suspensão pode provocar grave exacerbação da tireotoxicose em uma glândula com quantidade abundante de iodo. Deve-se evitar o uso crônico de iodetos durante a gravidez, visto que eles atravessam a placenta e podem causar bócio no feto. Nas emergências de irradiação envolvendo a liberação de isótopos de iodo radiativo, os efeitos bloqueadores do iodeto de potássio sobre a tireoide podem proteger a glândula de lesão subsequente se for administrado antes da exposição à irradiação.

Toxicidade

As reações adversas ao iodo (iodismo) são incomuns e, na maioria dos casos, reversíveis com a interrupção. Essas reações incluem erupção acneiforme (semelhante àquela do bromismo), aumento de volume das glândulas salivares, ulcerações das mucosas, conjuntivite, rinorreia, febre medicamentosa, gosto metálico, distúrbios hemorrágicos e, raramente, reações anafilactoides.

IODO RADIATIVO

O ^{131}I é o único isótopo usado no tratamento da tireotoxicose (outros são empregados no estabelecimento do diagnóstico). Quando administrado por via oral em solução na forma de ^{131}I de sódio, é rapidamente absorvido, concentrado pela tireoide e incorporado nos folículos de armazenamento. Seu efeito terapêutico depende da emissão de raios β, com meia-vida efetiva de 5 dias e faixa de penetração de 400 a 2.000 μm. Em poucas semanas após a sua administração, ocorre destruição do parênquima da tireoide, evidenciada por intumescimento e necrose do epitélio, desorganização folicular, edema e infiltração de leucócitos. As vantagens do iodo radiativo incluem administração fácil, eficácia, baixo custo e ausência de dor. A preocupação quanto à possibilidade de lesão genética induzida por irradiação, leucemia e neoplasia não foi corroborada depois de mais de 50 anos de experiência clínica com a terapia com iodo radiativo para o hipertireoidismo. O iodo radiativo não deve ser administrado a mulheres grávidas ou mães durante lactação, visto que atravessa a placenta para destruir a glândula tireoide do feto e é excretado no leite materno.

AGENTES BLOQUEADORES DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Os β-bloqueadores sem atividade simpatomimética intrínseca (p. ex., metoprolol, propranolol, atenolol) constituem adjuvantes terapêuticos efetivos no tratamento da tireotoxicose, visto que muitos dos sintomas simulam aqueles associados à estimulação simpática. O propranolol tem sido o bloqueador β mais amplamente estudado e utilizado na terapia da tireotoxicose. Os β-bloqueadores produzem melhora clínica dos sintomas hipertireoidianos, porém tipicamente não altera os níveis de hormônios tireoidianos. O propranolol em doses acima de 160 mg/dia também pode reduzir os níveis de T_3 em cerca de 20% ao inibir a conversão periférica de T_4 em T_3.

■ FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS TIREOIDIANOS E ANTITIREOIDIANOS

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo, uma síndrome causada pela deficiência de hormônios tireoidianos, manifesta-se, em grande parte, por uma diminuição reversível de todas as funções corporais (Tabela 38-4). Em lactentes e crianças, ocorre um acentuado retardo do crescimento e do desenvolvimento, resultando em nanismo e deficiência intelectual irreversível.

A etiologia e a patogênese do hipotireoidismo estão resumidas na Tabela 38-5. Pode ocorrer hipotireoidismo com ou sem aumento de tamanho da tireoide (bócio). O diagnóstico laboratorial de hipotireoidismo no adulto é facilmente estabelecido pela combinação de baixos níveis de tiroxina livre e níveis séricos elevados de TSH (Tabela 38-2).

Nos Estados Unidos, a causa atual mais comum de hipotireoidismo é, provavelmente, a tireoidite de Hashimoto, um

TABELA 38-5 Etiologia e patogenia do hipotireoidismo

Causa	Patogênese	Bócio	Grau de hipotireoidismo
Tireoidite de Hashimoto	Destruição autoimune da tireoide	Presente em uma fase precoce, ausente posteriormente	Leve a grave
Induzido por fármacos[1]	Bloqueio da formação de hormônio[2]	Presente	Leve a moderado
Disormonogênese	Comprometimento da síntese de T_4 devido à deficiência enzimática	Presente	Leve a grave
Radiação, ^{131}I, raios-X, tireoidectomia	Destruição ou remoção da glândula	Ausente	Grave
Congênito (cretinismo)	Atireoidismo ou tireoide ectópica, deficiência de iodo; anticorpos bloqueadores dos receptores de TSH	Ausente ou presente	Grave
Secundário (deficiência de TSH)	Doença hipofisária ou hipotalâmica	Ausente	Leve

[1]Iodetos, lítio, fluoreto, tioamidas, ácido aminossalicílico, fenilbutazona, amiodarona, perclorato, etionamida, tiocianato, citocinas (interferonas, interleucinas), bexaroteno, inibidores da tirosina-cinase, entre outros. Ver Tabela 38-3.

[2]Ver Tabela 38-3 para a patogênese específica.

booksmedicos.org

distúrbio imunológico observado em indivíduos geneticamente predispostos. Nessa condição, há evidências de imunidade humoral na presença de anticorpos antitireoidianos e sensibilização dos linfócitos a antígenos da tireoide. As mutações genéticas, conforme discutido anteriormente, e certos medicamentos também podem causar hipotireoidismo (Tabela 38-5).

TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO

À exceção do hipotireoidismo causado por fármacos, que pode ser tratado, em alguns casos, pela simples remoção do agente depressor, a estratégia geral de terapia de reposição é apropriada. A preparação mais satisfatória é a levotiroxina, administrada como preparação comercial ou genérica. Diversos ensaios clínicos documentaram que a associação de levotiroxina mais liotironina não é superior à levotiroxina isoladamente.

Observa-se alguma variabilidade na absorção da tiroxina; a dose também irá variar dependendo da idade e do peso. Os lactentes e as crianças necessitam de quantidades maiores de T_4 por quilograma de peso corporal do que os adultos. A dose média para um lactente de 1 a 6 meses de idade é de 10 a 15 mcg/kg/dia, já a dose média para um adulto é de cerca de 1,7 mcg/kg/dia ou 125 mcg/dia. Os adultos de idade mais avançada (>65 anos) podem necessitar de menos tiroxina (1,6 mcg/kg/dia) para reposição. Nos pacientes que necessitam de terapia de supressão pós-tireoidectomia para o câncer de tireoide, a dose média de T_4 é de cerca de 2,2 mcg/kg/dia.

Como as interações com certos alimentos (p. ex., farelo, soja, café) e fármacos (Tabela 38-3) podem comprometer a sua absorção, a tiroxina deve ser administrada com estômago vazio (p. ex., 60 minutos antes das refeições, 4 horas depois das refeições ou ao deitar) para manter o TSH dentro de uma faixa ideal de 0,5 a 2,5 mUI/L. Devido à meia-vida longa de sete dias, a tiroxina pode ser administrada uma vez ao dia. As crianças devem ser monitoradas quanto ao crescimento e desenvolvimento normais. Os níveis séricos de TSH e de tiroxina livre devem ser sempre determinados antes da administração de tiroxina para evitar alterações transitórias nos níveis séricos. São necessárias 6 a 8 semanas após o início de uma determinada dose de tiroxina para alcançar níveis sanguíneos em estado de equilíbrio dinâmico. Por conseguinte, as mudanças nas doses devem ser feitas de forma lenta.

Em pacientes mais jovens ou naqueles com doença muito leve, pode-se iniciar imediatamente a terapia de reposição integral. Em pacientes de mais idade (> 50 anos) sem doença cardíaca, a levotiroxina pode ser iniciada em uma dose de 50 mcg/dia. No hipotireoidismo de longa duração e em pacientes idosos com doença cardíaca subjacente, é imperativo iniciar com uma dose reduzida de levotiroxina, 12,5 a 25 mcg/dia, durante 2 semanas, antes de aumentar em 12,5 a 25 mcg/dia, a cada 2 semanas, até obter um estado de eutireoidismo ou ocorrer toxicidade do fármaco. Nos pacientes cardíacos, o coração é muito sensível ao nível de tiroxina circulante, e, se houver desenvolvimento de angina de peito ou de arritmia cardíaca, é essencial interromper ou reduzir imediatamente a dose de tiroxina.

A toxicidade da tiroxina está diretamente relacionada com o nível do hormônio. Nas crianças, os sinais de toxicidade da tiroxina podem consistir em inquietação, insônia e aceleração na maturação e no crescimento dos ossos. Nos adultos, os sintomas de apresentação podem consistir em aumento do nervosismo, intolerância ao calor, episódios de palpitação e taquicardia ou perda de peso inexplicável. Na presença desses sintomas, é importante monitorar os níveis séricos de TSH e de FT_4 (Tabela 38-2), que irão determinar se os sintomas são devidos a níveis sanguíneos excessivos de tiroxina. O tratamento crônico em excesso com T_4, particularmente em pacientes idosos, pode aumentar o risco de fibrilação atrial e osteoporose acelerada.

Problemas especiais no tratamento do hipotireoidismo

A. Mixedema e doença arterial coronariana

Como o mixedema costuma ocorrer em indivíduos de mais idade, a doença muitas vezes está associada a doença arterial coronariana subjacente. Nessa situação, os baixos níveis de hormônio tireoidiano circulante protegem efetivamente o coração contra as demandas crescentes que poderiam resultar em angina de peito, fibrilação atrial ou infarto do miocárdio. A correção do mixedema precisa ser feita com cautela, a fim de evitar provocar esses eventos cardíacos. Quando indicada, a cirurgia de artéria coronária deve ser realizada em primeiro lugar, antes da correção do mixedema pela administração de tiroxina.

B. Coma mixedematoso

O coma mixedematoso representa um estado terminal do hipotireoidismo não tratado. Está associado à fraqueza progressiva, torpor, hipotermia, hipoventilação, hipoglicemia, hiponatremia, intoxicação hídrica, choque e morte.

O coma mixedematoso é uma emergência médica. O paciente deve ser tratado na unidade de terapia intensiva, visto que pode haver necessidade de intubação traqueal e ventilação mecânica. As doenças associadas, como infecção ou insuficiência cardíaca, devem ser tratadas com terapia apropriada. É importante administrar todas as preparações por via intravenosa, visto que os pacientes com coma mixedematoso absorvem inadequadamente os fármacos por outras vias. Devem-se administrar líquidos intravenosos com cautela, a fim de evitar um aporte excessivo de água. Esses pacientes apresentam grandes reservas de sítios de ligação de T_3 e T_4 não ocupados, que devem ser ocupados para que haja tiroxina livre adequada para afetar o metabolismo tecidual. Por conseguinte, o tratamento de escolha no coma mixedematoso consiste na administração de uma dose de ataque de levotiroxina por via intravenosa – em geral 300 a 400 mcg no início, seguidos de 50 a 100 mcg ao dia. Pode-se utilizar também a T_3 por via intravenosa, porém pode ser mais cardiotóxica e mais difícil de monitorar. A hidrocortisona intravenosa está indicada se o paciente apresenta insuficiência hipofisária ou suprarrenal associada, porém provavelmente não é necessária na maioria dos pacientes com mixedema primário. Os opioides e os sedativos devem ser utilizados com extrema cautela.

C. Hipotireoidismo e gravidez

As mulheres com hipotireoidismo com frequência apresentam ciclos anovulatórios e, portanto, são relativamente inférteis até o restabelecimento do estado eutireoidiano. Essa observação levou ao uso disseminado do hormônio tireoidiano para a infertilidade, embora não haja evidências de sua utilidade em pacientes eutireoidianas inférteis. Na mulher grávida com hipotireoidismo e em uso de tiroxina, é extremamente importante que a dose diária de tiroxina seja adequada, visto que o desenvolvimento inicial do cérebro fetal depende da tiroxina materna. Em muitas pacientes com hipotireoidismo, é necessário um aumento da dose de tiroxina (cerca de 25 a 30%) para normalizar os níveis

booksmedicos.org

séricos de TSH durante a gravidez. É razoável aconselhar as mulheres a tomar um comprimido adicional de 25 mcg de tiroxina tão logo estejam grávidas e estabelecer um intervalo de pelo menos 4 horas entre a tiroxina e as vitaminas pré-natais. Devido aos níveis maternos elevados de TBG e, portanto, aos níveis totais elevados de T_4, as doses maternas adequadas de tiroxina exigem a manutenção dos níveis de TSH entre 0,1 e 3 mUI/L (p. ex., primeiro trimestre, 0,1 a 2,5 mUI/L; segundo trimestre, 0,2 a 3 mUI/L; terceiro trimestre, 0,3 a 3 mUI/L), com T_4 total dentro da faixa superior da normalidade ou acima.

D. Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo subclínico, definido por níveis elevados de TSH e níveis normais de hormônio tireoidiano, é observado em 4 a 10% da população geral e aumenta para 20% em mulheres com mais de 50 anos. O consenso de organizações especializadas em tireoide concluiu que a terapia com hormônio tireoidiano deve ser considerada para pacientes com níveis de TSH acima de 10 mUI/L, ao passo que a monitoração rigorosa do TSH é apropriada para pacientes com elevações menores do TSH.

E. Hipotireoidismo induzido por fármacos

O hipotireoidismo induzido por fármacos (Tabela 38-3) pode ser tratado de modo satisfatório por meio de terapia com levotiroxina se não for possível interromper o agente agressor. No caso do hipotireoidismo induzido por amiodarona, a terapia com levotiroxina pode ser necessária, mesmo após a suspensão da amiodarona, em razão da meia-vida muito longa.

HIPERTIREOIDISMO

O hipertireoidismo (tireotoxicose) é a síndrome clínica que surge quando os tecidos ficam expostos a níveis elevados de hormônio tireoidiano (Tabela 38-4).

DOENÇA DE GRAVES

A forma mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves, ou bócio tóxico difuso. A Tabela 38-4 fornece os sinais e os sintomas de apresentação da doença de Graves.

Fisiopatologia

A doença de Graves é considerada um distúrbio autoimune, em que um defeito nos linfócitos T supressores estimula os linfócitos B a sintetizar anticorpos dirigidos contra antígenos da tireoide. O anticorpo anteriormente citado (TSH-R Ab [stim]) é dirigido contra o sítio receptor de TSH na membrana da célula tireoidiana e tem a capacidade de estimular o crescimento e atividade de biossíntese dessa célula. Uma predisposição genética à doença de Graves é demonstrada por uma alta frequência de HLA-B8 e HLA-DR3 nos indivíduos brancos, de HLA-Bw46 e HLA-B5 nos chineses e de HLA-B17 nos afroamericanos. Ocorre remissão espontânea, porém alguns pacientes necessitam de anos de terapia com fármacos antitireoidianos.

Diagnóstico laboratorial

Na maioria dos pacientes com hipertireoidismo, os níveis de T_3, T_4, FT_4 e FT_3 estão elevados, ao passo que o nível de TSH está suprimido (Tabela 38-2). Em geral, a captação de iodo radiativo também está acentuadamente elevada. Com frequência, verifica-se a presença de anticorpos antitireoglobulina, antiperoxidase tireoidiana e TSH-R Ab [stim].

Tratamento da doença de Graves

Os três métodos principais para controlar o hipertireoidismo consistem em terapia com agentes antitireoidianos, tireoidectomia cirúrgica e destruição da glândula com iodo radiativo.

A. Terapia com agentes antitireoidianos

A terapia farmacológica é de grande utilidade em pacientes jovens com glândulas pequenas e doença leve. O metimazol (preferido) ou a propiltiouracila são administrados até que a doença sofra remissão espontânea. Essa é a única terapia que deixa a glândula tireoide intacta; entretanto, exige um longo período de tratamento e observação (12 a 18 meses), e existe uma incidência de recidiva de 50 a 70%.

O metimazol é preferível à propiltiouracila (exceto durante a gravidez e na tempestade tireoidiana), devido ao menor risco de lesão hepática grave e à possibilidade de administração uma vez ao dia, o que pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento. Em geral, a terapia com agentes antitireoidianos é iniciada em doses fracionadas, passando para a terapia de manutenção com doses diárias únicas quando o paciente torna-se clinicamente eutireoidiano. Todavia, a tireotoxicose leve a moderadamente grave com frequência pode ser controlada com a administração inicial de metimazol em dose única de 20 a 40 mg pela manhã, durante 4 a 8 semanas, para normalizar os níveis hormonais. A terapia de manutenção requer 5 a 15 mg uma vez ao dia. Como alternativa, a terapia é iniciada com propiltiouracila, na dose de 100 a 150 mg a cada 6 ou 8 horas, até o paciente se tornar eutireoidiano, seguida de redução gradual da dose para o nível de manutenção de 50 a 150 mg, uma vez ao dia. Além de inibir a organificação do iodo, a propiltiouracila também inibe a conversão de T_4 em T_3, de modo que o fármaco reduz o nível de hormônio tireoidiano ativado com mais rapidez do que o metimazol. A melhor orientação clínica indicando a ocorrência de remissão consiste na redução de tamanho do bócio. Os exames laboratoriais de maior utilidade na monitoração do curso da terapia incluem os níveis séricos de FT_3, FT_4 e TSH.

As reações aos agentes antitireoidianos já foram descritas. Uma erupção cutânea menor frequentemente pode ser controlada com anti-histamínico. Como a reação mais grave de agranulocitose costuma ser precedida de faringite ou febre alta, os pacientes em uso de agentes antitireoidianos devem ser instruídos a suspender o fármaco e a procurar assistência médica imediata, se esses sintomas surgirem. Nessas circunstâncias, estão indicadas as contagens de leucócitos e a contagem diferencial, bem como a cultura de material da orofaringe, seguida de antibioticoterapia apropriada. O tratamento também deve ser interrompido se houver elevação significativa das transaminases (duas a três vezes o limite superior da normalidade).

B. Tireoidectomia

A tireoidectomia quase total constitui o tratamento de escolha para pacientes com glândulas muito volumosas ou bócios multinodulares. Os pacientes são tratados com fármacos antitireoidianos até alcançar o estado eutireoidiano (cerca de seis semanas). Além disso, durante 10 a 14 dias antes da cirurgia, recebem uma solução saturada de iodeto de potássio, 5 gotas duas vezes ao dia, para diminuir a vascularização da glândula e simplificar a cirurgia. Cerca de 80 a 90% dos pacientes necessitam de suplementação com hormônio tireoidiano após tireoidectomia subtotal.

C. Iodo radiativo

A terapia com iodo radiativo (RAI) utilizando ^{131}I constitui o tratamento preferido para a maioria dos pacientes com mais de

booksmedicos.org

21 anos. Nos pacientes que não apresentam doença cardíaca, pode-se administrar imediatamente a dose terapêutica, em uma faixa de 80 a 120 μCi/g de peso estimado da tireoide corrigido para a captação. Em pacientes com doença cardíaca subjacente ou tireotoxicose grave, bem como nos pacientes idosos, é conveniente realizar o tratamento com agentes antitireoidianos (de preferência metimazol) até alcançar um estado de eutireoidismo. A medicação é interrompida durante 3 a 5 dias antes da administração de RAI, de modo a não interferir na sua retenção; todavia, pode ser reiniciada dentro de 3 a 7 dias e, em seguida, reduzida gradualmente no decorrer de 4 a 6 semanas com a normalização da função da tireoide. Os iodetos devem ser evitados, a fim de garantir uma captação máxima de ^{131}I. Dentro de 6 a 12 semanas após a administração de RAI, a glândula diminui de tamanho, e o paciente em geral torna-se eutireoidiano ou desenvolve hipotireoidismo. Pode ser necessária uma segunda dose se houver uma resposta mínima três meses após o RAI. Ocorre hipotireoidismo em cerca de 80% dos pacientes após RAI. Os níveis séricos de FT_4 e TSH devem ser monitorados regularmente. Quando se verifica o desenvolvimento de hipotireoidismo, deve-se instituir uma reposição imediata com levotiroxina oral, em uma dose de 50 a 150 mcg/dia.

D. Adjuvantes da terapia antitireoidiana

Durante a fase aguda da tireotoxicose, os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos sem atividade simpaticomimética intrínseca mostram-se apropriados para pacientes sintomáticos com 60 anos ou mais, pacientes com frequência cardíaca acima de 90 bpm e aqueles com doença cardiovascular. O propranolol, na dose de 20 a 40 mg por via oral a cada 6 horas, ou o metoprolol, na dose de 25 a 50 mg por via oral a cada 6 a 8 horas, irão controlar a taquicardia, a hipertensão e a fibrilação atrial. Os agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos são retirados de modo gradual, à medida que se observa a normalização dos níveis séricos de tiroxina. O diltiazem, 90 a 120 mg, 3 ou 4 vezes ao dia, pode ser utilizado para controlar a taquicardia em pacientes para os quais o uso de β-bloqueadores esteja contraindicado, por exemplo, pacientes com asma. Os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos podem não ser tão efetivos quanto o diltiazem ou o verapamil. A nutrição adequada e os suplementos vitamínicos são essenciais. Os barbitúricos aceleram a degradação de T_4 (por indução das enzimas hepáticas) e podem ser úteis como sedativos e para reduzir os níveis de T_4. Os sequestradores de ácidos biliares (p. ex., colestiramina) também podem reduzir rapidamente os níveis de T_4 ao aumentar a excreção fecal de T_4.

BÓCIO UNINODULAR TÓXICO E BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

Essas formas de hipertireoidismo costumam ocorrer em mulheres de idade mais avançada portadoras de bócios nodulares. O nível de tiroxina livre está moderadamente elevado ou, em certas ocasiões, normal, enquanto ocorre uma notável elevação dos níveis de FT_3 ou T_3. Os adenomas tóxicos solitários podem ser tratados mediante excisão cirúrgica do adenoma ou terapia com iodo radiativo. Em geral, o bócio multinodular tóxico está associado a um bócio volumoso, e o melhor tratamento consiste na preparação com metimazol (de preferência) ou propiltiouracila, seguida de tireoidectomia subtotal.

TIREOIDITE SUBAGUDA

Durante a fase aguda de uma infecção viral da glândula tireoide, ocorre a destruição do parênquima tireoidiano, com liberação transitória dos hormônios tireoidianos armazenados. Pode-se observar um estado semelhante em pacientes com tireoidite de Hashimoto. Esses episódios de tireotoxicose transitória foram denominados *hipertireoidismo de resolução espontânea*. Em geral, a única medida necessária consiste em terapia de suporte, como agentes bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos sem atividade simpatomimética intrínseca (p. ex., propranolol), para a taquicardia, bem como ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteroides para controlar a dor local e a febre. Pode ser necessário o uso de corticosteroides nos casos graves, a fim de controlar a inflamação.

PROBLEMAS ESPECIAIS

Tempestade tireoidiana

A tempestade tireoidiana ou crise tireotóxica, que se manifesta na forma de síndrome potencialmente fatal, consiste em súbita exacerbação aguda de todos os sintomas de tireotoxicose. O tratamento vigoroso é indispensável. A administração de propranolol, 60 a 80 mg por via oral, a cada 4 horas, de propranolol intravenoso, 1 a 2 mg lentamente, a cada 5 a 10 minutos, até um total de 10 mg, ou de esmolol, 50 a 100 mg/kg/min é útil para controlar as manifestações cardiovasculares graves. Se os β-bloqueadores estiverem contraindicados devido à presença de insuficiência cardíaca grave ou asma, a hipertensão e a taquicardia podem ser controladas com diltiazem, 90 a 120 mg por via oral, 3 ou 4 vezes ao dia, ou 5 a 10 mg/h por infusão intravenosa (apenas para pacientes asmáticos). A liberação dos hormônios tireoidianos da glândula é retardada pela administração de solução saturada de iodeto de potássio, 5 gotas por via oral, a cada 6 horas, começando 1 hora após a administração de tioamidas. A síntese de hormônio é bloqueada pela administração de propiltiouracila, 500 a 1.000 mg como dose de ataque, seguida de 250 mg por via oral, a cada 4 horas. Se o paciente for incapaz de tomar a propiltiouracila por via oral, pode-se preparar uma formulação por via retal*, administrada em uma dose de 400 mg a cada 6 horas, na forma de enema de retenção. O metimazol também pode ser preparado para administração retal, em uma dose de 60 a 80 mg ao dia. A hidrocortisona, 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas, protege o paciente contra o choque e bloqueia a conversão de T_4 em T_3, induzindo uma rápida queda dos níveis sanguíneos de material tireoativo.

A terapia de suporte é essencial para o controle da febre, da insuficiência cardíaca e de qualquer processo mórbido subjacente passível de ter precipitado a tempestade tireoidiana aguda. Em situações raras, quando os métodos já descritos não são adequados para controlar o problema, os sequestradores de ácidos biliares orais (p. ex., colestiramina), a plasmaférese ou a diálise peritonial têm sido usados para reduzir os níveis de tiroxina circulante.

Oftalmopatia

A oftalmopatia grave é rara e difícil de ser tratada. Podem ocorrer exacerbações da doença ocular grave após RAI, particularmente em tabagistas. O controle requer o tratamento efetivo

*Para a preparação de um enema de propiltiouracila em suspensão aquosa, devem-se triturar oito comprimidos de 50 mg e misturar o pó em 90 mL de água estéril.

booksmedicos.org

da doença da tireoide, geralmente por excisão cirúrgica total ou ablação da glândula com ^{131}I, em conjunto com terapia com prednisona oral (ver adiante). Além disso, pode ser necessário instituir uma terapia local, como a elevação da cabeça para diminuir o edema periorbitário e uso de lágrimas artificiais para aliviar o ressecamento da córnea devido à exoftalmia. Deve-se aconselhar o abandono do tabagismo para impedir a progressão da oftalmopatia. Na presença de reação inflamatória aguda e grave, a prednisona pode ser efetiva, em uma dose diária de 60 a 100 mg por via oral, durante cerca de uma semana, seguida de 60 a 100 mg em dias alternados, com redução gradual da dose no decorrer de 6 a 12 semanas. Se a esteroidoterapia falhar ou estiver contraindicada, a irradiação da parte posterior da órbita, utilizando radioterapia de alta energia bem colimada, costuma resultar em melhora acentuada do processo agudo. A ameaça de perda da visão constitui uma indicação para descompressão cirúrgica da órbita. A cirurgia das pálpebras ou dos músculos oculares pode ser necessária para corrigir os problemas residuais até a regressão do processo agudo.

Dermopatia

A dermopatia, ou mixedema pré-tibial, frequentemente responde aos corticosteroides tópicos aplicados na área acometida e recobertos com curativo oclusivo.

Tireotoxicose durante a gravidez

Idealmente, as mulheres em idade fértil com doença grave devem receber terapia definitiva com ^{131}I ou submeter-se à tireoidectomia subtotal antes da gravidez, a fim de evitar qualquer exacerbação aguda da doença durante a gestação ou após o parto. Se houver desenvolvimento de tireotoxicose durante a gravidez, o iodo radiativo está contraindicado, visto que atravessa a placenta e pode causar lesão da tireoide do feto. A propiltiouracila (menos riscos teratogênicos do que o metimazol) pode ser administrada no primeiro trimestre, e, em seguida, pode-se administrar metimazol durante o restante da gestação para evitar a ocorrência de lesão hepática potencial. A dose de propiltiouracila deve ser mantida dentro do mínimo necessário para controlar a doença (i.e., < 300 mg/dia), visto que o fármaco pode afetar a função da glândula tireoide do feto. De modo alternativo, a tireoidectomia subtotal pode ser realizada com segurança durante o segundo trimestre. É essencial administrar suplemento de tireoide durante o restante da gestação.

Doença de Graves neonatal

Pode ocorrer doença de Graves no recém-nascido, em consequência da passagem de TSH-R Ab [stim] materno através da placenta, estimulando a glândula tireoide do neonato, ou devido à transmissão genética do traço ao feto. Os exames laboratoriais revelam níveis elevados de T_4 livre, níveis acentuadamente elevados de T_3 e baixo nível de TSH – em contraste com o lactente normal, cujos níveis de TSH estão elevados ao nascimento. Em geral, detecta-se a presença de TSH-R Ab [stim] no soro tanto da criança como da mãe.

Quando causada pela presença de TSH-R Ab [stim] materno, a doença costuma ser autolimitada e desaparece no decorrer de um período de 4 a 12 semanas, coincidindo com a queda dos níveis de TSH-R Ab [stim] do lactente. Entretanto, o tratamento é necessário, tendo em vista o estresse metabólico intenso ao qual está sujeito o lactente. A terapia consiste em propiltiouracila, em uma dose de 5 a 10 mg/kg/dia em doses fracionadas, a intervalos de 8 horas; solução de Lugol (8 mg de iodeto por gota), 1 gota a cada 8 horas; e propranolol, 2 mg/kg/dia em doses fracionadas. É essencial instituir uma terapia de suporte cuidadosa. Se o lactente estiver muito doente, a administração de prednisona por via oral, 2 mg/kg/dia em doses fracionadas, ajuda a bloquear a conversão de T_4 em T_3. Essas medicações são gradualmente reduzidas com a melhora do quadro clínico, podendo ser suspensas em 6 a 12 semanas.

Hipertireoidismo subclínico

O hipertireoidismo subclínico é definido pela presença de níveis suprimidos de TSH (abaixo dos valores de referência) em associação a níveis normais de hormônios tireoidianos. A maior preocupação é a cardiotoxicidade (p. ex., fibrilação atrial), particularmente em indivíduos idosos e naqueles com doença cardíaca subjacente. O consenso de organizações especializadas concluiu que o tratamento do hipertireoidismo é apropriado para aqueles com níveis de TSH inferiores a 0,1 mUI/L, ao passo que a monitoração rigorosa dos níveis de TSH é apropriada para aqueles com menor supressão de TSH.

Tireotoxicose induzida por amiodarona

Além dos pacientes que desenvolvem hipotireoidismo causado por amiodarona, cerca de 3% dos pacientes em uso desse fármaco irão, em vez disto, desenvolver hipertireoidismo. Foram relatados dois tipos de tireotoxicose induzida por amiodarona: a tireotoxicose induzida por iodo (tipo I), que costuma ocorrer em indivíduos com doença subjacente da tireoide (p. ex., bócio multinodular; doença de Graves), e a tireoidite inflamatória (tipo II), que ocorre em pacientes sem doença da tireoide, devido ao extravasamento de hormônio tireoidiano na circulação. O tratamento do tipo I exige terapia com tioamidas, já o do tipo II responde de modo mais satisfatório aos glicocorticoides. Como nem sempre é possível diferenciar esses dois tipos, as tioamidas e os glicocorticoides costumam ser administrados juntos. Se possível, a amiodarona deve ser interrompida; entretanto, não ocorre melhora rápida, em virtude de sua meia-vida longa.

BÓCIO ATÓXICO

O bócio atóxico é uma síndrome de aumento da glândula tireoide, sem produção excessiva de hormônios tireoidianos. Com frequência, o aumento da glândula tireoide deve-se à estimulação do TSH em decorrência da síntese inadequada de hormônio tireoidiano. A causa mais comum de bócio atóxico no mundo inteiro é a deficiência de iodeto; todavia, nos Estados Unidos, a principal causa consiste em tireoidite de Hashimoto. Outras causas incluem mutações de linhagem germinativa ou adquiridas em genes envolvidos na síntese hormonal, bociógenos alimentares e neoplasias (ver adiante).

O bócio produzido por deficiência de iodeto é tratado de modo mais satisfatório com administração profilática de iodeto. O aporte diário ideal de iodeto é de 150 a 200 mcg. O sal iodado e o iodato utilizado como conservante na farinha e no pão constituem excelentes fontes de iodo na dieta. Nas áreas onde é difícil introduzir o sal iodado ou usar conservantes de iodato, tem sido administrada uma solução de óleo de semente de papoula iodado por via intramuscular, que fornece uma fonte de iodo inorgânico em longo prazo.

booksmedicos.org

O bócio que se desenvolve em consequência da ingestão de bociógenos na dieta é tratado com a eliminação do agente responsável ou com a adição de tiroxina em quantidade suficiente para neutralizar a estimulação do TSH. De forma semelhante, na tireoidite de Hashimoto e na disormonogênese, a terapia adequada com tiroxina – 150 a 200 mcg/dia por via oral – suprime o TSH hipofisário e resulta em regressão lenta do bócio, bem como na correção do hipotireoidismo.

NEOPLASIAS DA TIREOIDE

As neoplasias da glândula tireoide podem ser benignas (adenomas) ou malignas. O principal exame complementar consiste em biópsia por aspiração com agulha fina e exame citológico. As lesões benignas podem ser monitoradas quanto a seu crescimento ou ao aparecimento de sintomas de obstrução local, que exigem excisão cirúrgica. A terapia com levotiroxina não é recomendada para a supressão dos nódulos benignos, particularmente em áreas com quantidades suficientes de iodo. O tratamento do carcinoma da tireoide exige tireoidectomia total, terapia pós-operatória com iodo radiativo em casos selecionados e reposição permanente com levotiroxina. A avaliação da ocorrência de recidiva de algumas neoplasias da tireoide costuma envolver a interrupção da reposição de tiroxina durante 4 a 6 semanas – acompanhada de desenvolvimento de hipotireoidismo. É provável haver recidiva do tumor se houver elevação dos níveis séricos de tireoglobulina (i.e., um marcador tumoral) ou cintilografia ^{131}I positiva na presença de níveis elevados de TSH. Como alternativa, a administração de TSH humano recombinante pode produzir elevações comparáveis do TSH, sem interrupção da tiroxina, evitando-se, dessa maneira, o desenvolvimento de hipotireoidismo. O TSH humano recombinante é administrado por via intramuscular, uma vez ao dia, durante dois dias. Uma elevação dos níveis séricos de tireoglobulina ou uma cintilografia com ^{131}I positiva indicam recidiva do câncer de tireoide.

RESUMO Fármacos usados no tratamento da doença da tireoide

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação e efeitos	Indicações	Farmacocinética, toxicidades, interações
Preparações de hormônios tireoidianos			
• Levotiroxina (T_4) • Liotironina (T_3)	A ativação dos receptores nucleares resulta em expressão gênica, com formação de RNA e síntese de proteínas	Hipotireoidismo	Ver Tabela 38-1 • efeito máximo observado depois de 6 a 8 semanas de terapia • *Toxicidade:* ver Tabela 38-4 para sintomas de excesso de hormônios tireoidianos
Agentes antitireoidianos			
TIOAMIDAS			
• Metimazol • Propiltiouracila (PTU)	Inibem as reações da tireoide peroxidase • bloqueiam a organificação do iodo • inibem a desiodação periférica de T_4 e T_3 (principalmente PTU)	Hipertireoidismo	Via oral • duração de ação: 24 h (metimazol), 6-8 h (PTU) • início tardio de ação • *Toxicidade:* náuseas, desconforto gastrintestinal, exantema, agranulocitose, hepatite (PTU com tarja preta), hipotireoidismo
IODETOS			
• Solução de Lugol • Iodeto de potássio	Inibem a organificação e a liberação dos hormônios • reduzem o tamanho e a vascularidade da glândula	Preparação para tireoidectomia cirúrgica	Oral • início agudo dentro de 2 a 7 dias • Toxicidade: rara (ver texto)
β-BLOQUEADORES			
• Propranolol, outros β-bloqueadores que carecem de atividade agonista parcial	Inibição dos receptores β-adrenérgicos • inibição da conversão de T_4 em T_3 (apenas o propranolol)	Hipertireoidismo, particularmente tempestade tireoidiana • adjuvante no controle da taquicardia, hipertensão e fibrilação atrial	Início dentro de algumas horas • duração de 4-6 h (propranolol oral) • *Toxicidade:* asma, bloqueio AV, hipotensão, bradicardia
IODO RADIATIVO ^{131}I (RAI)			
	Destruição do parênquima da tireoide por radiação	Hipertireoidismo • os pacientes devem ser eutireoidianos ou estar em uso de β-bloqueadores antes do RAI • evitar durante a gravidez ou em mães que amamentam	Oral • meia-vida de 5 dias • início em 6-12 semanas • efeito máximo em 3-6 meses • *Toxicidade:* faringite, sialite, hipotireoidismo

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
AGENTES TIREOIDIANOS
Levotiroxina(T_4)
Liotironina (T_3)
Liotrix (razão de T_4: T_3 de 4:1)
Tireoide dessecada (USP)
AGENTES ANTITIREOIDIANOS
Iodeto de potássio
Comprimidos orais de iodeto de potássio
Solução oral (solução de Lugol)
Solução oral (SSKI)
Iodo sódico radiativo (^{131}I)
Metimazol
Propiltiouracila [PTU]
AGENTE DIAGNÓSTICO
Tireotrofina; TSH humano recombinante

REFERÊNCIAS

Gerais

American Thyroid Association Task Force On Radiation Safety et al: Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: Practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2011;21:335 (http://thyroidguidelines.net/sites/thyroidguidelines.net/files/ file/thy.2010.0403.pdf).

Bahn RS et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011;21:593 (http: //thyroidguidelines.net/sites/thyroidguidelines.net/files/file/THY_2010_ 0417.pdf).

Biondi B: Natural history, diagnosis, and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012;26:431.

Bochukova E et al: A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. N Engl J Med 2012;366:243.

Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008;29:76.

Cooper DS et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167.

Cooper DS et al: The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D (editors): *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011.

Galli E, Pingitore A, Iervasi G: The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: Clinical evidence. Heart Fail Rev 2010;15:155.

Garber JR et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Thyroid 2012;22:1200 (http://www.thyroidguidelines.net/sites/thyroidguidelines. net/files/file/thy.2012.0205.pdf).

Guidelines of the American Thyroid Association (http://www.thyroid.org).

Laurberg P et al: Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:13.

Negro R, Mestman J: Thyroid disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:927.

Oetting A, Yen PM: New insights into thyroid hormone action. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007;21:193.

Porcu E et al: A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. PLoS Genet 2013;9:e1003266. doi:10.1371/journal.pgen.1003266. Epub 2013 Feb 7.

Stagnaro-Green A et al: The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid 2011;21:1081 (http:// thyroidguidelines.net/sites/thyroidguidelines.net/files/file/thy. 2011.0087. pdf).

Ross DS: Treatment of hypothyroidism. Up to Date 2013; http://www.uptodate. com/contents/search?sp=0&source=USER_PREF&search=thyroid & search Type=PLAIN_TEXT.

US Department of Health and Human Services: Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. December 2001. Available at: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.

Williams GR: Neurodevelopment and neurophysiological actions of thyroid hormone. J Neuroendocrinol 2008;20:784.

Hipotireoidismo

Dong BJ et al: Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products sin the treatment of hypothyroidism. JAMA 1997;277:1205.

Hoang TD et al: Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1982.

Joffe RT et al: Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: A literature review and meta-analysis. Psychosomatics 2007; 48:379.

Jonklaas J et al: Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008;299:769.

Panicker V et al: Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1623.

Vita R et al: A novel formulation of l-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine 2013;43:154.

Wartofsky L: Combination L-T3 and L-T4 therapy for hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20:460.

Hipertireoidismo

Abraham P et al: Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD003420 (http://onlinelibrary. wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD003420/pdf_fs.html).

Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 2010;362:726.

Brent GA: Graves' disease. N Engl J Med 2008;358:2594.

Cooper DS, Rivkees SA: Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1881.

Hegedüs L et al: Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26:313–324 (June 2012 entire issue devoted to Grave' ophthalmopathy diagnosis and management).

Silva JE, Bianco SD: Thyroid-adrenergic interactions: Physiological and clinical implications. Thyroid 2008;18:157.

Sundaraesh V et al. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Endo Metab 2013 98: 367.

Nódulos e câncer (ver Diretrizes)

Gharib H et al: Clinical review: Nonsurgical, image-guided, minimally invasive therapy for thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3949.

Os efeitos dos fármacos na função tireoidiana

Barbesino G: Drugs affecting thyroid function. Thyroid 2010;20:763.

Burgi H: Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:107.

Eskes SA, Wiersinga WM: Amiodarone and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:735.

Haugen BR: Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:793.

Lazarus JH: Lithium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:723.

Makita N, Liri T: Tyrosine kinase inhibitor–induced thyroid disorders: A review and hypothesis. Thyroid 2013;23:151.

Mammen JS et al: Patterns of interferon-alpha–induced thyroid dysfunction vary with ethnicity, sex, smoking status, and pretreatment thyrotropin in an international cohort of patients treated for hepatitis C. Thyroid 2013;23:1151.

Tomer Y, Menconi F: Interferon induced thyroiditis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:703.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Essa paciente apresenta os sinais e os sintomas típicos de hipotireoidismo após terapia com iodo radiativo. Essa terapia e a tireoidectomia constituem estratégias razoáveis e efetivas para o tratamento definitivo do hipertireoidismo, particularmente antes de engravidar, para evitar uma exacerbação aguda da doença durante a gestação ou após o parto. Os sintomas de hipotireoidismo dessa paciente são facilmente corrigidos com a administração diária de levotiroxina por via oral, 60 minutos antes das refeições, com estômago vazio. As provas de função da tireoide devem ser verificadas depois de 6 a 8 semanas, antes da administração de tiroxina para evitar alterações hormonais transitórias, e a dose deve ser ajustada para obter um nível normal de TSH e a resolução dos sintomas hipotireoidianos.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

39 Adrenocorticosteroides e antagonistas adrenocorticais

George P. Chrousos, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 19 anos queixa-se de anorexia, fadiga, tontura e perda de peso de oito meses de duração. A médica que o examina constata hipotensão postural e vitiligo (áreas despigmentadas da pele) moderado e solicita exames de sangue de rotina. Ela verifica a presença de hiponatremia, hiperpotassemia e acidose, fazendo-a suspeitar de doença de Addison. A médica realiza um teste de estimulação-padrão com ACTH 1-24, que revela uma resposta insuficiente do cortisol plasmático, compatível com insuficiência suprarrenal primária. O diagnóstico de doença de Addison autoimune é estabelecido, e o paciente deve iniciar uma reposição dos hormônios que ele não consegue produzir. Como esse paciente deveria ser tratado? Que precauções ele deve tomar?

Os hormônios adrenocorticais de ocorrência natural consistem em moléculas de esteroides sintetizadas e liberadas pelo córtex da suprarrenal. Tanto os corticosteroides naturais como os sintéticos são utilizados no diagnóstico e no tratamento de distúrbios da função suprarrenal. São também empregados – com mais frequência e em doses muito mais altas – no tratamento de uma variedade de distúrbios inflamatórios e imunológicos.

A secreção dos esteroides adrenocorticais é controlada pela liberação hipofisária de corticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico, ACTH, de *adrenocorticotropic hormone*). A secreção de aldosterona, o hormônio de retenção de sal, é influenciada principalmente pela angiotensina. A corticotrofina exerce algumas ações que não dependem de seu efeito na secreção adrenocortical. Entretanto, sua importância farmacológica como agente anti-inflamatório e seu uso na avaliação da função suprarrenal dependem de sua ação secretora. A farmacologia da corticotrofina é discutida no Capítulo 37 e será revista aqui apenas de modo sucinto.

Os inibidores da síntese ou os antagonistas da ação dos esteroides adrenocorticais são importantes no tratamento de várias condições. Esses fármacos são descritos no final deste capítulo.

ADRENOCORTICOSTEROIDES

O córtex da suprarrenal libera uma grande quantidade de esteroides na circulação. Alguns apresentam atividade biológica mínima e atuam principalmente como precursores, ao passo que outros ainda não tiveram sua função estabelecida. Os esteroides hormonais podem ser classificados como esteroides que exercem efeitos importantes no metabolismo intermediário e na função imune (**glicocorticoides**); esteroides que possuem principalmente uma atividade de retenção de sal (**mineralocorticoides**); e aqueles que apresentam atividade **androgênica** ou **estrogênica** (ver Capítulo 40). Nos humanos, o principal glicocorticoide é o **cortisol**, e o mineralocorticoide mais importante é a **aldosterona**. Do ponto de vista quantitativo, a desidroepiandrosterona (DHEA, de *dehydroepiandrosterone*), em sua forma sulfatada (DHEAS), é o principal androgênio suprarrenal. Entretanto, a DHEA e dois outros androgênios suprarrenais, a androstenediona e o androstenediol, são androgênios fracos, já o androstenediol é um potente estrogênio. A androstenedione pode ser convertida em testosterona e estradiol nos tecidos extrassuprarrenais (Figura 39-1). Os androgênios suprarrenais constituem os principais precursores endógenos do estrogênio nas mulheres após a menopausa e em algumas pacientes mais jovens com deficiência ou ausência da função ovariana.

booksmedicos.org

GLICOCORTICOIDES DE OCORRÊNCIA NATURAL; CORTISOL (HIDROCORTISONA)

Farmacocinética

O cortisol (também denominado hidrocortisona, composto F) exerce uma ampla variedade de efeitos fisiológicos, incluindo regulação do metabolismo intermediário, função cardiovascular, crescimento e imunidade. Sua síntese e secreção estão estreitamente reguladas pelo sistema nervoso central (SNC), que é muito sensível à retroalimentação negativa dos níveis circulantes de cortisol e glicocorticoides exógenos (sintéticos). O cortisol é sintetizado a partir do colesterol (como mostra a Figura 39-1). Os mecanismos que controlam sua secreção são discutidos no Capítulo 37.

No adulto normal, e na ausência de estresse, são secretados 10 a 20 mg de cortisol por dia. A velocidade de secreção segue um ritmo circadiano (Figura 39-2), governado por pulsos de ACTH que alcançam um pico nas primeiras horas da manhã e após as refeições. No plasma, o cortisol liga-se às proteínas circulantes. A globulina de ligação dos corticosteroides (CBG, de *corticosteroid-binding globulin*), uma α_2 globulina sintetizada pelo fígado, liga-se a cerca de 90% do hormônio circulante em circunstâncias normais. O restante encontra-se na forma livre

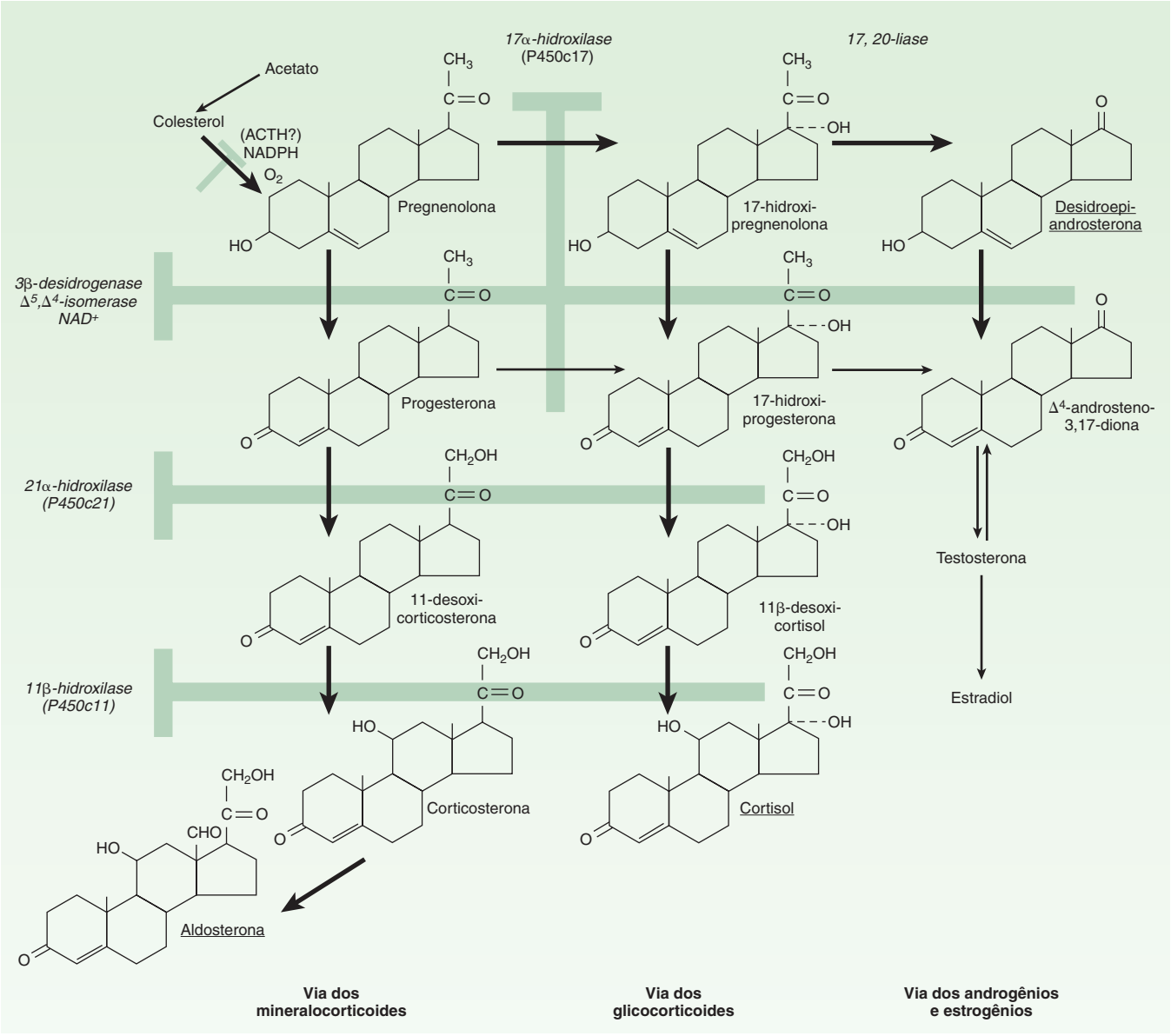


FIGURA 39-1 Esquema das principais vias na biossíntese dos hormônios adrenocorticais. Os principais produtos secretores estão sublinhados. A pregnenolona é o principal precursor da corticosterona e da aldosterona, e a 17-hidroxipregnenolona é o principal precursor do cortisol. As enzimas e os cofatores para as reações em cada uma das colunas estão indicados à esquerda e, a partir da primeira coluna, na parte superior da figura. Quando ocorre deficiência de determinada enzima, a produção de hormônio é bloqueada nos pontos indicados pelas barras sombreadas. (Reproduzida, com autorização, de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

booksmedicos.org

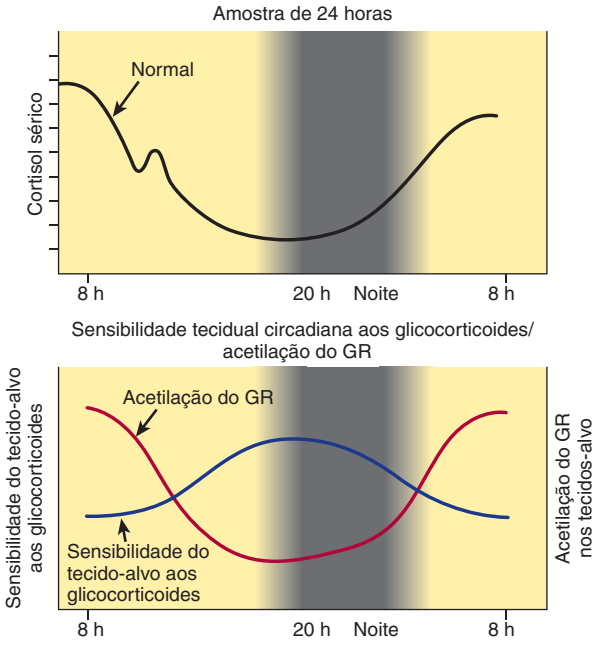


FIGURA 39-2 Variação circadiana do cortisol plasmático durante o dia de 24 horas (painel superior). A sensibilidade dos tecidos aos glicocorticoides também é circadiana, porém é inversa à do cortisol, com baixa sensibilidade no final da manhã e alta sensibilidade à tarde e no início da noite (painel inferior). A sensibilidade dos tecidos aos glicocorticoides está inversamente relacionada com a da acetilação do receptor de glicocorticoides (GR) pelo fator de transcrição CLOCK; o receptor acetilado apresenta uma diminuição de atividade transcricional. (Adaptada, com autorização, de Nader N, Chrousos GP, Kino T: Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends Endocrinol Metab 2010;21:277. Copyright Elsevier.)

(cerca de 5 a 10%) ou frouxamente ligada à albumina (cerca de 5%), estando disponível para exercer seus efeitos nas células-alvo. Quando os níveis plasmáticos de cortisol ultrapassam 20 a 30 mcg/dL, ocorre saturação da CBG, e a concentração de cortisol livre aumenta com rapidez. A CBG aumenta durante a gravidez e em caso de administração de estrogênio, bem como no hipertireoidismo. Ocorre diminuição da CBG em consequência de hipotireoidismo, defeitos genéticos em sua síntese e estados de deficiência de proteína. A albumina tem grande capacidade de ligação, porém baixa afinidade pelo cortisol, e, para fins práticos, o cortisol ligado à albumina deve ser considerado livre. Os corticosteroides sintéticos, como a dexametasona, ligam-se, em grande parte, à albumina, e não à CBG.

A meia-vida do cortisol na circulação normalmente é de cerca de 60 a 90 minutos, podendo aumentar quando se administra hidrocortisona (a preparação farmacêutica do cortisol) em grandes quantidades, ou na presença de estresse, hipotireoidismo ou doença hepática. Apenas 1% do cortisol é excretado em sua forma inalterada na urina como cortisol livre; cerca de 20% do cortisol convertido em cortisona pela 11-hidroxiesteroide-desidrogenase no rim e em outros tecidos dotados de receptores de mineralocorticoides (ver adiante) antes de alcançar o fígado. A maior parte do cortisol é metabolizada no fígado. Cerca de um terço do cortisol é produzido diariamente é excretado na urina como metabólitos de di-hidroxicetona e medido como 17-hidroxiesteroide (ver Figura 39-3 para a numeração dos carbonos). Muitos metabólitos do cortisol são conjugados com ácido glicurônico ou sulfato nas hidroxilas C_3 e C_{21} no fígado; a seguir, são excretados na urina.

Em algumas espécies (p. ex., o rato), a corticosterona constitui o principal glicocorticoide. A corticosterona liga-se menos firmemente à proteína; por conseguinte, é metabolizada mais rapidamente. As vias de sua degradação assemelham-se às do cortisol.

Farmacodinâmica

A. Mecanismo de ação

Os efeitos conhecidos dos glicocorticoides são mediados, em sua maioria, por receptores de glicocorticoides amplamente distribuídos. Essas proteínas são membros da superfamília de receptores nucleares, que incluem os receptores de esteroides, esterol (vitamina D), hormônio tireoidiano, ácido retinoico e muitos outros receptores com ligantes desconhecidos ou inexistentes (receptores órfãos). Todos esses receptores interagem com os promotores dos genes-alvo e regulam a sua transcrição (Figura 39-4). Na ausência do ligante hormonal, os receptores de glicocorticoides são principalmente citoplasmáticos, encontrando-se em complexos oligoméricos com proteínas de choque térmico (hsp, de *heat-shock proteins*). A mais importante dessas proteínas consiste em duas moléculas de hsp90, embora outras proteínas (p. ex., hsp40, hsp70, FKBP5) certamente estejam envolvidas. O hormônio livre no plasma e no líquido intersticial penetra na célula e liga-se ao receptor, induzindo alterações na conformação, que possibilitam a sua dissociação das proteínas de choque térmico. O complexo ligante-receptor é então transportado ativamente até o núcleo, onde interage com o DNA e as proteínas nucleares. Na forma de homodímero, liga-se a **elementos do receptor de glicocorticoides** (**GRE**, de *glucocorticoid receptor elements*) nos promotores dos genes responsivos. O GRE é constituído de duas sequências palindrômicas que se ligam ao dímero hormônio-receptor.

Além de sua ligação ao GRE, o receptor ligado ao ligante também forma complexos com outros fatores de transcrição e influencia sua função, como AP1 e fator nuclear capa-B (NF-κB), que atuam sobre promotores que não contêm GRE, contribuindo para a regulação da transcrição de seus genes responsivos. Esses fatores de transcrição exercem amplas ações sobre a regulação de fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, entre outros, e medeiam, em grande parte, os efeitos anticrescimento, anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides.

Foram identificados dois genes para o receptor de corticoides: um deles codifica o receptor de glicocorticoides **(GR)** clássico, e o outro codifica o receptor de mineralocorticoides **(MR).** A junção (*splicing*) alternativa do pré-mRNA do receptor de glicocorticoides humano gera duas isoformas altamente homólogas, denominadas hGRα e hGRβ. O GRα humano é o receptor de glicocorticoides clássico ativado por ligante que, em seu estado ligado ao hormônio, modula a expressão dos genes responsivos aos glicocorticoides. Por outro lado, o hGRβ não se liga aos glicocorticoides e é inativo em nível transcricional. Todavia, o hGRβ é capaz de inibir os efeitos do hGRα ativado por hormônio sobre os genes responsivos a glicocorticoides, desempenhando a função de um inibidor endógeno fisiologicamente relevante da ação dos glicocorticoides. Recentemente, foi constatado que as duas transcrições alternativas do hGR

booksmedicos.org

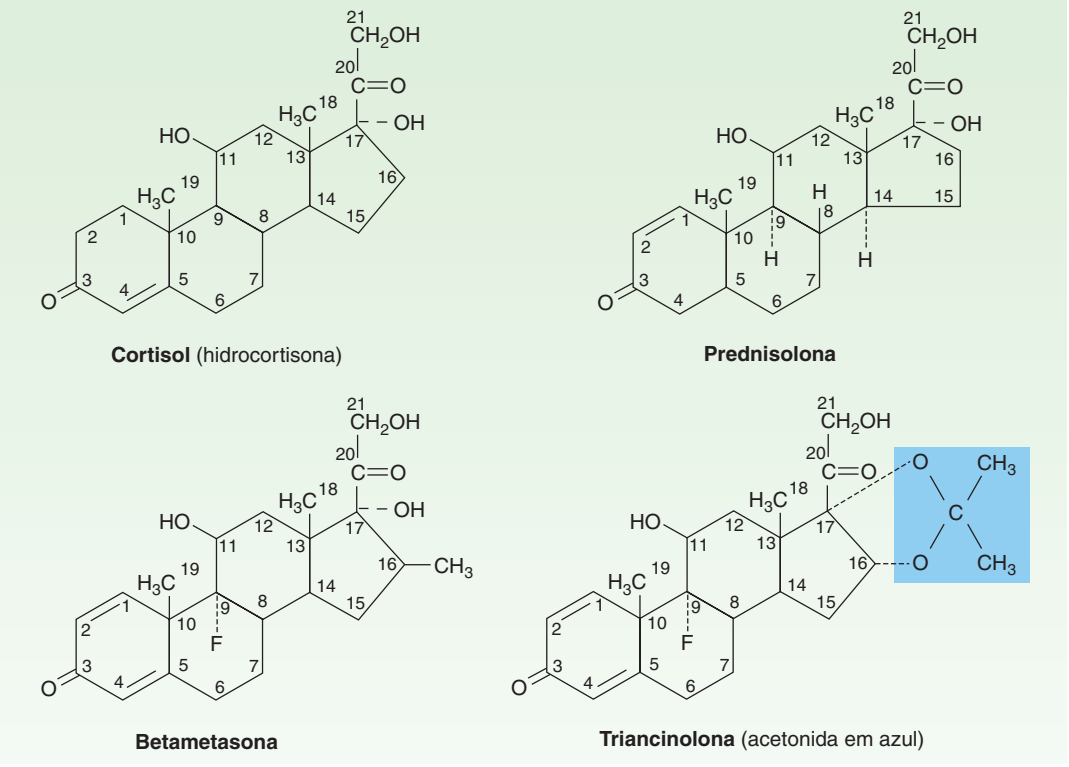


FIGURA 39-3 Estruturas químicas de vários glicocorticoides. Os derivados acetonida-substituídos (p. ex., triancinolona acetonida) apresentam atividade de superfície aumentada e mostram-se úteis na dermatologia. A dexametasona é idêntica à betametasona, exceto pela configuração do grupo metila em C_{16}: na betametasona, a configuração é beta (projetando-se para cima a partir do plano dos anéis); na dexametasona, é alfa.

apresentam oito locais de iniciação de tradução distintos, isto é, em uma célula humana, pode haver até 16 isoformas de GRα e GRβ, que podem formar até 256 homodímeros e heterodímeros com diferentes atividades transcricionais e, possivelmente, não transcricionais. Essa variabilidade sugere que essa importante classe de receptores de esteroides tem atividades estocásticas complexas. Além disso, mutações raras no hGR podem resultar em resistência parcial aos glicocorticoides. Os indivíduos acometidos apresentam secreção aumentada de ACTH, devido à retroalimentação hipofisária reduzida e anormalidades endócrinas adicionais (ver adiante).

A isoforma do GR, que é o protótipo, consiste em cerca de 800 aminoácidos e pode ser dividida em três domínios funcionais (ver Figura 2-6). O domínio de ligação dos glicocorticoides localiza-se na extremidade carboxiterminal da molécula. O domínio de ligação do DNA localiza-se no meio da proteína e contém nove resíduos de cisteína. Essa região dobra-se em uma estrutura em "dois dedos", estabilizada por íons zinco conectados às cisteínas, formando dois tetraedros. Essa parte da molécula liga-se aos GRE que regulam a ação dos glicocorticoides sobre os genes regulados por esses hormônios. Os dedos de zinco representam a estrutura básica por meio da qual o domínio de ligação do DNA reconhece sequências específicas de ácidos nucleicos. O domínio aminoterminal está envolvido na atividade de transativação do receptor e aumenta sua especificidade.

A interação dos receptores de glicocorticoides com os GRE ou outros fatores de transcrição é facilitada ou inibida por várias famílias de proteínas, denominadas correguladores de receptores de esteroides, divididos em coativadores e correpressores. Os correguladores desempenham essa função ao atuar como pontes entre os receptores e outras proteínas nucleares e ao expressar atividades enzimáticas, como histona acetilase ou desacetilase, que alteram a conformação de nucleossomos e o potencial de transcrição dos genes.

Entre 10 e 20% dos genes expressos em uma célula são regulados pelos glicocorticoides. O número e a afinidade dos receptores do hormônio, o comprimento dos fatores de transcrição e dos correguladores e os eventos pós-transcrição determinam a especificidade relativa das ações desses hormônios em várias células. Os efeitos dos glicocorticoides são principalmente devidos a proteínas sintetizadas a partir do mRNA transcrito por seus genes-alvo.

Alguns dos efeitos dos glicocorticoides podem ser atribuídos à sua ligação aos receptores de mineralocorticoides. Com efeito, os MR ligam-se à aldosterona e ao cortisol com afinidade semelhante. O efeito mineralocorticoide dos níveis mais elevados de cortisol é evitado em alguns tecidos (p. ex., rim, cólon, glândulas salivares) pela expressão da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase 2, a enzima responsável pela biotransformação ao derivado 11-ceto (cortisona), que possui ação mínima sobre os receptores de aldosterona.

O GR também interage com outros reguladores da função celular. Uma dessas moléculas é o CLOCK-BMAL-1, um dímero de fator de transcrição expresso em todos os tecidos, que gera o ritmo circadiano de secreção do cortisol (Figura 39-2) no núcleo supraquiasmático do hipotálamo. O CLOCK é uma acetiltransferase que acetila a região de dobradiça do GR, neutralizando a atividade de transcrição e, dessa maneira, tornando os tecidos-alvo

booksmedicos.org

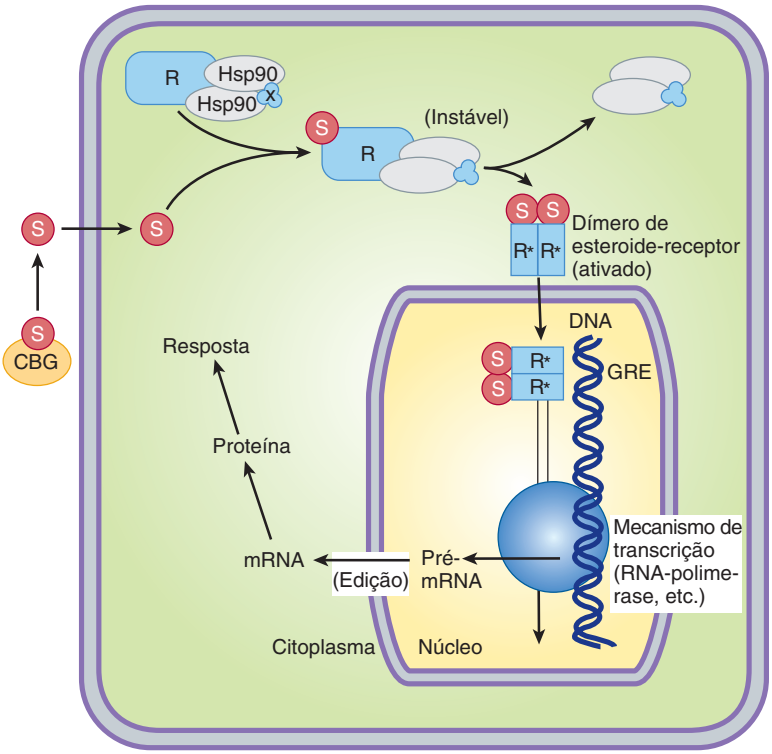


FIGURA 39-4 Modelo da interação de um esteroide, S (p. ex., cortisol), e seu receptor, R, com os eventos subsequentes observados em uma célula-alvo. O esteroide está presente no sangue na forma ligada à globulina de ligação dos corticosteroides (CBG), porém penetra na célula como molécula livre. O receptor intracelular está ligado a proteínas estabilizadoras, incluindo duas moléculas de proteína de choque término 90 (hsp90) e várias outras, incluindo FKBP5, designadas como "X" na figura. Esse complexo receptor é incapaz de ativar o processo de transcrição. Quando o complexo liga-se a uma molécula de cortisol, forma-se um complexo instável, e a hsp90 e as moléculas associadas são liberadas. Nesse estágio, o complexo esteroide-receptor tem a capacidade de sofrer dimerização, entrar no núcleo, ligar-se ao elemento de resposta dos glicocorticoides (GRE) na região reguladora do gene e regular a transcrição pela RNA-polimerase II e por fatores de transcrição associados. Diversos fatores reguladores (que não estão ilustrados) podem participar, facilitando (coativadores) ou inibindo (correpressores) a resposta ao esteroide. O mRNA resultante é editado e exportado para o citoplasma para a produção de proteína, que irá produzir a resposta hormonal final. Uma alternativa para a interação do complexo esteroide-receptor com um GRE consiste em uma interação com a função de outros fatores de transcrição e sua alteração, como o NF-κB no núcleo das células.

resistentes aos glicocorticoides. Conforme ilustrado na Figura 39-2, no painel inferior, o ritmo de sensibilidade dos tecidos-alvo aos glicocorticoides gerado está em fase inversa com o das concentrações circulantes de cortisol, explicando a maior sensibilidade do organismo à administração de glicocorticoides à tarde. O GR também interage com o NF-κB, um regulador da produção de citocinas e outras moléculas envolvidas na inflamação.

Os efeitos imediatos, como supressão inicial do ACTH hipofisário por retroalimentação, ocorrem dentro de poucos minutos e são muito rápidos para serem explicados com base na transcrição gênica e na síntese de proteínas. Não se sabe como esses efeitos são mediados. Entre os mecanismos propostos estão efeitos diretos nos receptores de membrana celular para os efeitos hormonais ou não genômicos do receptor de glicocorticoide clássico ligado a hormônio. Os supostos receptores de membrana podem ser totalmente diferentes dos receptores intracelulares conhecidos. Por exemplo, estudos recentes implicaram os receptores de membrana acoplados à proteína G na resposta dos neurônios glutamatérgicos aos glicocorticoides em ratos. Além disso, foi constatado que todos os receptores de esteroides (com exceção dos MR) apresentam modelos de palmitoilação, que possibilitam a adição enzimática de palmitato e a localização aumentada dos receptores na vizinhança das membranas plasmáticas. Esses receptores estão disponíveis para interações diretas com várias proteínas citoplasmáticas ou associadas à membrana e exercem efeitos sobre elas, sem a necessidade de entrada no núcleo e indução de ações transcricionais.

B. Efeitos fisiológicos

Os glicocorticoides apresentam efeitos disseminados, visto que influenciam a função da maioria das células do organismo. As principais consequências metabólicas da secreção ou da administração de glicocorticoides decorrem das ações diretas desses hormônios na célula. Entretanto, alguns efeitos importantes resultam de respostas homeostáticas da insulina e do glucagon. Embora muitos desses efeitos dos glicocorticoides estejam relacionados com a dose e sejam intensificados quando se administram grandes quantidades para fins terapêuticos, existem também outros efeitos – denominados permissivos – sem os quais muitas funções normais tornam-se deficientes. Assim, por exemplo, a resposta do músculo liso vascular e brônquico às catecolaminas apresenta-se diminuída na ausência de cortisol, sendo restaurada por quantidades fisiológicas desse glicocorticoide. De modo semelhante, as respostas lipolíticas das células adiposas às catecolaminas, ao ACTH e ao hormônio do crescimento são atenuadas na ausência de glicocorticoides.

booksmedicos.org

C. Efeitos metabólicos

Os glicocorticoides exercem importantes efeitos relacionados com a dose sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos. Os mesmos efeitos são responsáveis por alguns dos efeitos colaterais graves associados ao uso desses hormônios em doses terapêuticas. Os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese e a síntese de glicogênio em jejum e são necessários para a ocorrência de ambos os processos. Estimulam também a fosfoenolpiruvato-carboxicinase, a glicose-6-fosfatase e a glicogênio sintase, bem como a liberação de aminoácidos durante o catabolismo muscular.

Os glicocorticoides aumentam os níveis séricos de glicose e, portanto, estimulam a liberação de insulina e inibem a captação de glicose pelas células musculares, ao mesmo tempo em que estimulam a lípase sensível ao hormônio e, portanto, a lipólise. A secreção aumentada de insulina estimula a lipogênese e, em menor grau, inibe a lipólise, com consequente aumento efetivo na deposição de gordura, em conjunto com aumento na liberação de ácidos graxos e de glicerol na circulação.

Os resultados finais dessas ações são mais evidentes em jejum, quando o suprimento de glicose a partir da gliconeogênese, a liberação de aminoácidos pelo metabolismo muscular, a inibição da captação periférica de glicose e a estimulação da lipólise contribuem, todos eles, para a manutenção de um suprimento adequado de glicose para o cérebro.

D. Efeitos catabólicos e antianabólicos

Apesar de os glicocorticoides estimularem a síntese de RNA e de proteínas no fígado, eles exercem efeitos catabólicos e antianabólicos nos tecidos linfoide e conectivo, no músculo, na gordura periférica e na pele. Os glicocorticoides, em quantidades suprafisiológicas, provocam redução da massa muscular e fraqueza e adelgaçamento da pele. Os efeitos catabólicos e antianabólicos no osso constituem a causa da osteoporose na síndrome de Cushing e representam uma importante limitação no uso terapêutico em longo prazo desses hormônios. Nas crianças, os glicocorticoides reduzem o crescimento. Esse efeito pode ser parcialmente evitado pela administração de hormônio do crescimento em altas doses, porém isso não é recomendado.

E. Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

Os glicocorticoides reduzem radicalmente as manifestações da inflamação. Essa propriedade resulta de seus efeitos profundos na concentração, na distribuição e na função dos leucócitos periféricos, bem como de seus efeitos supressores nas citocinas e quimiocinas inflamatórias e em outros mediadores da inflamação. A inflamação, independentemente de sua causa, caracteriza-se por extravasamento e infiltração de leucócitos no tecido afetado. Esses eventos são mediados por uma complexa série de interações de moléculas de adesão dos leucócitos com aquelas que se encontram nas células endoteliais, que são inibidas pelos glicocorticoides. Após a administração de uma dose única de glicocorticoide de ação curta, a concentração de neutrófilos na circulação aumenta, ao passo que ocorre redução dos linfócitos (células T e B), monócitos, eosinófilos e basófilos. As alterações tornam-se máximas em seis horas e dissipam-se em 24 horas. O aumento na contagem de neutrófilos é devido ao seu maior influxo para o sangue a partir da medula óssea e sua migração diminuída dos vasos sanguíneos, com consequente redução no número de células no local de inflamação. A redução das contagens de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos circulantes resulta de seu movimento do leito vascular para o tecido linfoide.

Os glicocorticoides também inibem as funções dos macrófagos teciduais e de outras células apresentadoras de antígeno. Verifica-se uma redução na capacidade dessas células de responder a antígenos e mitógenos. O efeito nos macrófagos é particularmente acentuado e limita a capacidade de fagocitar e destruir microrganismos, bem como de produzir o fator de necrose tumoral α, a interleucina-1, as metaloproteinases e o ativador do plasminogênio. Tanto os macrófagos como os linfócitos produzem menos interleucina-12 e interferona-γ, que são indutores importantes da atividade das células TH1 e da imunidade celular.

Além de seus efeitos na função dos leucócitos, os glicocorticoides influenciam a resposta inflamatória ao inibir a fosfolipase A_2, reduzindo, assim, a síntese de ácido araquidônico, o precursor das prostaglandinas e leucocitrienos, e do fator de ativação das plaquetas. Por fim, os glicocorticoides diminuem a expressão da cicloxigenase-2, a forma induzível dessa enzima, nas células inflamatórias, com consequente diminuição da quantidade de enzima disponível para a produção de prostaglandinas (ver Capítulos 18 e 36).

Os glicocorticoides provocam vasoconstrição quando aplicados diretamente à pele, possivelmente ao suprimir a desgranulação dos mastócitos. Além disso, diminuem a permeabilidade capilar ao reduzir a quantidade de histamina liberada dos basófilos e mastócitos.

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides decorrem, em grande parte, das ações anteriormente descritas. Nos seres humanos, a ativação do complemento não é alterada, porém seus efeitos são inibidos. A produção de anticorpos pode ser reduzida por grandes doses de esteroides, embora não seja afetada por doses moderadas (p. ex., 20 mg/dia de prednisona).

Os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores desses agentes são amplamente úteis do ponto de vista terapêutico, porém são também responsáveis por alguns de seus efeitos adversos mais graves (ver adiante).

F. Outros efeitos

Os glicocorticoides exercem efeitos importantes no sistema nervoso. A insuficiência suprarrenal provoca acentuada redução do ritmo alfa do eletrencefalograma e está associada à depressão. Os glicocorticoides em quantidades aumentadas costumam produzir distúrbios do comportamento dos seres humanos: no início insônia e euforia; posteriormente, depressão. Os glicocorticoides em grandes doses podem aumentar a pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Os glicocorticoides, quando administrados de forma crônica, suprimem a liberação hipofisária de ACTH, hormônio do crescimento, hormônio estimulante da tireoide e hormônio luteinizante.

Os glicocorticoides em grandes doses têm sido associados ao desenvolvimento de úlcera péptica, possivelmente pela supressão da resposta imune local contra o *Helicobacter pylori*. Além disso, promovem a redistribuição da gordura do corpo, com aumento da gordura visceral, facial, da nuca e supraclavicular. Parecem antagonizar o efeito da vitamina D na absorção de cálcio. Os glicocorticoides também exercem efeitos importantes no sistema hematopoiético. Além de seus efeitos nos leucócitos, eles aumentam o número de plaquetas e de eritrócitos.

A deficiência de cortisol resulta em comprometimento da função renal (particularmente da filtração glomerular), aumento da secreção de vasopressina e capacidade diminuída de excretar uma carga hídrica.

booksmedicos.org

Os glicocorticoides também apresentam efeitos importantes no desenvolvimento dos pulmões fetais. Na verdade, as alterações estruturais e funcionais que ocorrem nos pulmões próximo a termo, incluindo a produção do material ativo sobre a superfície pulmonar necessário para a respiração (surfactante), são estimuladas pelos glicocorticoides.

CORTICOSTEROIDES SINTÉTICOS

Os glicocorticoides tornaram-se agentes importantes no tratamento de inúmeros distúrbios inflamatórios, imunológicos, hematológicos, entre outros. Essa aplicação estimulou o desenvolvimento de muitos esteroides sintéticos com atividade anti-inflamatória e imunossupressora.

Farmacocinética

Os esteroides farmacêuticos em geral são sintetizados a partir do ácido cólico obtido de bovinos ou de sapogeninas esteroides encontradas em plantas. Modificações adicionais desses esteroides levaram à comercialização de um grande grupo de esteroides sintéticos com características especiais, que são importantes do ponto de vista tanto farmacológico como terapêutico (Tabela 39-1; Figura 39-3).

O metabolismo dos esteroides suprarrenais de ocorrência natural foi discutido anteriormente. Quando administrados por via oral, os corticosteroides sintéticos (Tabela 39-1) são, na maioria dos casos, absorvidos com rapidez e de modo completo. Embora sejam transportados e metabolizados de forma semelhante aos esteroides endógenos, existem diferenças importantes.

A introdução de alterações na molécula de glicocorticoide influencia sua afinidade pelos receptores de glicocorticoides e de mineralocorticoides, bem como a afinidade de ligação às proteínas, a estabilidade da cadeia lateral, a taxa de eliminação e os produtos metabólicos. A halogenação na posição 9, a insaturação da ligação Δ1-2 do anel A e a metilação na posição 2 ou 16 prolongam a meia-vida em mais de 50%. Os compostos Δ1 são excretados na forma livre. Em alguns casos, o agente é administrado como profármaco; por exemplo, a prednisona é rapidamente convertida no produto ativo, prednisolona, no organismo.

Farmacodinâmica

As ações dos esteroides sintéticos assemelham-se às do cortisol (ver anteriormente). Eles se ligam a proteínas receptoras intracelulares específicas e produzem os mesmos efeitos, porém apresentam diferentes razões entre potência glicocorticoide e mineralocorticoide (Tabela 39-1).

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A. Diagnóstico e tratamento das alterações da função suprarrenal

1. Insuficiência adrenocortical

a. Crônica (doença de Addison) – A insuficiência adrenocortical crônica caracteriza-se por fraqueza, fadiga, perda de peso, hipotensão, hiperpigmentação e incapacidade de manter o nível de glicemia em jejum. Nesses indivíduos, estímulos nocivos mínimos, traumáticos ou infecciosos podem produzir insuficiência suprarrenal aguda com choque circulatório e até mesmo morte.

Na insuficiência suprarrenal primária, devem-se administrar cerca de 20 a 30 mg de hidrocortisona ao dia, com aumento da quantidade durante períodos de estresse. Embora a

TABELA 39-1 Alguns corticosteroides naturais e sintéticos comumente prescritos para uso geral

Fármaco	Atividade[1]			Dose oral equivalente (mg)	Formas disponíveis
	Anti-inflamatória	*Tópica*	*Retenção de sal*		
Glicocorticoides de ação curta a média					
Hidrocortisona (cortisol)	1	1	1	20	Oral, injetável, tópica
Cortisona	0,8	0	0,8	25	Oral
Prednisona	4	0	0,3	5	Oral
Prednisolona	5	4	0,3	5	Oral, injetável
Metilprednisolona	5	5	0,25	4	Oral, injetável
Meprednisona[2]	5		0	4	Oral, injetável
Glicocorticoides de ação intermediária					
Triancinolona	5	5[3]	0	4	Oral, injetável, tópica
Parametasona[2]	10		0	2	Oral, injetável
Fluprednisolona[2]	15	7	0	1,5	Oral
Glicocorticoides de ação longa					
Betametasona	25-40	10	0	0,6	Oral, injetável, tópica
Dexametasona	30	10	0	0,75	Oral, injetável, tópica
Mineralocorticoides					
Fludrocortisona	10	0	250	2	Oral
Acetato de desoxicorticosterona[2]	0	0	20		Injetável, *pellets**

[1]Potência relativa à hidrocortisona.

[2]Fora dos Estados Unidos.

[3]Triancinolona acetonida: até 100.

*N. de R.T. Pequena pílula ovoide ou em forma de bastão, contendo hormônio esteroide, implantada sob a pele para liberação lenta de sua substância.

booksmedicos.org

hidrocortisona exiba alguma atividade mineralocorticoide, isso deve ser suplementado por uma quantidade apropriada de hormônio de retenção de sal, como a fludrocortisona. Os glicocorticoides sintéticos de ação longa e desprovidos de atividade de retenção de sal não devem ser administrados a esses pacientes.

b. Aguda – Quando há suspeita de insuficiência adrenocortical aguda, deve-se instituir imediatamente o tratamento. A terapia consiste em grandes quantidades de hidrocortisona por via parenteral, além de correção das anormalidades hidroeletrolíticas e tratamento dos fatores precipitantes.

O succinato ou fosfato sódico de hidrocortisona, em doses de 100 mg por via intravenosa, é administrado a cada oito horas, até que o paciente fique estável. Em seguida, a dose é reduzida de modo gradual até ser alcançada uma dose de manutenção dentro de cinco dias.

A administração de hormônio de retenção de sal é reiniciada quando a dose total de hidrocortisona estiver reduzida para 50 mg/dia.

2. Hipo e hiperfunção adrenocorticais

a. Hiperplasia suprarrenal congênita – Esse grupo de distúrbios caracteriza-se por defeitos específicos na síntese de cortisol. Em gestações com alto risco de hiperplasia suprarrenal congênita, o feto pode ser protegido de anormalidades genitais pela administração de dexametasona à mãe.

O defeito mais comum consiste em diminuição ou ausência de atividade da P450c21 (21α-hidroxilase).* Como pode ser observado na Figura 39-1, esse distúrbio levaria a uma diminuição da síntese de cortisol, com consequente aumento compensatório na liberação de ACTH. A glândula suprarrenal torna-se hiperplásica e produz quantidades anormalmente grandes de precursores, como a 17-hidroxiprogesterona, que podem ser desviados para a via dos androgênios, levando à virilização e podendo resultar em genitália ambígua no feto de sexo feminino. O metabolismo desse composto no fígado resulta em pregnanetriol, que em geral é excretado em grandes quantidades na urina de pacientes com esse distúrbio, podendo ser utilizado para estabelecer o diagnóstico e monitorar a eficácia da reposição de glicocorticoide. Entretanto, o método mais confiável para a detecção do distúrbio consiste na resposta aumentada da 17-hidroxiprogesterona plasmática à estimulação do ACTH.

Se o defeito for observado na 11-hidroxilação, são produzidas grandes quantidades de desoxicorticosterona e, como esse esteroide possui atividade mineralocorticoide, verifica-se o desenvolvimento de hipertensão, com ou sem alcalose hipopotassêmica. Quando a 17-hidroxilação encontra-se deficiente nas glândulas suprarrenais e nas gônadas, ocorre também hipogonadismo. Entretanto, são formadas quantidades aumentadas de 11-desoxicorticosterona, e os sinais e os sintomas associados a um excesso de mineralocorticoides – como hipertensão e hipopotassemia – também são observados.

Quando examinado pela primeira vez, o lactente com hiperplasia suprarrenal congênita pode apresentar crise suprarrenal aguda, devendo ser tratado conforme já descrito, com o uso de soluções eletrolíticas apropriadas e uma preparação intravenosa de hidrocortisona em doses para situações de estresse. Uma vez estabilizado o paciente, inicia-se a administração de hidrocortisona oral, 12 a 18 mg/m^2/dia, em duas doses fracionadas diferentes (dois terços pela manhã e um terço no final da tarde). A dosagem é ajustada para possibilitar o crescimento e a maturação óssea normais e evitar qualquer excesso de androgênios. A terapia com prednisona em dias alternados também tem sido usada para obter maior supressão do ACTH, sem aumentar a inibição do crescimento. Deve-se administrar também fludrocortisona por via oral, em uma dose de 0,05 a 0,2 mg/dia, com adição de sal para manter a normalidade da pressão arterial, da atividade da renina plasmática e dos eletrólitos.

b. Síndrome de Cushing – A síndrome de Cushing costuma resultar de hiperplasia suprarrenal bilateral secundária a um adenoma hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing); todavia, em certas ocasiões, é causada por tumores ou por hiperplasia nodular da glândula suprarrenal, ou pela produção ectópica de ACTH por outros tumores. As manifestações são aquelas associadas à presença crônica de glicocorticoides em excesso. Quando a hipersecreção de glicocorticoide é pronunciada e prolongada, os aspectos mais notáveis consistem em face pletórica e arredondada e obesidade do tronco. A perda proteica pode ser significativa e inclui debilitação muscular; adelgaçamento da pele, estrias de cor púrpura e equimoses fáceis na pele, cicatrização deficiente de feridas; e osteoporose. Outros distúrbios graves incluem transtornos mentais, hipertensão e diabetes. Esse distúrbio é tratado por remoção cirúrgica do tumor produtor de ACTH ou cortisol, irradiação do tumor hipofisário ou ressecção de uma ou de ambas as glândulas suprarrenais. Esses pacientes devem receber grandes doses de cortisol durante e após o procedimento cirúrgico. No dia da cirurgia, podem ser administradas doses de até 300 mg de hidrocortisona solúvel, na forma de infusão intravenosa contínua. A dose precisa ser reduzida lentamente até níveis normais de reposição, visto que uma rápida redução da dose pode provocar sintomas de abstinência, incluindo febre e dor articular. Caso o paciente tenha sido submetido à suprarrenalectomia, a manutenção em longo prazo assemelha-se àquela já descrita para a insuficiência suprarrenal.

c. Resistência primária generalizada aos glicocorticoides (síndrome de Chrousus) – Essa condição genética rara esporádica ou familiar costuma ser causada por mutações inativadoras do gene do receptor de glicocorticoides. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) passa a hiperfuncionar na tentativa de compensar o defeito, e a produção aumentada de ACTH resulta em níveis circulantes elevados de cortisol e seus precursores, como corticosterona e 11-desoxicorticosterona com atividade mineralocorticoide, bem como androgênios suprarrenais. Esses níveis aumentados podem resultar em hipertensão, com ou sem alcalose hipopotassêmica, e hiperandrogenismo, expresso na forma de virilização e puberdade precoce em crianças e na forma de acne, hirsutismo, calvície de padrão masculino e irregularidades menstruais (principalmente oligoamenorreia e hipofertilidade) em mulheres. A terapia para essa síndrome consiste em altas doses de glicocorticoides sintéticos, como dexametasona, sem atividade mineralocorticoide inerente. Essas doses são tituladas para normalizar a produção de cortisol, seus precursores e androgênios suprarrenais.

d. Aldosteronismo – Em geral, o aldosteronismo primário resulta da produção excessiva de aldosterona por um adenoma suprarrenal. Entretanto, pode resultar também da secreção

*Os nomes dados às enzimas de síntese dos esteroides suprarrenais incluem os seguintes: P450c11 (11β-hidroxilase), P450c17 (17α-hidroxilase), P450c21 (21α-hidroxilase).

booksmedicos.org

anormal por glândulas hiperplásicas ou de tumor maligno. Os achados clínicos de hipertensão, fraqueza e tetania estão relacionados com a perda renal contínua de potássio, que leva à hipopotassemia, alcalose e elevação das concentrações séricas de sódio. Essa síndrome também pode ser produzida em distúrbios da biossíntese de esteroides suprarrenais devido à secreção excessiva de desoxicorticosterona, corticosterona ou 18-hidroxicorticosterona – todos compostos com atividade mineralocorticoide inerente.

Diferentemente dos pacientes com aldosteronismo secundário (ver adiante), esses pacientes apresentam níveis baixos (suprimidos) de atividade da renina plasmática e de angiotensina II. Quando tratados com acetato de fludrocortisona (0,2 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante 3 dias) ou acetato de desoxicorticosterona (20 mg/dia por via intramuscular durante três dias – não disponível nos Estados Unidos), os pacientes não conseguem reter o sódio, e a secreção de aldosterona não é significativamente reduzida. O distúrbio, quando leve, pode não ser detectado quando os níveis séricos de potássio são usados para triagem. Entretanto, pode ser detectado por uma razão aumentada entre aldosterona e renina plasmática. Em geral, os pacientes melhoram quando tratados com espironolactona, um agente bloqueador dos receptores de aldosterona, sendo a resposta a esse fármaco de importância diagnóstica e terapêutica.

3. Uso dos glicocorticoides para fins diagnósticos

Algumas vezes, é necessário suprimir a produção de ACTH para identificar a fonte de determinado hormônio, ou para estabelecer se sua produção é influenciada pela secreção de ACTH. Nessas circunstâncias, é conveniente utilizar uma substância muito potente, como a dexametasona, visto que o uso de pequenas quantidades reduz a possibilidade de confusão na interpretação das dosagens hormonais no sangue ou na urina. Por exemplo, se for obtida uma supressão completa com a administração de 50 mg de cortisol, a excreção urinária de 17-hidroxicorticosteroides será de 15 a 18 mg/24 h, visto que um terço da dose administrada é recuperado na urina, na forma de 17-hidroxicorticosteroide. Se for usada uma dose equivalente a 1,5 mg de dexametasona, a excreção urinária será de apenas 0,5 mg/24 h e os níveis sanguíneos estarão baixos.

O **teste de supressão da dexametasona**, que é utilizado para o diagnóstico da síndrome de Cushing, também tem sido empregado para o diagnóstico diferencial de estados psiquiátricos depressivos. Como teste de triagem, a dexametasona, na dose de 1 mg, é administrada por via oral às 11 horas da noite, e obtém-se uma amostra de plasma na manhã seguinte. Nos indivíduos normais, a concentração de cortisol pela manhã costuma ser inferior a 3 mcg/dL, ao passo que na síndrome de Cushing o nível costuma ser superior a 5 mcg/dL. Os resultados não são confiáveis no paciente com depressão, ansiedade, doença concomitante e outras condições estressantes, ou nos casos em que o paciente faz uso de uma medicação que aumenta o catabolismo da dexametasona no fígado. Para distinguir o hipercortisolismo causado por ansiedade, depressão e alcoolismo (pseudossíndrome de Cushing) da síndrome de Cushing genuína, efetua-se um teste combinado, que consiste na administração de dexametasona (0,5 mg por via oral a cada 6 horas durante 2 dias), seguida de um teste-padrão com hormônio liberador de corticotrofina (CRH, de *corticotropin-releasing hormone*) (1 mg/kg por infusão intravenosa, na forma de bolo, 2 horas após a última dose de dexametasona).

Em pacientes cujo diagnóstico de síndrome de Cushing foi clinicamente estabelecido e confirmado pelo achado de excreção urinária elevada de cortisol livre, a supressão com grandes doses de dexametasona ajuda a distinguir os pacientes com síndrome de Cushing daqueles que apresentam tumores do córtex da suprarrenal, produtores de esteroides ou síndrome de ACTH ectópico. Administra-se dexametasona em uma dose oral de 0,5 mg a cada seis horas durante dois dias, seguida de 2 mg por via oral a cada seis horas durante dois dias, e obtém-se uma amostra de urina para determinação do cortisol ou de seus metabólitos (teste de Liddle), ou administra-se dexametasona em dose única de 8 mg às 11 horas da noite, com determinação dos níveis plasmáticos de cortisol às 8 horas da manhã seguinte. Nos pacientes com doença de Cushing, o efeito supressor da dexametasona costuma produzir uma redução de 50% nos níveis hormonais. Nos pacientes em que não ocorre supressão, o nível de ACTH estará baixo na presença de tumor suprarrenal produtor de cortisol, estando elevado em pacientes com tumor produtor de ACTH ectópico.

B. Corticosteroides e estimulação da maturação pulmonar no feto

A maturação dos pulmões no feto é regulada pela secreção fetal de cortisol. O tratamento da mãe com grandes doses de glicocorticoides reduz a incidência da síndrome do desconforto respiratório em prematuros. Quando o parto é antecipado antes de 34 semanas de gestação, utiliza-se comumente a betametasona por via intramuscular, na dose de 12 mg, seguida de uma dose adicional de 12 mg em 18 a 24 horas. A betametasona é escolhida, visto que a ligação desse corticosteroide às proteínas maternas e seu metabolismo placentário são menores que os do cortisol, possibilitando uma maior transferência através da placenta para o feto. Um estudo de mais de 10.000 lactentes nascidos com 23 a 25 semanas de gestação indicou que a exposição aos corticosteroides exógenos antes do nascimento reduziu a taxa de mortalidade e evidências de comprometimento do neurodesenvolvimento.

C. Corticosteroides e distúrbios não suprarrenais

Os análogos sintéticos do cortisol mostram-se úteis no tratamento de um grupo diversificado de doenças não relacionadas com qualquer distúrbio conhecido da função renal (Tabela 39-2). Nesses distúrbios, a utilidade dos corticosteroides é uma função de sua capacidade de suprimir as respostas inflamatórias e imunes e de alterar a função dos leucócitos, conforme descrito anteriormente (ver também Capítulo 55). Esses agentes mostram-se úteis em distúrbios nos quais a resposta do hospedeiro constitui a causa das principais manifestações da doença. Nos casos em que a resposta inflamatória ou imune é importante para controlar o processo patológico, a terapia com corticosteroide pode ser perigosa, porém é justificada para impedir a ocorrência de lesão irreversível em consequência de uma resposta inflamatória – quando esses fármacos são usados em associação à terapia específica para a doença.

Como os corticosteroides em geral não são curativos, o processo patológico pode progredir, apesar da supressão das manifestações clínicas. Por conseguinte, a terapia crônica com esses fármacos deve ser instituída com muita cautela e apenas nos casos em que a gravidade da doença justifica seu uso, uma vez esgotadas as medidas menos perigosas.

Em geral, deve-se procurar controlar o processo mórbido com o uso de glicocorticoides de ação média a intermediária,

booksmedicos.org

TABELA 39-2 Algumas indicações terapêuticas para o uso de glicocorticoides em distúrbios não suprarrenais

Distúrbio	Exemplos
Reações alérgicas	Edema angioneurótico, asma, picadas de abelhas, dermatite de contato, reações medicamentosas, rinite alérgica, doença do soro, urticária
Distúrbios vasculares do colágeno	Arterite de células gigantes, lúpus eritematoso, síndromes mistas do tecido conectivo, polimiosite, polimialgia reumática, artrite reumatoide, arterite temporal
Doenças oculares	Uveíte aguda, conjuntivite alérgica, coroidite, neurite óptica
Doenças gastrintestinais	Doença inflamatória intestinal, espru não tropical, necrose hepática subaguda
Distúrbios hematológicos	Anemia hemolítica adquirida, púrpura alérgica aguda, leucemia, linfoma, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, mieloma múltiplo
Inflamação sistêmica	Síndrome do desconforto respiratório agudo (a terapia prolongada com dose moderada acelera a recuperação e diminui a mortalidade)
Infecções	Síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse
Condições inflamatórias dos ossos e das articulações	Artrite, bursite, tenossinovite
Náuseas e vômitos	Uma grande dose de dexametasona reduz os efeitos eméticos da quimioterapia e da anestesia geral
Distúrbios neurológicos	Edema cerebral (são administradas grandes doses de dexametasona a pacientes após cirurgia do cérebro, a fim de minimizar o edema cerebral no período pós-operatório), esclerose múltipla
Transplante de órgãos	Prevenção e tratamento da rejeição (imunossupressão)
Doenças pulmonares	Pneumonia por aspiração, asma brônquica, prevenção da síndrome do desconforto respiratório do lactente, sarcoidose
Distúrbios renais	Síndrome nefrótica
Doenças da pele	Dermatite atópica, dermatoses, líquen simples crônico (neurodermatite localizada), micose fungoide, pênfigo, dermatite seborreica, xerose
Doenças da tireoide	Exoftalmia maligna, tireoidite subaguda
Outros	Hipercalcemia, doença das montanhas

como a prednisona e a prednisolona (Tabela 39-1), bem como todas as medidas auxiliares possíveis para manter a dose baixa. Quando houver possibilidade, deve-se utilizar a terapia em dias alternados (ver adiante). O tratamento não deve ser reduzido nem interrompido abruptamente. Quando se antecipa uma terapia prolongada, é útil a obtenção de radiografias do tórax, bem como de um teste tuberculínico, visto que a terapia com glicocorticoides pode ativar a tuberculose dormente. É preciso considerar a presença de diabetes, úlcera péptica, osteoporose e transtornos psicológicos, e deve-se avaliar a função cardiovascular.

O tratamento para a rejeição de transplante constitui uma aplicação muito importante dos glicocorticoides. A eficácia desses agentes baseia-se em sua capacidade de reduzir a expressão de antígenos do tecido enxertado, retardar a revascularização e interferir na sensibilização dos linfócitos T citotóxicos e na geração de células formadoras de anticorpos.

Toxicidade

Os benefícios obtidos com o uso de glicocorticoides variam de modo considerável. Em todos os pacientes, o uso desses fármacos deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos efeitos disseminados exercidos em todas as partes do organismo. Os principais efeitos indesejáveis dos glicocorticoides resultam de suas ações hormonais, produzindo o quadro clínico da síndrome de Cushing iatrogênica (ver adiante).

Quando os glicocorticoides são usados por um curto período de tempo (< 2 semanas), não é comum observar a ocorrência de efeitos colaterais graves, mesmo com o uso de doses consideradas grandes. Entretanto, em certas ocasiões, observa-se a ocorrência de insônia, alterações do comportamento (principalmente hipomania) e úlceras pépticas agudas, mesmo depois de apenas alguns dias de tratamento. A pancreatite aguda constitui um efeito adverso agudo raro, porém grave, dos glicocorticoides em altas doses.

A. Efeitos metabólicos

Os pacientes aos quais são administradas doses diárias de 100 mg ou mais de hidrocortisona (ou a quantidade equivalente de esteroide sintético), por mais de duas semanas, sofrem, em sua maioria, uma série de alterações designadas como síndrome de Cushing iatrogênica. A taxa de desenvolvimento da síndrome é uma função da dose e da constituição genética do paciente. O contorno arredondado do rosto, a ocorrência de tumefação, o depósito de gordura e a pletora costumam ser observados (face de lua cheia). De modo semelhante, a gordura tende a ser redistribuída dos membros para o tronco, a nuca e a fossa supraclavicular. Ocorre maior crescimento de pelos finos na face, nas coxas e no tronco. Pode-se verificar o aparecimento de acne pontilhada induzida por esteroides, e observa-se a ocorrência de insônia e aumento do apetite. No tratamento de distúrbios perigosos ou incapacitantes, essas alterações podem não exigir a suspensão da terapia. Todavia, as alterações metabólicas subjacentes que as acompanham podem ser muito graves no momento de sua manifestação. A degradação contínua de proteínas e o desvio de aminoácidos para a produção de glicose aumentam as necessidades de insulina e, com o passar do tempo, resultam em ganho de peso, depósito de gordura visceral, miopatia e perda muscular, adelgaçamento da pele com estrias e equimoses, hiperglicemia e, por fim, osteoporose, diabetes e necrose asséptica do quadril. A cicatrização de feridas também está comprometida nessas circunstâncias. Quando presente, o diabetes é tratado com dieta e insulina. Com frequência, esses pacientes mostram-se resistentes à insulina, porém raramente desenvolvem cetoacidose. Em geral, as dietas dos pacientes tratados com corticosteroides devem ser hiperproteicas e enriquecidas com potássio.

B. Outras complicações

Outros efeitos colaterais graves dos glicocorticoides incluem úlceras pépticas e suas consequências. Os achados clínicos associados a determinados distúrbios, particularmente infecções bacterianas e micóticas, podem ser mascarados pelos corticosteroides, de modo que os pacientes devem ser monitorados com cuidado, a fim de evitar contratempos sérios quando se administram grandes doses. A miopatia grave é mais frequente em pacientes tratados com glicocorticoides de ação longa. A administração desses compostos tem sido associada a náuseas, tontura e perda de peso em alguns pacientes. O tratamento

booksmedicos.org

desses efeitos consiste em mudar os fármacos, reduzir a dose e aumentar o aporte de potássio e de proteína.

Podem ocorrer hipomania ou psicose aguda, em particular nos pacientes que recebem doses muito grandes de corticosteroides. A terapia em longo prazo com esteroides de ações intermediária e longa está associada à depressão e ao desenvolvimento de cataratas subcapsulares posteriores. Nesses pacientes, indica-se um acompanhamento psiquiátrico, bem como exames periódicos com lâmpada de fenda. É comum ocorrer elevação da pressão intraocular, e pode haver desenvolvimento de glaucoma. Além disso, ocorre hipertensão intracraniana benigna. Com doses de 45 mg/m^2/dia ou mais de hidrocortisona ou seu equivalente, ocorre atraso do crescimento em crianças. Os glicocorticoides de ações média, intermediária e longa exibem maior potência de supressão do crescimento do que o esteroide natural em doses equivalentes.

Quando administrados em doses superiores às quantidades fisiológicas, os esteroides como a cortisona e a hidrocortisona, que exercem efeitos mineralocorticoides além dos efeitos glicocorticoides, provocam certo grau de retenção de sódio e de líquido e perda de potássio. Em pacientes com funções cardiovascular e renal normais, esses efeitos levam ao desenvolvimento de alcalose hipoclorêmica hipopotassêmica e a uma elevação da pressão arterial. Em pacientes com hipoproteinemia, doença renal ou doença hepática, pode ocorrer também edema. Em pacientes com doença cardíaca, até mesmo pequenos graus de retenção de sódio podem resultar em insuficiência cardíaca. Esses efeitos podem ser minimizados com o uso de esteroides sintéticos que não provocam retenção de sal, com a restrição de sódio e com o uso criterioso de suplementos de potássio.

C. Supressão suprarrenal

Quando se administram corticosteroides por mais de duas semanas, pode ocorrer supressão suprarrenal. Se o tratamento se estender por várias semanas a meses, o paciente deve receber terapia suplementar apropriada em caso de estresse menor (aumento de duas vezes na dose, durante 24 a 48 horas) ou estresse intenso (aumento de até dez vezes na dose, durante 48 a 72 horas), como traumatismo acidental ou cirurgia de grande porte. Se houver a necessidade de reduzir a dose de corticosteroides, isso deve ser feito de modo lento e gradual. Se for necessário interromper a terapia, o processo de redução deve ser muito lento quando a dose alcança níveis de reposição. Podem ser necessários 2 a 12 meses para que o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal funcione adequadamente, e a normalização dos níveis de cortisol pode exigir outros 6 a 9 meses. A supressão induzida por glicocorticoides não representa um problema hipofisário, e o tratamento com ACTH não diminui o tempo necessário para que ocorra normalização da função.

Se a dose for reduzida com muita rapidez em pacientes em uso de glicocorticoides para o tratamento de determinada doença, os sintomas do distúrbio podem reaparecer ou sua intensidade pode aumentar. Entretanto, os pacientes sem distúrbios subjacentes (p. ex., pacientes cirurgicamente curados da doença de Cushing) também irão desenvolver sintomas com rápidas reduções dos níveis de corticosteroides. Esses sintomas consistem em anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, letargia, cefaleia, dor articular ou muscular e hipotensão postural. Embora muitos desses sintomas possam refletir uma verdadeira deficiência de glicocorticoides, eles também podem ocorrer na presença de níveis plasmáticos normais ou até mesmo elevados de cortisol, sugerindo uma dependência de glicocorticoides.

Contraindicações e precauções

A. Precauções especiais

Os pacientes que recebem glicocorticoides devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível desenvolvimento de hiperglicemia, glicosúria, retenção de sódio com edema ou hipertensão, hipopotassemia, úlcera péptica, osteoporose e infecções ocultas.

A dose deve ser mantida o mais baixo possível, e deve-se utilizar uma administração intermitente (p. ex., em dias alternados) quando for possível obter resultados terapêuticos satisfatórios com esse esquema. Mesmo os pacientes mantidos com doses consideradas baixas de corticosteroides podem necessitar de terapia suplementar em situações de estresse, como procedimentos cirúrgicos, doença intercorrente ou acidentes.

B. Contraindicações

Os glicocorticoides devem ser usados com muita cautela em pacientes com úlcera péptica, doença cardíaca ou hipertensão com insuficiência cardíaca, certas doenças infecciosas, como varicela e tuberculose, psicose, diabetes, osteoporose ou glaucoma.

Seleção do fármaco e esquemas de dosagem

As preparações de glicocorticoides diferem nos efeitos anti-inflamatórios e mineralocorticoides relativos, na duração de ação, no custo e nas formulações disponíveis (Tabela 39-1), e esses fatores devem ser levados em consideração na escolha do fármaco que irá ser utilizado.

A. ACTH *versus* esteroides adrenocorticais

Em pacientes com glândulas suprarrenais normais, o ACTH era usado para induzir a produção endógena de cortisol, a fim de obter efeitos semelhantes. Todavia, exceto nos casos em que se pretende obter um aumento dos androgênios, o uso do ACTH como agente terapêutico foi abandonado. As circunstâncias em que o ACTH foi considerado mais efetivo do que os glicocorticoides provavelmente foram decorrentes da administração de quantidades menores de corticosteroides do que as produzidas pelas doses de ACTH.

B. Dosagem

Ao determinar o esquema posológico a ser utilizado, o médico precisa considerar a gravidade da doença, a quantidade do fármaco necessária para obter o efeito desejado e a duração da terapia. Em algumas doenças, a quantidade necessária para manter o efeito terapêutico desejado é menor do que a dose necessária para produzir o efeito inicial. A menor dosagem possível capaz de produzir o efeito necessário deve ser determinada pela diminuição gradual da dose até a observação de um pequeno aumento nos sinais e sintomas.

Quando há necessidade de manter níveis plasmáticos continuamente elevados de corticosteroides para suprimir o ACTH, é imprescindível o uso de uma preparação parenteral de absorção lenta ou pequenas doses orais a intervalos frequentes. Observa-se a situação oposta em relação ao uso de corticosteroide no tratamento de distúrbios inflamatórios e alérgicos. A mesma quantidade total administrada em algumas doses pode ser mais efetiva quando fornecida em inúmeras doses menores ou em uma forma parenteral de absorção lenta.

Os distúrbios autoimunes graves que comprometem órgãos vitais precisam ser tratados de modo agressivo, e um tratamento insuficiente é tão perigoso quanto um tratamento intensivo. Para minimizar o depósito de imunocomplexos e o influxo de leucócitos e macrófagos, é necessário administrar inicialmente

booksmedicos.org

1 mg/kg/dia de prednisona em doses fracionadas. Essa dose é mantida até a obtenção de uma resposta das manifestações graves. A seguir, a dose pode ser gradualmente reduzida.

Quando há necessidade de grandes doses por períodos prolongados, pode-se recorrer à administração do composto em dias alternados após a obtenção de um controle. Nos casos em que se utiliza esse esquema, quantidades muito grandes (p. ex., 100 mg de prednisona) algumas vezes podem ser administradas com efeitos colaterais menos pronunciados, devido a um período de recuperação entre cada dose. A transição para um esquema em dias alternados pode ser efetuada após obtenção do controle do processo mórbido. A transição deve ser feita de modo gradual, com medidas de suporte adicionais entre as doses.

Ao escolher um fármaco para uso em grandes doses, é aconselhável administrar um esteroide sintético de ação média ou intermediária, com pouco efeito mineralocorticoide. Se possível, o fármaco deve ser administrado em dose única pela manhã.

C. Formas posológicas especiais

A terapia local, como preparações tópicas para doenças cutâneas, formas oftálmicas para doenças oculares, injeções intra-articulares para doenças articulares, esteroides inalados para asma e enemas de hidrocortisona para tratamento da colite ulcerativa, constitui uma maneira de fornecer grandes quantidades de esteroides ao tecido acometido, com redução dos efeitos sistêmicos.

Foi constatado que o dipropionato de beclometasona e vários outros glicocorticoides – principalmente budesonida, flunisolida e furoato de mometasona, administrados na forma de aerossóis – são extremamente úteis no tratamento da asma (ver Capítulo 20).

O dipropionato de beclometasona, a triancinolona acetonida, a budesonida, a flunisolida e outros fármacos estão disponíveis na forma de aerossóis nasais para o tratamento tópico da rinite alérgica. Esses fármacos são efetivos em doses (uma ou duas aplicações de aerossol, 1, 2 ou 3 vezes ao dia) que, na maioria dos pacientes, resultam em níveis plasmáticos demasiado baixos para influenciar a função suprarrenal ou exercer qualquer outro efeito sistêmico.

Os corticosteroides incorporados em pomadas, cremes, loções e aerossóis são extensamente usados em dermatologia. Essas preparações são discutidas de modo mais detalhado no Capítulo 61.

Recentemente, novos comprimidos de hidrocortisona de liberação programada foram desenvolvidos para o tratamento de reposição de pacientes addisonianos e com hiperplasia suprarrenal congênita. Esses comprimidos produzem níveis plasmáticos de cortisol que se assemelham àqueles secretados normalmente de modo circadiano.

MINERALOCORTICOIDES (ALDOSTERONA, DESOXICORTICOSTERONA, FLUDROCORTISONA)

Nos seres humanos, a aldosterona é o mineralocorticoide mais importante. Todavia, pequenas quantidades de desoxicorticosterona (DOC) também são formadas e liberadas. Embora as quantidades normalmente sejam insignificantes, a DOC teve importância terapêutica no passado. Suas ações, seus efeitos e seu metabolismo assemelham-se qualitativamente aos descritos mais adiante para a aldosterona. A fludrocortisona, um corticosteroide sintético, é o hormônio de retenção de sal mais comumente prescrito.

Aldosterona

A aldosterona é sintetizada principalmente na zona glomerular do córtex suprarrenal. Sua estrutura e síntese estão ilustradas na Figura 39-1. A taxa de secreção da aldosterona está sujeita a várias influências. O ACTH produz uma estimulação moderada de sua liberação, porém esse efeito não persiste por mais de alguns dias no indivíduo normal. Embora a aldosterona seja apenas um terço tão efetiva quanto o cortisol na supressão do ACTH, as quantidades de aldosterona produzidas pelo córtex da suprarrenal e suas concentrações plasmáticas são insuficientes para exercer qualquer controle de retroalimentação significativo da secreção de ACTH.

Na ausência de ACTH, a secreção de aldosterona diminui para cerca da metade da taxa normal, indicando que outros fatores, como a angiotensina, são capazes de manter e talvez regular sua secreção (ver Capítulo 17). Além disso, é possível demonstrar a existência de variações independentes entre a secreção de cortisol e a de aldosterona por lesões efetuadas no sistema nervoso, como a descerebração, que reduz a secreção de cortisol, ao mesmo tempo em que aumenta a de aldosterona.

A. Efeitos fisiológicos e farmacológicos

A aldosterona e outros esteroides com propriedades mineralocorticoides promovem a reabsorção de sódio da parte distal do túbulo contorcido distal e dos túbulos coletores corticais, frouxamente acoplados à excreção de íons potássio e hidrogênio. Em geral, verifica-se também um aumento da reabsorção de sódio nas glândulas sudoríparas e salivares, bem como na mucosa gastrintestinal e nas membranas celulares. Os níveis excessivos de aldosterona produzidos por tumores ou em decorrência de superdosagem com outros mineralocorticoides sintéticos resultam em hipopotassemia, alcalose metabólica, aumento do volume plasmático e hipertensão.

Os mineralocorticoides atuam por meio de sua ligação ao receptor de mineralocorticoides no citoplasma das células-alvo, particularmente as células principais dos túbulos contorcidos distais e túbulos coletores do rim. O complexo fármaco-receptor ativa uma série de eventos semelhantes aos descritos anteriormente para os glicocorticoides e ilustrados na Figura 39-4. É interessante assinalar que esse receptor tem a mesma afinidade pelo cortisol, que está presente em concentrações muito mais altas no líquido extracelular. A especificidade pelos mineralocorticoides no rim parece decorrer, pelo menos em parte, da presença da enzima 11β-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2, que converte o cortisol em cortisona. Esta última apresenta baixa afinidade pelo receptor e é inativa como mineralocorticoide ou glicocorticoide no rim. O principal efeito do receptor de aldosterona consiste em aumento da expressão da Na^+/K^+-ATPase e do canal epitelial de sódio (CENa).

B. Metabolismo

Nos indivíduos normais com ingestão moderada de sal na dieta, a aldosterona é secretada em uma taxa de 100 a 200 mcg/dia. Os níveis plasmáticos no homem (em repouso e decúbito dorsal) são de cerca de 0,007 mcg/dL. A meia-vida da aldosterona injetada em quantidades muito pequenas é de 15 a 20 minutos, e o hormônio não parece ligar-se firmemente às proteínas séricas.

O metabolismo da aldosterona assemelha-se ao do cortisol, e aparecem cerca de 50 mcg/24 h na urina, na forma de tetra-hidroaldosterona conjugada. Cerca de 5 a 15 mcg/24 h são excretados na forma livre ou como 3-oxo glicuronídeo.

booksmedicos.org

Desoxicorticosterona (DOC)

A DOC, que também serve como precursor da aldosterona (Figura 39-1), normalmente é secretada em quantidades de cerca de 200 mcg/dia. Quando injetada na circulação humana, apresenta uma meia-vida de cerca de 70 minutos. As estimativas preliminares de sua concentração no plasma são de aproximadamente 0,03 mcg/dL. O controle de sua secreção difere daquele da aldosterona, visto que a secreção de DOC encontra-se principalmente sob o controle do ACTH. Embora a resposta ao ACTH seja intensificada pela restrição dietética de sódio, devido a adaptações, uma dieta com baixo teor de sal não aumenta a secreção de DOC. Essa secreção pode aumentar acentuadamente em certas condições anormais, como carcinoma adrenocortical e hiperplasia suprarrenal congênita com atividade reduzida de P450c11 ou P450c17.

Fludrocortisona

A fludrocortisona, um potente esteroide com atividade tanto glicocorticoide como mineralocorticoide, é o mineralocorticoide mais amplamente usado. Doses orais de 0,1 mg, 2 a 7 vezes por semana, exercem poderosa atividade de retenção de sal e são usadas no tratamento da insuficiência adrenocortical associada à deficiência de mineralocorticoides. Essas doses são muito pequenas para exercer quaisquer efeitos anti-inflamatórios ou anticrescimento importantes.

ANDROGÊNIOS SUPRARRENAIS

O córtex da suprarrenal secreta grandes quantidades de DHEA e quantidades menores de androstenediona e testosterona. Embora se acredite que esses androgênios possam contribuir para o processo normal de maturação, eles não estimulam nem sustentam as principais alterações puberais dependentes de androgênios nos seres humanos. Estudos recentes sugerem que a DHEA e seu sulfato podem exercer outras ações fisiológicas importantes. Se isso for correto, esses resultados provavelmente decorrem da conversão periférica da DHEA em androgênios mais potentes ou em estrogênios e de uma interação com receptores de androgênios e de estrogênios, respectivamente. Outros efeitos podem ser exercidos por uma interação com os receptores de $GABA_A$ e glutamato no cérebro ou com um receptor nuclear em vários locais centrais e periféricos. O uso terapêutico da DHEA tem sido explorado em seres humanos, porém a substância já foi adotada com entusiasmo pouco crítico por membros da cultura de drogas nos esportes e cultura de suplementos vitamínicos e alimentares.

Foram relatados os resultados de um estudo clínico da DHEA controlado com placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, bem como aqueles de um estudo de reposição de DHEA em mulheres com insuficiência suprarrenal. Em ambos os estudos, foi constatado um pequeno efeito benéfico, com melhora significativa da doença no primeiro estudo e uma sensação claramente maior de bem-estar no segundo. As ações androgênicas ou estrogênicas da DHEA poderiam explicar os efeitos do composto em ambas as situações. Por outro lado, não há evidência que sustentem o uso de DHEA para aumentar a força muscular e melhorar a memória.

ANTAGONISTAS DOS AGENTES ADRENOCORTICAIS

INIBIDORES DA SÍNTESE E ANTAGONISTAS DOS GLICOCORTICOIDES

Os inibidores da síntese de esteroides atuam em várias etapas diferentes, e um antagonista dos glicocorticoides atua no nível do receptor.

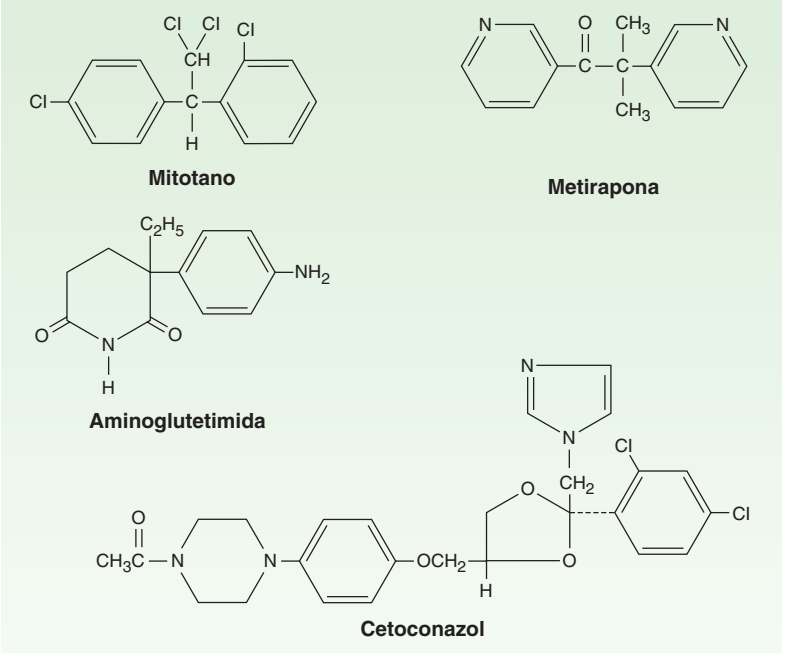


FIGURA 39-5 Alguns bloqueadores adrenocorticais. Em virtude de sua toxicidade, vários desses compostos não estão mais disponíveis nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

Aminoglutetimida

A aminoglutetimida (Figura 39-5) bloqueia a conversão do colesterol em pregnenolona (ver Figura 39-1) e provoca uma redução na síntese de todo os esteroides hormonalmente ativos. Tem sido utilizada em associação com dexametasona ou hidrocortisona para reduzir ou eliminar a produção de estrogênios em pacientes com carcinoma de mama. O fármaco foi bem tolerado em uma dose de 1 g/dia; entretanto, com doses mais altas, a letargia e a erupção cutânea foram efeitos comuns. Hoje, o uso da aminoglutetimida em pacientes com câncer de mama foi suplantado pelo tamoxifeno ou por outra classe de fármacos, os inibidores da aromatase (ver Capítulos 40 e 54). A aminoglutetimida pode ser utilizada com metirapona ou cetoconazol para reduzir a secreção de esteroides em pacientes com síndrome de Cushing causada por câncer adrenocortical que não responde ao mitotano.

A aminoglutetimida aparentemente também aumenta a depuração de alguns esteroides. Foi demonstrado que o fármaco intensifica o metabolismo da dexametasona, reduzindo sua meia-vida de 4 a 5 horas para 2 horas.

Cetoconazol

O cetoconazol, um derivado imidazólico e antifúngico (ver Capítulo 48), é um inibidor potente e não seletivo da síntese de esteroides suprarrenais e gonadais. Esse composto inibe a clivagem da cadeia lateral do colesterol, as enzimas P450c17, C17,20-liase, 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase e P450c11, que são necessárias para a síntese de hormônios esteroides. A sensibilidade das enzimas P450 ao cetoconazol em tecidos de mamíferos é bem menor do que a necessária para o tratamento de infecções fúngicas, de modo que seus efeitos inibitórios na biossíntese de esteroides são observados apenas em altas doses.

O cetoconazol tem sido utilizado no tratamento de pacientes com síndrome de Cushing de várias etiologias. A administração de doses de 200 a 1.200 mg/dia tem produzido uma redução dos níveis hormonais e melhora clínica em alguns pacientes. Esse fármaco produz certo grau de hepatotoxicidade e deve ser iniciado em uma dose de 200 mg/dia, que é lentamente aumentada em 200 mg/dia, a cada 2 a 3 dias, até uma dose diária total de 1.000 mg.

Etomidato

O etomidato [R-1-(1-etilfenil)imidazol-5-etil éster] é um fármaco singular usado para indução de anestesia geral e sedação. Em doses sub-hipnóticas de 0,1 mg/kg/h, esse fármaco inibe a esteroidogênese suprarrenal em nível da 11β-hidroxilase e tem sido usado como única medicação parenteral disponível no tratamento da síndrome de Cushing grave.

Metirapona

A metirapona (Figura 39-5) é um inibidor relativamente seletivo da 11-hidroxilação de esteroides, que interfere na síntese de cortisol e de corticosterona. Na presença de hipófise normal, observa-se um aumento compensatório na liberação hipofisária de ACTH e secreção suprarrenal de 11-desoxicortisol. Essa resposta fornece uma medida da capacidade da adeno-hipófise de produzir ACTH e foi adaptada para uso clínico como exame complementar. Embora a toxicidade da metirapona seja bem menor que a do mitotano (ver adiante), o fármaco pode provocar tontura e distúrbios gastrintestinais transitórios. Esse agente não tem sido amplamente usado no tratamento da síndrome de Cushing. Entretanto, quando administrada em doses de 0,25 g, duas vezes ao dia, a 1 g, quatro vezes ao dia, a metirapona pode reduzir a produção de cortisol para níveis normais em alguns pacientes com síndrome de Cushing endógena. Por conseguinte, a metirapona pode ser útil no tratamento de manifestações graves de excesso de cortisol, enquanto a causa do distúrbio está sendo determinada, ou em combinação com radioterapia ou tratamento cirúrgico. A metirapona é a única medicação inibidora das glândulas suprarrenais que pode ser administrada a mulheres grávidas com síndrome de Cushing. Os principais efeitos colaterais observados consistem em retenção de sal e de água e hirsutismo, em consequência do desvio do precursor 11-desoxicortisol para a síntese de DOC e androgênios.

A metirapona é comumente utilizada em provas de função suprarrenal. Os níveis sanguíneos de 11-desoxicortisol e a excreção urinária de 17-hidroxicorticoides são determinados antes e depois da administração do composto. Em condições normais, verifica-se um aumento de duas vezes ou mais na excreção urinária de 17-hidroxicorticoides. Com frequência, administra-se uma dose de 300 a 500 mg a cada quatro horas, em um total de seis doses, e efetuam-se coletas de urina no dia anterior e no dia seguinte ao tratamento. Em pacientes com síndrome de Cushing, a obtenção de uma resposta normal à metirapona indica que o excesso de cortisol não é devido à presença de carcinoma ou adenoma suprarrenal secretor de cortisol, visto que a secreção por esses tumores provoca supressão do ACTH e atrofia do córtex da suprarrenal normal.

A função hipofisária também pode ser avaliada pela administração de metirapona, em uma dose oral de 2 a 3 g à meia-noite, com determinação dos níveis de ACTH ou de 11-desoxicortisol em amostras de sangue coletadas às 8 horas da manhã, ou comparando-se a excreção urinária de 17-hidroxicorticosteroides no período de 24 horas antes e depois da administração do fármaco. Em pacientes com lesões suspeitas ou comprovadas da hipófise, esse procedimento é uma maneira de avaliar a capacidade da glândula de produzir ACTH. A metirapona foi retirada do mercado nos Estados Unidos, porém está disponível mediante solicitação em caso de necessidade.

Trilostano

O trilostano é um inibidor da 3β-17-hidroxiesteroide-desidrogenase que interfere na síntese dos hormônios suprarrenais e gonadais, sendo comparável à aminoglutetimida. Os efeitos colaterais do trilostano são predominantemente gastrintestinais; ocorrem efeitos colaterais em cerca de 50% dos pacientes em uso de trilostano e aminoglutetimida. Não há resistência cruzada nem superposição dos efeitos adversos desses compostos. O trilostano não está disponível nos Estados Unidos.

Abiraterona

A abiraterona é o mais recente inibidor da síntese de esteroides a ser aprovado. A abiraterona bloqueia a 17α-hidroxilase (P450c17) e a 17,20-liase (Figura 39-1) e, previsivelmente, reduz a síntese de cortisol nas glândulas suprarrenais e de esteroides gonadais nas gônadas. Ocorre um aumento compensatório na síntese de ACTH e de aldosterona, porém isso pode ser evitado pela administração concomitante de dexametasona. A abiraterona é um profármaco esteroide ativo por via oral, que está aprovado para o tratamento de câncer de próstata refratário.

Mifepristona (RU-486)

A pesquisa de um antagonista dos receptores de glicocorticoides finalmente teve sucesso no início da década de 1980, com

booksmedicos.org

o desenvolvimento do 19-noresteroide 11β-aminofenil-substituído, denominado RU-486, posteriormente mifepristona. Diferentemente dos inibidores enzimáticos já discutidos, a mifepristona é um antagonista farmacológico do receptor de esteroides. Esse composto apresenta forte atividade antiprogestina e, no início, foi sugerido como agente contraceptivo-contragestivo. A mifepristona, quando administrada em altas doses, exerce atividade antiglicocorticoide ao bloquear o receptor de glicocorticoides, em virtude de sua ligação a esses receptores com alta afinidade, causando (1) certa estabilização do complexo hsp-receptor de glicocorticoides e inibição da dissociação do receptor ligado a RU-486 das proteínas chaperonas hsp; e (2) alteração da interação do receptor de glicocorticoides com correguladores, favorecendo a formação de um complexo transcricionalmente inativo no núcleo da célula. O resultado consiste em inibição da ativação do receptor de glicocorticoides.

A meia-vida da mifepristona é, em média, de 20 horas. Essa meia-vida é mais longa que a de muitos agonistas glicocorticoides tanto naturais como sintéticos (a dexametasona tem meia-vida de 4 a 5 horas). Ocorre excreção de menos de 1% da dose diária na urina, sugerindo um papel mínimo dos rins na depuração desse composto. A meia-vida plasmática longa da mifepristona resulta de sua ligação extensa e forte às proteínas plasmáticas. Menos de 5% do composto encontra-se na forma livre quando o plasma é analisado por diálise de equilíbrio. A mifepristona pode ligar-se à albumina e à glicoproteína ácida α_1, mas não exibe qualquer afinidade pela globulina de ligação dos corticosteroides.

Nos humanos, a mifepristona provoca resistência generalizada aos glicocorticoides. Quando administrada por via oral a vários pacientes com síndrome de Cushing causada por produção ectópica de ACTH ou por carcinoma suprarrenal, a mifepristona foi capaz de reverter o fenótipo cushingoide, eliminar a intolerância aos carboidratos, normalizar a pressão arterial, corrigir a supressão dos hormônios tireoidianos e gonadais e melhorar as sequelas psicológicas do hipercortisolismo nesses pacientes. No momento, esse uso da mifepristona só pode ser recomendado para pacientes inoperáveis com secreção ectópica de ACTH ou com carcinoma suprarrenal que não conseguiram responder a outras manipulações terapêuticas. A farmacologia e o uso em mulheres como antagonista da progesterona são discutidos no Capítulo 40.

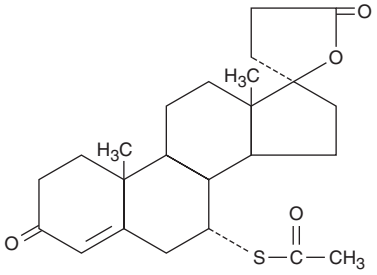
Mitotano

O mitotano (Figura 39-5), um fármaco relacionado com a classe de inseticidas do DDT, tem ação citotóxica não seletiva sobre o córtex suprarrenal de cães e, em menor grau, dos seres humanos. Esse fármaco é administrado por via oral, em doses fracionadas de até 12 g ao dia. Em cerca de um terço dos pacientes com carcinoma suprarrenal, verifica-se uma redução da massa tumoral. Em 80% dos pacientes, os efeitos tóxicos do mitotano são graves o suficiente para exigir uma redução da dose. Esses efeitos incluem diarreia, náuseas, vômitos, depressão, sonolência e exantemas. O fármaco foi retirado do mercado nos Estados Unidos, porém está disponível para uso mediante solicitação em caso de necessidade.

ANTAGONISTAS DOS MINERALOCORTICOIDES

Além dos agentes que interferem na síntese de aldosterona (ver anteriormente), existem esteroides que competem com a aldosterona pelos receptores, diminuindo seu efeito perifericamente. A progesterona é levemente ativa nesse aspecto.

A **espironolactona** é uma 7α-acetiltioespironolactona. Seu início de ação é lento, e os efeitos persistem por 2 a 3 dias após a suspensão do fármaco. A espironolactona é utilizada no tratamento do aldosteronismo primário em doses de 50 a 100 mg/dia. Esse agente reverte muitas das manifestações do aldosteronismo. Tem sido útil no estabelecimento do diagnóstico em pacientes, bem como na melhora dos sinais e sintomas quando a remoção cirúrgica de um adenoma é adiada. Quando a espironolactona é usada para fins diagnósticos na detecção de aldosteronismo em pacientes hipopotassêmicos com hipertensão, a administração de doses de 400 a 500 mg/dia, durante 4 a 8 dias – com ingestão adequada de sódio e de potássio – restaura os níveis normais de potássio. A espironolactona também se mostra útil na preparação desses pacientes para cirurgia. Para essa finalidade, são administradas doses de 300 a 400 mg/dia durante duas semanas; essas doses podem reduzir a incidência de arritmias cardíacas.



Espironolactona

A espironolactona também atua como antagonista dos androgênios e, por essa ação, algumas vezes é usada no tratamento do hirsutismo em mulheres. Em pacientes com hirsutismo idiopático ou com hirsutismo secundário a um excesso de androgênio, a administração de doses de 50 a 200 mg/dia produz uma redução na densidade, no diâmetro e na velocidade de crescimento dos pelos faciais. Em geral, o efeito pode ser observado em dois meses e torna-se máximo em cerca de seis meses.

A espironolactona como diurético é discutida no Capítulo 15. O fármaco produz benefícios na insuficiência cardíaca que são maiores do que os previstos por seus efeitos diuréticos apenas (ver Capítulo 13). Os efeitos colaterais relatados incluem hiperpotassemia, arritmia cardíaca, anormalidades menstruais, ginecomastia, sedação, cefaleia, distúrbios gastrintestinais e exantemas.

A **eplerenona**, outro antagonista da aldosterona, foi aprovada para o tratamento da hipertensão (ver Capítulos 11 e 15). À semelhança da espironolactona, foi também constatado que a eplerenona reduz a taxa de mortalidade na insuficiência cardíaca. Esse antagonista do receptor de aldosterona é ligeiramente mais seletivo do que a espironolactona, e não foi relatado qualquer efeito do fármaco sobre os receptores de androgênios. A dose-padrão na hipertensão é de 50 a 100 mg/dia. A toxicidade mais comum consiste em hiperpotassemia, que costuma ser leve.

A **drospirenona**, uma progestina incluída em um anticoncepcional oral (ver Capítulo 40), também antagoniza os efeitos da aldosterona.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
GLICOCORTICOIDES PARA USO ORAL E PARENTERAL
Acetato de hidrocortisona
Acetato de metilprednisolona
Acetato de prednisolona
Betametasona
Budesonida
Cortisona
Dexametasona
Fosfato sódico de betametasona
Fosfato sódico de dexametasona
Fosfato sódico de hidrocortisona
Fosfato sódico de prednisolona
Hidrocortisona (cortisol)
Metilprednisolona
Prednisolona
Prednisona
Succinato sódico de hidrocortisona
Succinato sódico de metilprednisolona
Triancinolona acetonida
Triancinolona hexacetonida
TRIANCINOLONA HEXACETONIDA
Acetato de fludrocortisona
INIBIDORES DOS ESTEROIDES SUPRARRENAIS
Cetoconazol
Etomidato
Mifepristona
Mitotano

*Glicocorticoides para uso na forma de aerossol: ver Capítulo 20. Glicocorticoides para uso dermatológico: ver Capítulo 61. Glicocorticoides para uso gastrintestinal: ver Capítulo 62.

REFERÊNCIAS

Alesci S et al: Glucocorticoid-induced osteoporosis: From basic mechanisms to clinical aspects. Neuroimmunomodulation 2005;12:1.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP: Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. Endocr Rev 1996;17:245.

Charmandari E et al: Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. PLoS ONE 2011;6:e25612.

Charmandari E, Kino T: Chrousos syndrome: A seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. Eur J Clin Invest 2010;40:932.

Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP: Neuroendocrinology of stress. Ann Rev Physiol 2005;67:259.

Chrousos GP: Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol 2009;5:374.

Chrousos GP, Kino T: Glucocorticoid signaling in the cell: Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. In: Glucocorticoids and mood: Clinical manifestations, risk factors, and molecular mechanisms. Proc NY Acad Sci 2009;1179:153.

Elenkov IJ, Chrousos GP: Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends Endocrinol Metab 1999;10:359.

Elenkov IJ et al: Cytokine dysregulation, inflammation, and wellbeing. Neuroimmunomodulation 2005;12:255.

Franchimont D et al: Glucocorticoids and inflammation revisited: The state of the art. Neuroimmunomodulation 2002–03;10:247.

Graber AL et al: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1965;25:11.

Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP: Endocrine withdrawal syndromes. Endocr Rev 2003;24:523.

Kalantaridou S, Chrousos GP: Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481.

Kino T, Charmandari E, Chrousos G (editors): Glucocorticoid action: Basic and clinical implications. Ann NY Acad Sci 2004;1024 (entire volume).

Kino T et al: The GTP-binding (G) protein β interacts with the activated glucocorticoid receptor and suppresses its transcriptional activity in the nucleus. J Cell Biol 2005;20:885.

Koch CA, Chrousos GP (editors): Endocrine hypertension: Underlying mechanisms and therapy. In: *Contemporary Endocrinology*, vol XIII. Springer, 2013.

Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5367.

Mao J, Regelson W, Kalimi M: Molecular mechanism of RU 486 action: A review. Mol Cellular Biochem 1992;109:1.

Marik PE et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical illness: Recommendations of an international task force. Crit Care Med 2008;36:1937.

Meduri GU et al: Steroid treatment in ARDS: A critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. Intens Care Med 2008;34:61.

Meduri GU et al: Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. Chest 2009;136:1631.

Merke DP et al: Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320.

Nader N, Chrousos GP, Kino T: Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends Endocrinol Metab 2010;21:277.

Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP: Assessment of metabolic profile in a clinical setting. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9:589.

Preda VA et al: Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: A review. Eur J Endocrinol 2012;167:137.

Tsigos C, Chrousos GP: Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. Annu Rev Med 1996; 47:443.

Whitaker MJ et al: An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80:554.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve receber uma reposição de hidrocortisona oral, 10 mg/m^2/dia, e fludrocortisona, 75 mcg/dia. Ele deve usar uma pulseira com informações médicas e receber instruções para cobertura de situações de estresse menor e maior com glicocorticoides, 2 e 10 vezes a dose de reposição de hidrocortisona, durante 24 e 48 horas, respectivamente.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

40 Hormônios e inibidores gonadais

George P. Chrousos, MD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 25 anos com menarca aos 13 anos e períodos menstruais regulares até um ano atrás queixa-se de ondas de calor, ressecamento da pele e da vagina, fraqueza, sono insuficiente e períodos menstruais escassos e infrequentes de um ano de duração. Ela marca uma consulta com o ginecologista, que solicita a determinação dos níveis plasmáticos de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante, e ambos demonstram elevação moderada. O diagnóstico estabelecido é de insuficiência ovariana prematura, e a recomendação é a terapia de reposição com estrogênio e progesterona. A absorciometria de dupla energia (DEXA) revela um escore t de densidade óssea de < 2,5 DP, isto é, osteoporose franca. Como se deve proceder à reposição dos hormônios ovarianos deficientes? Que outras medidas ela deve tomar contra a osteoporose enquanto está sendo tratada?

■ OVÁRIO (ESTROGÊNIOS, PROGESTINAS, OUTROS HORMÔNIOS OVARIANOS, CONTRACEPTIVOS ORAIS, INIBIDORES E ANTAGONISTAS E AGENTES INDUTORES DA OVULAÇÃO)

O ovário desempenha funções gametogênicas importantes, que estão integradas com a sua atividade hormonal. Na mulher, a gônada permanece relativamente em repouso durante a infância, o período de rápido crescimento e de maturação. Na puberdade, o ovário inicia um período de função cíclica de 30 a 40 anos de duração, denominado **ciclo menstrual**, em virtude dos episódios regulares de sangramento que constituem a sua manifestação mais óbvia. Posteriormente, o ovário deixa de responder às gonadotrofinas secretadas pela adeno-hipófise, e a cessação do sangramento cíclico que ocorre é denominada **menopausa**.

Acredita-se que o mecanismo responsável pelo início da função ovariana por ocasião da puberdade seja de origem neural, visto que a gônada imatura pode ser estimulada pelas gonadotrofinas já presentes na hipófise, e que esta é sensível ao hormônio hipotalâmico exógeno de liberação das gonadotrofinas. A maturação dos centros no cérebro pode remover um efeito inibitório relacionado com a infância sobre os neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, conferindo-lhes a capacidade de produzir o **hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH)** em pulsos com amplitude apropriada, o que estimula a liberação do **hormônio folículo-estimulante (FSH)** e do **hormônio luteinizante (LH)** (ver Capítulo 37). A princípio, ocorre liberação de pequenas quantidades desses dois hormônios durante a noite, e quantidades limitadas de estrogênio ovariano secretadas em resposta induzem o desenvolvimento das mamas. Subsequentemente, o FSH e o LH são secretados durante o dia e a noite, ocasionando secreção de maiores quantidades de estrogênio e resultando em aumento adicional das mamas, alterações na distribuição da gordura e estirão do crescimento, que culmina com o fechamento das epífises dos ossos longos. A mudança da função ovariana que ocorre na puberdade é denominada **gonadarca**.

Aproximadamente um ano depois da gonadarca, ocorre produção de estrogênio em quantidade suficiente para induzir alterações endoteliais e sangramento periódico (**menarca**). Depois dos primeiros ciclos irregulares, que podem ser anovulatórios, verifica-se o estabelecimento da função cíclica normal.

No início de cada ciclo, um número variável de folículos (folículos vesiculares), contendo, cada um deles, um óvulo, começa a aumentar de tamanho em resposta ao FSH. Depois de 5 ou 6 dias, um folículo denominado dominante começa a desenvolver-se com mais rapidez. As células da teca externa e da granulosa interna desse folículo multiplicam-se e, sob a influência do LH, sintetizam e liberam estrogênios em taxa crescente. Os estrogênios parecem inibir a liberação de FSH e podem levar à regressão dos folículos menores e menos maduros. O folículo ovariano dominante e maduro consiste em um óvulo circundado por um antro repleto de líquido, revestido

booksmedicos.org

SIGLAS

CBG	Globulina de ligação dos corticosteroides (transcortina) (*corticosteroid-binding globulin*)
DHEA	Desidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone*)
DHEAS	Sulfato de desidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone sulfate*)
ERE	Elemento de resposta dos estrogênios
FSH	Hormônio folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*)
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone*)
HDL	Lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)
LH	Hormônio luteinizante (*luteinizing hormone*)
PRE	Elemento de resposta à progesterona (*progesterone response element*)
SERM	Modulador seletivo do receptor de estrogênio (*selective estrogen receptor modulator*)
SHBG	Globulina de ligação dos hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin*)
TRH	Terapia de reposição hormonal (também denominada TH)
TBG	Globulina de ligação da tiroxina (*thyroxine-binding globulin*)

por células da granulosa e da teca. A secreção de estrogênio alcança o pico imediatamente antes da metade do ciclo, e as células da granulosa começam a secretar progesterona. Essas alterações estimulam o breve surto de liberação de LH e de FSH que precede e causa a ovulação. Quando o folículo sofre ruptura, o óvulo é liberado na cavidade abdominal, próximo ao óstio da tuba uterina.

Após a ocorrência dos eventos anteriormente descritos, a cavidade do folículo roto é preenchida com sangue (corpo hemorrágico), e as células da teca e da granulosa luteinizadas proliferam e substituem o sangue, formando o corpo lúteo. As células dessa estrutura produzem estrogênios e progesterona durante a parte restante do ciclo ou por mais tempo caso ocorra gravidez.

Se não ocorrer gravidez, o corpo lúteo começa a degenerar, e a produção de hormônio cessa, transformando-se finalmente em corpo *albicans*. O endométrio, que proliferou durante a fase folicular e desenvolveu a sua função glandular durante a fase lútea é eliminado no processo de menstruação. Esses eventos estão resumidos na Figura 40-1.

O ovário, em geral, interrompe a sua função gametogênica e endócrina com o passar do tempo. Essa alteração é acompanhada de cessação do sangramento uterino (menopausa), que ocorre em uma idade média de 52 anos nos Estados Unidos. Apesar de a secreção de estrogênio pelo ovário cessar, verifica-se a persistência de níveis significativos desse hormônio em muitas mulheres, devido à conversão dos esteroides suprarrenais e ovarianos, como a androstenediona, em estrona e estradiol no tecido adiposo e, possivelmente, em outros tecidos não endócrinos.

Distúrbios da função ovariana

Os distúrbios da função cíclica são comuns, mesmo durante os anos de maior potencial de reprodução. Uma minoria desses distúrbios decorre de processos inflamatórios ou neoplásicos, que influenciam as funções do útero, dos ovários ou da hipófise.

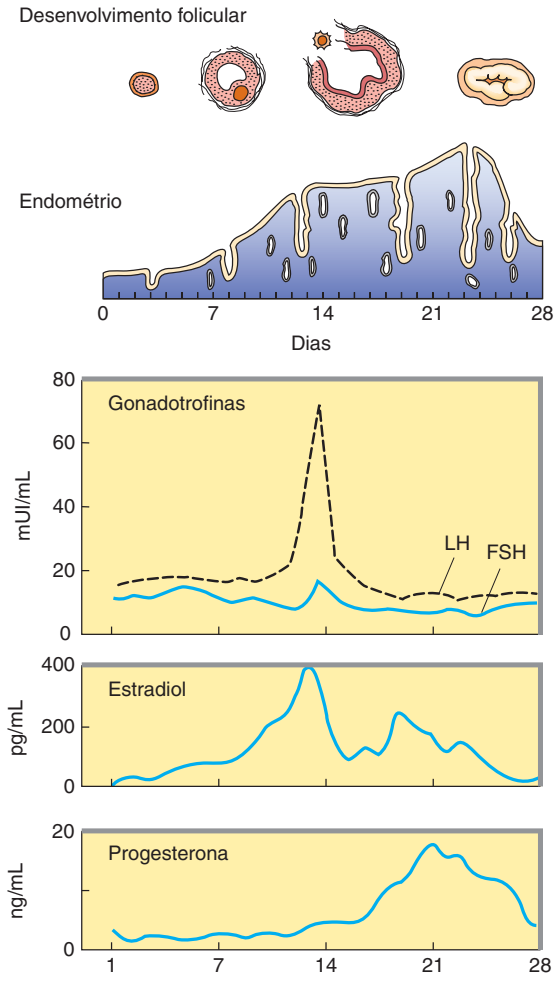


FIGURA 40-1 O ciclo menstrual, mostrando os níveis plasmáticos de hormônios hipofisários e ovarianos, bem como as alterações histológicas.

Muitos dos distúrbios menores que resultam em períodos de amenorreia ou em ciclos anovulatórios são autolimitados. Com frequência, estão associados a estresse emocional ou físico e refletem alterações temporárias nos centros cerebrais de estresse que controlam a secreção de GnRH. Os ciclos anovulatórios também estão associados a transtornos da alimentação (bulimia, anorexia nervosa) e a exercícios físicos intensos, como corrida de longa distância e natação. Entre as causas orgânicas mais comuns dos distúrbios ovulatórios persistentes, destacam-se os prolactinomas hipofisários e as síndromes e tumores caracterizados pela produção ovariana ou suprarrenal excessiva de androgênios. A função ovariana normal pode ser modificada por androgênios produzidos pelo córtex da suprarrenal ou por tumores que se originam nesse local. O ovário também dá origem a neoplasias produtoras de androgênios, como os arrenoblastomas, bem como a tumores de células da granulosa produtores de estrogênio.

ESTROGÊNIOS

A atividade estrogênica é compartilhada por um grande número de substâncias químicas. Além da variedade de estrogênios

booksmedicos.org

esteroides derivados de fontes animais, foram sintetizados vários estrogênios não esteroides. Muitos fenóis são estrogênicos, e foi identificada uma atividade estrogênica em diversas formas de vida, como aquelas encontradas nos sedimentos dos oceanos. São encontrados compostos estrogênio-miméticos (flavonoides) em muitas plantas, como no palmito, na soja e em outros alimentos. Os estudos realizados mostraram que uma dieta rica nesses produtos vegetais pode produzir efeitos estrogênicos discretos. Além disso, alguns compostos usados na fabricação de plásticos (bifenois, alquilfenois, ftalato fenois) demonstraram ser estrogênicos. Foi sugerido que esses agentes estão associados a um aumento da incidência de câncer de mama tanto em mulheres como em homens nos países industrializados.

Estrogênios naturais

Os principais estrogênios produzidos pela mulher são o **estradiol** (estradiol-17β, E_2), a **estrona** (E_1) e o **estriol** (E_3) (Figura 40-2). O estradiol constitui o principal produto secretor do ovário. Embora uma certa quantidade de estrona seja produzida pelo ovário, a maior parte da estrona e do estradiol é sintetizada no fígado, a partir do estradiol, ou nos tecidos periféricos, a partir da androstenediona e outros androgênios (ver Figura 39-1). Conforme assinalado anteriormente, durante a primeira parte do ciclo menstrual, ocorre produção de estrogênios no folículo ovariano pelas células da teca e da granulosa. Após a ovulação, os estrogênios, bem como a progesterona, são sintetizados pelas células da granulosa e da teca luteinizadas do corpo lúteo, e as vias de biossíntese são um pouco diferentes.

Durante a gravidez, ocorre síntese de grande quantidade de estrogênio pela unidade fetoplacentária, que consiste na zona suprarrenal do feto, a qual secreta o precursor androgênico, e na placenta, que o aromatiza em estrogênio. O estriol sintetizado pela unidade fetoplacentária é liberado na circulação materna e excretado na urina. Ensaios repetidos de excreção urinária materna de estriol têm sido utilizados na avaliação do bem-estar do feto.

Uma das fontes naturais mais abundantes de substâncias estrogênicas é o garanhão (cavalo reprodutor), que libera maiores quantidades desses hormônios do que a égua prenha ou a mulher grávida. Os estrogênios equinos – a equilenina e a equilina – e seus congêneres são insaturados no anel B, bem como no anel A, e excretados em grandes quantidades na urina, a partir da qual podem ser recuperados e usados para fins medicinais.

Nas mulheres normais, o estradiol é produzido em uma taxa que varia durante o ciclo menstrual, resultando em níveis plasmáticos baixos, de apenas 50 pg/mL na fase folicular inicial até níveis de 350 a 850 pg/mL por ocasião do pico pré-ovulatório (Figura 40-1).

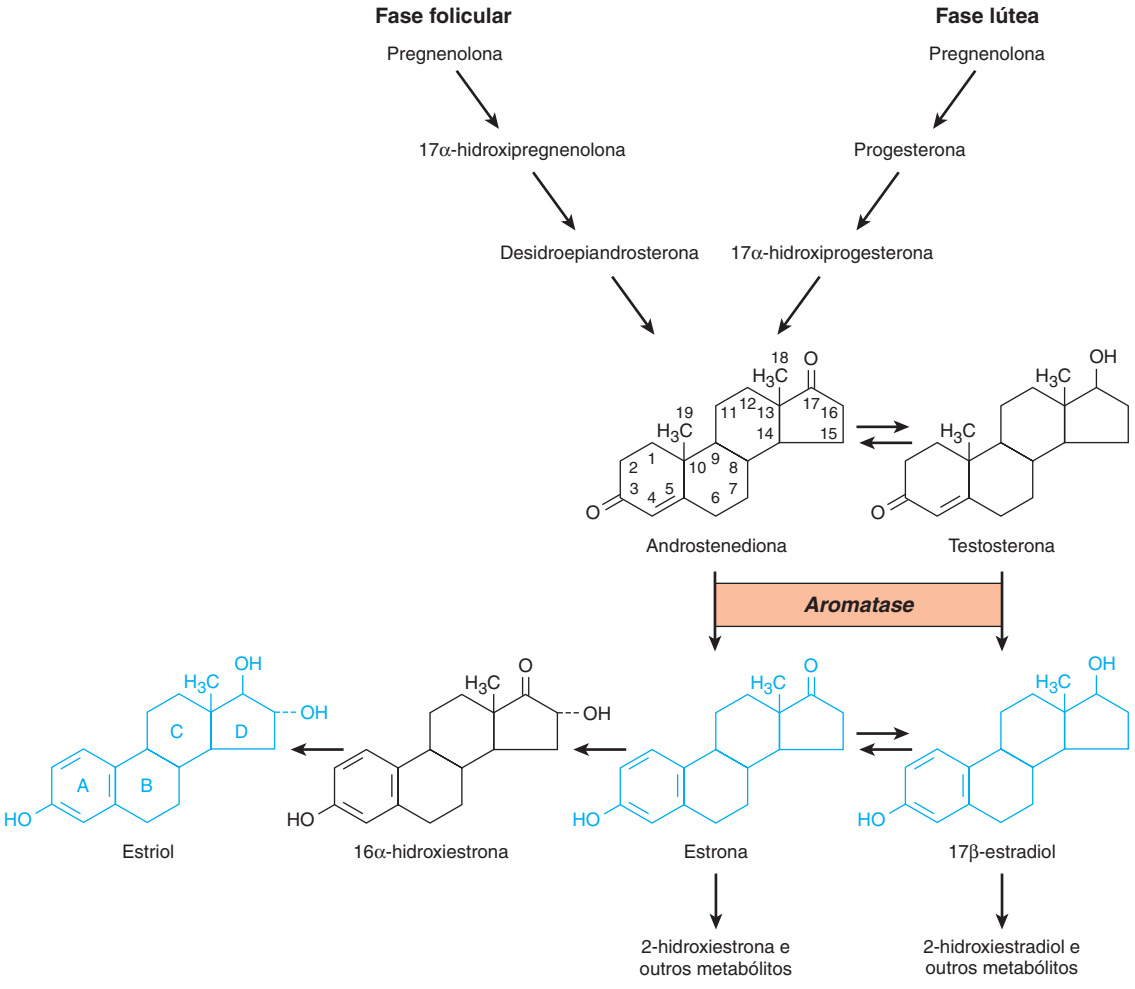


FIGURA 40-2 Biossíntese e metabolismo dos estrogênios e da testosterona.

booksmedicos.org

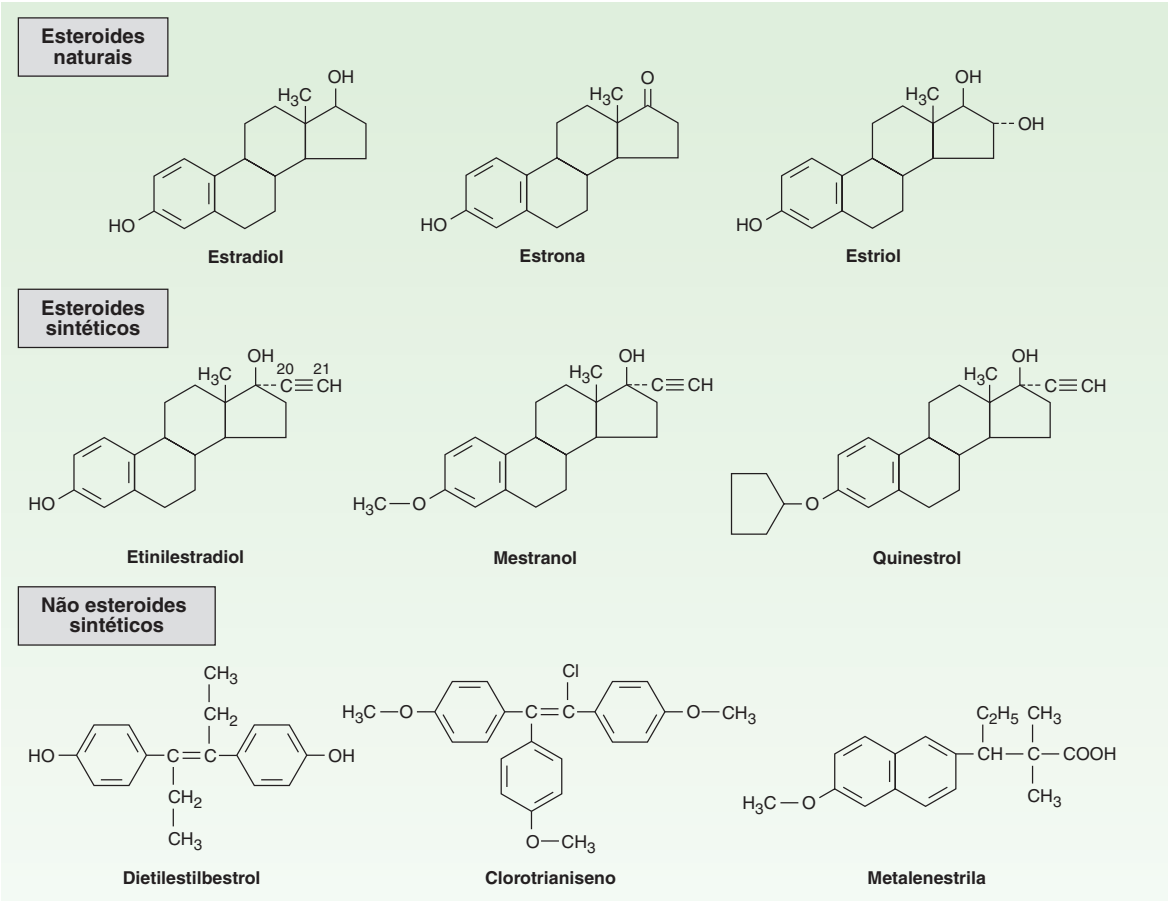


FIGURA 40-3 Compostos com atividade estrogênica.

Estrogênios sintéticos

Foram efetuadas diversas alterações químicas nos estrogênios naturais. O efeito mais importante dessas alterações consiste em aumentar a sua eficiência oral. Algumas estruturas são mostradas na Figura 40-3. A Tabela 40-1 fornece uma lista dos estrogênios de uso terapêutico.

Além dos estrogênios esteroides, diversos compostos não esteroides com atividade estrogênica foram sintetizados e são utilizados clinicamente. Esses compostos incluem dienestrol, dietilestilbestrol, benzestrol, hexestrol, metestrol, metalenestrila e clorotrianiseno.

Farmacocinética

Quando liberado na circulação, o estradiol liga-se fortemente a uma α_2-globulina (globulina de ligação dos hormônios sexuais [SHBG]) e, com menor afinidade, à albumina. O estrogênio ligado é relativamente indisponível para difusão no interior das células, de modo que a fração livre é que constitui a forma ativa do ponto de vista fisológico. O estradiol é convertido pelo fígado e por outros tecidos em estrona e estriol (Figura 40-2) e em seus derivados 2-hidroxilados e metabólitos conjugados (que são muito insolúveis em lipídeos para atravessar a membrana celular com facilidade) e excretados na bile. A estrona e o estriol exibem baixa afinidade com o receptor de estrogênio. Todavia, os conjugados podem ser hidroxilados no intestino a compostos ativos e reabsorvíveis. Os estrogênios também são excretados em pequenas quantidades no leite materno durante a lactação.

Como os estrogênios e seus metabólitos ativos são excretados em quantidades significativas na bile e reabsorvidos a partir do intestino, a circulação êntero-hepática resultante assegura que os estrogênios administrados por via oral tenham uma elevada relação entre efeitos hepáticos e periféricos. Conforme assinalado adiante, acredita-se que os efeitos hepáticos sejam responsáveis por algumas ações indesejáveis desses hormônios, como síntese aumentada de fatores da coagulação e do substrato da renina plasmática. Os efeitos hepáticos dos estrogênios podem ser minimizados pelas vias que evitam a exposição hepática de primeira passagem – isto é, vaginal e transdérmica – ou por injeção.

Efeitos fisiológicos

A. Mecanismo

Os estrogênios no sangue e no líquido intersticial ligam-se à SHBG, a partir da qual se dissociam para atravessar a membrana celular, entrar no núcleo e ligar-se a seu receptor. Dois genes codificam duas isoformas dos receptores de estrogênio, α e β, que são membros da superfamília de receptores de esteroides, esteróis, ácido retinoico e hormônios tireoidianos. Diferentemente dos receptores de glicocorticoides, os receptores de estrogênios são encontrados de forma predominante no núcleo, ligados às proteínas de choque térmico, que os estabiliza (ver Figura 39-4).

booksmedicos.org

TABELA 40-1 Estrogênios comumente usados

Preparação	Dose de reposição média
Etinilestradiol	0,005-0,02 mg/dia
Estradiol micronizado	1-2 mg/dia
Cipionato de estradiol	2-5 mg a cada 3-4 semanas
Valerato de estradiol	2-20 mg em semanas alternadas
Estropipato	1,25-2,5 mg/dia
Substâncias estrogênicas conjugadas, esterificadas ou mistas:	
Orais	0,3-1,25 mg/dia
Injetáveis	0,2-2 mg/dia
Transdérmicas	Adesivo
Quinestrol	0,1-0,2 mg/semana
Clorotrianiseno	12-25 mg/dia
Metalenestrila	3-9 mg/dia

A ligação do hormônio ao seu receptor modifica a sua conformação e o libera das proteínas estabilizadoras (predominantemente Hsp90). O complexo receptor-hormônio forma dímeros (geralmente ERα-ERα, ERβ-ERβ ou ERα-ERβ) que se ligam a uma sequência específica de nucleotídeos, denominados **elementos de resposta dos estrogênios (ERE)**, nas regiões reguladoras de vários genes, regulando a sua transcrição. O ERE é constituído de dois meios-locais dispostos como um palíndromo, separados por um pequeno grupo de nucleotídeos, denominado espaçador. A interação de um dímero do receptor com o ERE também envolve várias proteínas nucleares, os correguladores, bem como componentes do processo de transcrição. Interações complexas com vários correguladores parecem ser responsáveis por alguns dos efeitos específicos teciduais que determinam as ações dos **moduladores seletivos do receptor de estrogênio** (**SERM,** ver adiante). O receptor também pode ligar-se a outros fatores de transcrição para influenciar os efeitos desses fatores sobre os genes responsivos. É interessante assinalar que, embora o ERβ tenha suas próprias ações separadas do ERα, ele também atua como inibidor negativo dominante do ERα. Por conseguinte, enquanto o ERα apresenta muitas propriedades promotoras do crescimento, o ERβ exerce efeitos anticrescimento. Muitos fitoestrogênios atuam por meio do ERβ, protegendo as células dos efeitos de pró-crescimento do ERα.

As concentrações relativas e os tipos de receptores, correguladores dos receptores e fatores de transcrição conferem a especificidade celular das ações do hormônio. Os efeitos genômicos dos estrogênios são produzidos sobretudo por proteínas sintetizadas por meio da tradução do RNA transcrito a partir de um gene responsivo. Alguns dos efeitos dos estrogênios são indiretos e mediados pelas ações autócrinas e parácrinas de autacoides, como fatores de crescimento, lipídeos, glicolipídeos e citocinas, produzidos pelas células-alvo em resposta ao estrogênio.

Os efeitos rápidos induzidos pelos estrogênios, como captação de Ca^{2+} pelas células da granulosa e aumento do fluxo sanguíneo uterino, não exigem ativação gênica. Parecem ser mediados por efeitos não genômicos do complexo clássico de receptor de estrogênio-estrogênio, influenciando diversas vias de sinalização intracelulares.

Recentemente, foi constatado que os receptores de esteroides, à exceção dos receptores de mineralocorticoides, apresentam motivos de palmitoilação, que possibilitam a adição enzimática de palmitato e localização aumentada dos receptores na vizinhança das membranas plasmáticas. Esses receptores estão disponíveis para interações diretas com várias proteínas associadas à membrana ou citoplasmáticas e exercem efeitos sobre elas, sem a necessidade de entrada no núcleo e indução de ações transcricionais.

B. Amadurecimento da mulher

Os estrogênios são necessários à maturação sexual e ao crescimento normais da mulher. Estimulam o desenvolvimento da vagina, do útero e das tubas uterinas, bem como das características sexuais secundárias. Estimulam também o desenvolvimento do estroma e o crescimento dos ductos das mamas, sendo responsáveis pela fase de crescimento acelerado e pelo fechamento das epífises dos ossos longos que ocorrem na puberdade. Contribuem para o crescimento dos pelos axilares e púbicos e alteram a distribuição da gordura corporal, produzindo os contornos típicos do corpo feminino. Os estrogênios em quantidades maiores também estimulam o desenvolvimento da pigmentação da pele, mais proeminente na região dos mamilos e aréolas, bem como na região genital.

C. Efeitos endometriais

Além de seus efeitos sobre o crescimento do músculo uterino, os estrogênios desempenham uma função importante no desenvolvimento do revestimento endometrial. Quando a produção de estrogênio está adequadamente coordenada com a produção de progesterona durante o ciclo menstrual normal da mulher, ocorrem sangramento e eliminação do revestimento endometrial de modo periódico e regular. A exposição contínua a estrogênios durante períodos prolongados de tempo leva à hiperplasia do endométrio, em geral associada a padrões anormais de sangramento.

D. Efeitos metabólicos e cardiovasculares

Os estrogênios exercem vários efeitos metabólicos e cardiovasculares importantes. Parecem responsáveis, em parte, pela manutenção da estrutura e função normais da pele e dos vasos sanguíneos nas mulheres. Os estrogênios também diminuem a taxa de reabsorção óssea ao promoverem a apoptose dos osteoclastos e antagonizarem os efeitos osteoclastogênicos e pró-osteoclásticos do paratormônio e da interleucina-6. Os estrogênios também estimulam a produção de leptina pelo tecido adiposo e são responsáveis, em parte, pelos níveis mais elevados desse hormônio nas mulheres em comparação com os homens.

Além de estimular a síntese das enzimas e dos fatores de crescimento, que resultam em crescimento e diferenciação do útero e das mamas, os estrogênios alteram a produção e a atividade de muitas outras proteínas no corpo. As alterações metabólicas que ocorrem no fígado são de particular importância, com consequente nível circulante mais elevado de proteínas, como a transcortina (globulina de ligação dos corticosteroides [CBG]), a globulina de ligação da tiroxina (TBG), a SHBG, a transferrina, o substrato da renina e o fibrinogênio. Esse processo resulta em aumento dos níveis circulantes de tiroxina, estrogênio, testosterona, ferro, cobre e outras substâncias.

As alterações na composição dos lipídeos plasmáticos produzidas pelos estrogênios caracterizam-se por um aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL), ligeira redução das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis plasmáticos totais de colesterol. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos estão elevados. Os estrogênios diminuem a oxidação hepática dos lipídeos do tecido adiposo em cetonas e aumentam a síntese dos triglicerídeos.

booksmedicos.org

E. Efeitos sobre a coagulação sanguínea

Os estrogênios aumentam a coagulabilidade do sangue. Foram relatadas inúmeras alterações nos fatores que influenciam a coagulação, inclusive aumento dos níveis circulantes dos fatores II, VII, IX e X, e diminuição da antitrombina III, devido, em parte, aos efeitos hepáticos já mencionados. Foram também observados aumentos nos níveis de plasminogênio e redução da adesão plaquetária (ver "Contracepção hormonal", adiante).

F. Outros efeitos

Os estrogênios induzem a síntese dos receptores de progesterona. São responsáveis pelo comportamento dos animais no cio e podem influenciar o comportamento e a libido nos seres humanos. A administração de estrogênios estimula os componentes centrais do sistema de estresse, inclusive a produção do hormônio liberadores da corticotrofina e a atividade do sistema simpático; também promove sensação de bem-estar nas mulheres que apresentam deficiência de estrogênio. Além disso, facilitam a perda de líquido intravascular para o espaço extracelular, produzindo edema. A consequente diminuição do volume plasmático provoca retenção compensatória de sódio e de água pelo rim. Os estrogênios também modulam o controle da função do músculo liso pelo sistema nervoso simpático.

Usos clínicos*

A. Hipogonadismo primário

Os estrogênios vêm sendo extensamente utilizados como terapia de reposição em pacientes com deficiência desses hormônios. A deficiência de estrogênio pode resultar de insuficiência primária no desenvolvimento dos ovários, menopausa prematura, castração ou menopausa.

O tratamento do hipogonadismo primário é normalmente iniciado entre 11 e 13 anos para estimular o desenvolvimento das características sexuais secundárias e a menstruação, estimular o crescimento ideal, impedir a ocorrência de osteoporose e evitar as consequências psicológicas da puberdade tardia e da deficiência de estrogênio. O tratamento procura reproduzir a fisiologia da puberdade. É iniciado com pequenas doses de estrogênio (0,3 mg de estrogênios conjugados ou 5 a 10 mcg de etinilestradiol) nos dias 1 a 21 de cada mês, com aumento lento para doses de adulto, que em seguida são mantidas até a idade da menopausa (em torno de 51 anos). Adiciona-se uma progestina depois do primeiro episódio de sangramento uterino. Concluído o crescimento, a terapia crônica consiste na administração de doses de estrogênios e progestinas para adultos, conforme descrito adiante.

B. Terapia hormonal pós-menopausa

Além dos sinais e sintomas que acompanham estreitamente a interrupção da função ovariana normal – como omissão de períodos menstruais, sintomas vasomotores, distúrbios do sono e atrofia genital –, são observadas alterações de maior duração, que influenciam tanto a saúde como o bem-estar das mulheres na pós-menopausa. Essas alterações incluem aceleração da perda óssea, que, em mulheres suscetíveis, pode resultar em fraturas vertebrais, dos quadris e dos punhos, bem como alterações dos lipídeos, que podem contribuir para a aceleração da doença cardiovascular aterosclerótica observada em mulheres após a menopausa. Os efeitos dos estrogênios sobre o osso foram muito estudados e os da suspensão hormonal já estão bem caracterizados. Todavia, a função dos estrogênios e das progestinas na etiologia e na prevenção da doença cardiovascular, que é responsável por 350.000 mortes por ano, bem como do câncer de mama, que responde por 35.000 mortes por ano, ainda não está bem elucidada.

Quando a função ovulatória normal cessa, e os níveis de estrogênio caem após a menopausa, a ooforectomia ou a insuficiência ovariana prematura, verifica-se uma elevação acelerada nas concentrações plasmáticas de colesterol e de LDL, ao passo que os receptores de LDL diminuem. As HDL não são muito afetadas, e os níveis permanecem mais elevados do que nos homens. Os níveis de lipoproteínas de densidade muito baixa e de triglicerídeos também não são relativamente afetados. Como os distúrbios cardiovasculares são responsáveis pela maioria dos casos fatais nesse grupo etário, o risco desses distúrbios constitui o principal fator considerado no momento de decidir se a terapia de "reposição" hormonal (TRH, também denominada corretamente TH) está ou não indicada e influencia a seleção dos hormônios a serem administrados. A terapia de reposição com estrogênio tem um efeito benéfico sobre os lipídeos e sobre as lipoproteínas circulantes. Acreditava-se que esse efeito era acompanhado de uma redução do infarto do miocárdio em cerca de 50% e dos acidentes vasculares encefálicos fatais em até 40%. Entretanto, esses achados foram questionados com os resultados de um grande estudo do projeto Women's Health Initiative (WHI), mostrando não haver nenhum benefício cardiovascular decorrente da terapia de reposição com estrogênio mais progestina em mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa de idade mais avançada. Com efeito, parece haver um pequeno aumento nos problemas cardiovasculares, bem como no câncer de mama, em mulheres que receberam terapia de reposição. É interessante assinalar a observação de um pequeno efeito protetor contra o câncer de cólon. Embora as diretrizes clínicas atuais não recomendem a terapia hormonal de rotina em mulheres na pós-menopausa, a validade do relatório do WHI tem sido questionada. De qualquer modo, não há nenhum aumento no risco de câncer de mama se a terapia for iniciada imediatamente após a menopausa ou nos primeiros 7 anos, enquanto o risco cardiovascular depende do grau de aterosclerose no início da terapia. A administração transdérmica ou vaginal de estrogênio pode estar associada a uma diminuição do risco cardiovascular, visto que transpõe a circulação hepática. As mulheres com menopausa prematura devem receber terapia hormonal.

Em alguns estudos, foi constatado um efeito protetor da terapia de reposição com estrogênio contra a doença de Alzheimer. Todavia, vários outros estudos não confirmaram esses resultados.

As progestinas antagonizam, em grau variável, os efeitos dos estrogênios sobre as LDL e HDL. Entretanto, um estudo de grande porte mostrou que a adição de progestina à terapia de reposição com estrogênio não influencia o risco cardiovascular.

O tratamento ideal da paciente na pós-menopausa exige uma cuidadosa avaliação dos sintomas, além de considerar a sua idade e a presença (ou riscos) de doença cardiovascular, osteoporose, câncer de mama e câncer endometrial. Tendo em vista os efeitos dos hormônios gonadais sobre cada um desses distúrbios, as metas da terapia são então definidas, e os riscos do tratamento são avaliados e discutidos com a paciente.

Se a ocorrência de ondas de calor e distúrbios do sono constituir a principal indicação para a terapia, recomenda-se a menor

*O uso de estrogênios na contracepção é discutido adiante, neste capítulo.

booksmedicos.org

dose de estrogênio necessária à produção de alívio sintomático. O tratamento pode ser necessário apenas durante um período limitado de tempo, evitando o aumento do risco de câncer de mama. Em mulheres submetidas à histerectomia, os estrogênios como única medicação podem ser administrados cinco dias por semana ou de modo contínuo, visto que as progestinas não são necessárias à redução do risco de hiperplasia e câncer endometrial. As ondas de calor, a sudorese, a insônia e a vaginite atrófica são geralmente aliviadas pelos estrogênios; muitas pacientes passam a ter uma sensação aumentada de bem-estar, e a depressão climatérica e outros estados psicopatológicos diminuem.

A função dos estrogênios na prevenção e no tratamento da osteoporose foi cuidadosamente estudada (ver Capítulo 42). A quantidade de osso presente é máxima no adulto jovem ativo na terceira década de vida e começa a declinar com mais rapidez na meia-idade em ambos os sexos. O desenvolvimento de osteoporose também depende da quantidade de osso presente no início do processo, do aporte de vitamina D e de cálcio e do grau de atividade física. O risco de osteoporose é maior em fumantes magras, brancas e inativas, que apresentam baixa ingestão de cálcio e forte história familiar de osteoporose. A depressão também constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose nas mulheres.

Os estrogênios devem ser utilizados na menor dose capaz de produzir alívio dos sintomas. Nas mulheres submetidas à histerectomia, é mais conveniente prescrever estrogênio nos primeiros 21 a 25 dias de cada mês. As doses recomendadas são de 0,3 a 1,25 mg/dia de estrogênio conjugado ou 0,01 a 0,02 mg/dia de etinilestradiol. Foi constatada uma eficiência máxima das doses situadas no meio dessas faixas para impedir a diminuição da densidade óssea que ocorre na menopausa. Nessa perspectiva, é importante começar o tratamento o mais cedo possível após a menopausa, a fim de obter um efeito máximo. Nessas pacientes e em outras que não usam estrogênio, os suplementos de cálcio são úteis para elevar a ingestão diária total de cálcio para 1.500 mg.

As pacientes com baixo risco de desenvolvimento de osteoporose, que só manifestam vaginite atrófica leve, podem ser tratadas com preparações tópicas. A via de aplicação vaginal também é útil no tratamento dos sintomas do trato urinário nessas pacientes. Entretanto, é importante ter em mente que, apesar de os estrogênios administrados localmente escaparem do efeito de primeira passagem (com consequente redução de alguns efeitos hepáticos indesejáveis), eles sofrem absorção quase completa na circulação, de maneira que essas preparações devem ser administradas de modo cíclico.

Conforme assinalado anteriormente, a administração de estrogênios está associada a um risco aumentado de carcinoma endometrial. A administração de um agente progestacional com o estrogênio impede o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e diminui bastante o risco desse câncer. Quando o estrogênio é administrado nos primeiros 25 dias de cada mês, e acrescenta-se a progestina medroxiprogesterona (10 mg/dia) nos últimos 10 a 14 dias, o risco é reduzido apenas à metade daquele observado em mulheres que não recebem terapia de reposição hormonal. Com esse esquema, algumas mulheres voltam a apresentar sintomas durante o período em que o estrogênio não é administrado. Nessas pacientes, o estrogênio pode ser administrado de modo contínuo. Se a progestina produzir sedação ou outros efeitos indesejáveis, a dose pode ser reduzida para 2,5 a 5 mg nos últimos 10 dias de cada ciclo, com ligeiro aumento no risco de hiperplasia endometrial. Em geral, esses esquemas são acompanhados de sangramento no final de cada ciclo. Algumas mulheres apresentam enxaqueca nos últimos dias do ciclo. O uso de um esquema com estrogênio contínuo com frequência evita a ocorrência de enxaqueca. As mulheres que relutam em aceitar o sangramento cíclico associado à terapia sequencial também podem considerar a terapia contínua. A terapia diária com 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados e 2,5 a 5 mg de medroxiprogesterona elimina o sangramento cíclico, controla os sintomas vasomotores, impede a atrofia genital, mantém a densidade óssea e exibe um perfil lipídico favorável, com pequena diminuição nas concentrações de LDL e aumento das HDL. Essas mulheres apresentam atrofia endometrial na biópsia. Em cerca da metade dessas pacientes, verifica-se a ocorrência de sangramento inesperado nos primeiros meses de terapia. Ocorre amenorreia em 70 a 80% das mulheres após os primeiros 4 meses, e observa-se a sua persistência na maioria dos casos. A principal desvantagem da terapia contínua consiste na necessidade de biópsia uterina se ocorrer sangramento depois dos primeiros meses.

Conforme assinalado anteriormente, os estrogênios também podem ser administrados por via vaginal ou transdérmica. Quando administrados por essas vias, não ocorre a sua passagem pelo fígado na primeira circulação, de forma que a relação entre efeitos hepáticos e periféricos é reduzida.

Em pacientes para as quais a terapia de reposição com estrogênio está contraindicada, como as que apresentam tumores sensíveis ao estrogênio, pode-se obter alívio dos sintomas vasomotores com o uso de clonidina.

C. Outros usos

Os estrogênios associados a progestinas podem ser utilizados para suprimir a ovulação em pacientes com dismenorreia refratária, ou a função ovariana no tratamento do hirsutismo e da amenorreia em decorrência da secreção excessiva de androgênios pelo ovário. Nessas circunstâncias, pode haver necessidade de maior supressão e pode ser necessária a administração de contraceptivos orais com 50 mcg de estrogênio ou uma combinação de pílula com baixo conteúdo de estrogênio com supressão do GnRH.

Efeitos colaterais

Foram relatados efeitos colaterais de gravidade variável com o uso terapêutico dos estrogênios. Muitos outros efeitos relatados em associação ao uso de contraceptivos hormonais podem estar relacionados com o conteúdo de estrogênio. Esses efeitos são discutidos adiante.

A. Sangramento uterino

A terapia com estrogênio constitui uma importante causa de sangramento uterino pós-menopausa. Infelizmente, o sangramento vaginal nesse período da vida também pode decorrer de carcinoma do endométrio. Para evitar qualquer confusão, as pacientes devem ser tratadas com a menor quantidade possível de estrogênios. O estrogênio deve ser administrado ciclicamente, de modo que o sangramento, caso ocorra, tenda a aparecer durante o período de interrupção do fármaco. Conforme já mencionado, pode-se evitar o desenvolvimento de hiperplasia endometrial pela administração de um agente progestacional com o estrogênio em cada ciclo.

B. Câncer

A relação entre a terapia com estrogênio e o câncer continua sendo objeto de intensa investigação. Embora não se tenha demonstrado nenhum efeito adverso da estrogenioterapia em curto

booksmedicos.org

prazo sobre a incidência do câncer de mama, pode ocorrer um pequeno aumento na incidência desse tumor com a terapia prolongada. Apesar de o fator de risco ser pequeno (1,25), o impacto pode ser significativo, uma vez que esse tumor acomete 10% das mulheres, e a adição de progesterona não confere nenhum efeito protetor. Os estudos realizados indicam que, após excisão unilateral do câncer de mama, as mulheres tratadas com tamoxifeno (um agonista parcial dos estrogênios, ver adiante) apresentam redução de 35% no câncer de mama contralateral, em comparação com os controles. Esses estudos também demonstraram que o tamoxifeno é bem tolerado pela maioria das pacientes, produz alterações semelhantes às do estrogênio nos níveis plasmáticos de lipídeos e estabiliza a perda de mineral ósseo. Estudos realizados sobre a possível eficácia do tamoxifeno e do raloxifeno em mulheres na pós-menopausa que correm alto risco de câncer de mama mostram uma redução do risco durante pelo menos cinco anos, porém de duração adicional desconhecida. Um estudo recente mostra que a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa com estrogênios e progestinas esteve associada a maior proliferação e densidade das células epiteliais da mama do que os estrogênios como única medicação ou nenhuma terapia de reposição. Além disso, com o uso de estrogênios e progestinas, a proliferação da mama limitou-se à unidade ducto-lobular terminal, que constitui o principal local de desenvolvimento de câncer de mama. Por conseguinte, são necessários estudos adicionais para avaliar, de modo conclusivo, a possível associação entre progestinas e risco de câncer de mama.

Muitos estudos mostram um risco aumentado de carcinoma endometrial em pacientes tratadas apenas com estrogênios. O risco parece variar de acordo com a dose e a duração do tratamento: é 15 vezes maior em pacientes em uso de altas doses de estrogênio durante cinco anos ou mais, em comparação com um risco 2 a 4 vezes maior em pacientes que usam doses menores durante curtos períodos de tempo. Todavia, conforme assinalado anteriormente, o uso concomitante de uma progestina evita esse risco aumentado e pode, de fato, reduzir a incidência de câncer do endométrio a um nível abaixo daquele observado na população geral.

Existem diversos relatos de adenocarcinoma da vagina em mulheres jovens, cujas mães foram tratadas com grandes doses de dietilestilbestrol no início da gravidez. Esses cânceres são mais comuns em mulheres jovens (entre 14 e 44 anos). A incidência é inferior a 1 a cada 1.000 mulheres expostas – ou seja, demasiado baixa para se estabelecer com certeza uma relação de causa e efeito. Todavia, os riscos de infertilidade, gravidez ectópica e parto prematuro também estão aumentados. Na atualidade, sabe-se que não existe nenhuma indicação para o uso do dietilestilbestrol durante a gravidez, devendo a sua prescrição ser evitada. Não se sabe se outros estrogênios possuem efeito semelhante, ou se os fenômenos observados são peculiares ao dietilestilbestrol. Esse agente ó deve ser usado no tratamento do câncer (p. ex. de próstata) ou como contracepção do dia seguinte (ver página 712).

C. Outros Efeitos

É comum a ocorrência de náuseas e hipersensibilidade das mamas, as quais podem ser minimizadas com o uso da menor dose efetiva de estrogênio. Ocorre também hiperpigmentação. A estrogenioterapia está associada a um aumento na frequência de enxaqueca, bem como de colestase, doença da vesícula biliar e hipertensão.

Contraindicações

Os estrogênios não devem ser administrados a pacientes com neoplasias dependentes de estrogênio, como carcinoma do endométrio, ou a pacientes com carcinoma de mama ou com alto risco de desenvolvê-lo. Seu uso deve ser evitado em pacientes com sangramento genital não diagnosticado, doença hepática ou história de distúrbio tromboembólico. Além disso, o uso de esteroides deve ser evitado pelas fumantes inveteradas.

Preparações e dosagens

As doses das preparações naturais e sintéticas de uso comum estão listadas na Tabela 40-1. Embora todos os estrogênios produzam quase os mesmos efeitos hormonais, suas potências variam entre os fármacos e dependem da via de administração. Conforme mencionado, o estradiol é o estrogênio endógeno mais ativo, que exibe maior afinidade com o receptor de estrogênio. Todavia, seus metabólitos estrona e estriol apresentam efeitos uterinos fracos.

Na presença de determinado nível de supressão das gonadotrofinas, as preparações orais de estrogênio exercem mais efeito sobre os níveis circulantes de CBG, de SHBG e de numerosas outras proteínas hepáticas, inclusive angiotensinogênio, do que as preparações transdérmicas. A via de administração oral possibilita a obtenção de maiores concentrações do hormônio no fígado, aumentando, assim, a síntese dessas proteínas. Foram desenvolvidas preparações transdérmicas para evitar esse efeito. Quando administrado por via transdérmica, o estradiol, na dose de 50 a 100 mcg, apresenta efeitos semelhantes aos de uma dose de 0,625 a 1,25 mg de estrogênios conjugados orais sobre as concentrações de gonadotrofinas, o endométrio e o epitélio vaginal. Além disso, as preparações de estrogênio por via transdérmica não aumentam de forma significativa as concentrações do substrato de renina, CGB e TBG e tampouco produzem as alterações características nos lipídeos séricos. As preparações orais combinadas com 0,625 mg de estrogênios conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona estão disponíveis para terapia de reposição na menopausa. Dispõe-se de comprimidos com 0,625 mg de estrogênios conjugados e 5 mg de acetato de medroxiprogesterona para uso em combinação com estrogênios conjugados de modo sequencial. Os estrogênios isoladamente são administrados nos dias 1 a 14, e a combinação, nos dias 15 a 28.

PROGESTINAS

Progestinas naturais: progesterona

A progesterona é a progestina mais importante nos seres humanos. Além de exercer efeitos hormonais importantes, a progesterona atua como precursor dos estrogênios, androgênios e esteroides adrenocorticais. É sintetizada nos ovários, nos testículos e no córtex da suprarrenal, a partir do colesterol circulante. Durante a gravidez, a placenta também sintetiza e libera grandes quantidades de progesterona.

No ovário, a progesterona é produzida principalmente pelo corpo lúteo. Os homens normais parecem secretar 1 a 5 mg de progesterona por dia, resultando em níveis plasmáticos de cerca de 0,03 mcg/dL. O nível é apenas ligeiramente maior na mulher durante a fase folicular do ciclo, quando são secretados apenas alguns miligramas de progesterona por dia. Durante a fase lútea, os níveis plasmáticos variam de 0,5 a mais de 2 mcg/dL (Figura 40-1). Os níveis plasmáticos de progesterona aumentam ainda mais e alcançam o seu valor máximo no terceiro trimestre de gravidez.

Progestinas sintéticas

Foram sintetizados diversos compostos progestacionais. Alguns são ativos quando administrados por via oral. Não constituem

booksmedicos.org

um grupo uniforme de compostos, e todos diferem da progesterona em um ou mais aspectos. A Tabela 40-2 fornece uma lista de alguns desses compostos e seus efeitos. Em geral, os compostos de 21 carbonos (hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, megestrol e dimetisterona) estão mais estreitamente relacionados, tanto de ponto de vista farmacológico como químico, com a progesterona. Foi introduzido um novo grupo de progestinas sintéticas de terceira geração, principalmente como componentes de contraceptivos orais. Esses compostos esteroides "19-nor, 13-etila" incluem o desogestrel (Figura 40-4), o gestodeno e o norgestimato. Afirma-se que possuem menor atividade androgênica do que as progestinas sintéticas mais antigas.

Farmacocinética

A progesterona é absorvida com rapidez após administração por qualquer via. A meia-vida no plasma é de cerca de 5 minutos, e ocorre armazenamento temporário de pequenas quantidades na gordura corporal. A progesterona é quase totalmente metabolizada em uma passagem pelo fígado; por esse motivo, é muito ineficaz quando se administra a formulação habitual por via oral. Entretanto, foram desenvolvidas preparações de progesterona micronizada por via oral em altas doses, que proporcionam um efeito progestacional adequado.

No fígado, a progesterona é metabolizada a pregnanediol e conjugada com ácido glicurônico. É excretada na urina como glicuronídeo de pregnanediol. A quantidade de pregnanediol na urina tem sido utilizada como índice de secreção de progesterona. Essa medida tem sido de grande utilidade, a despeito do fato de que a proporção de progesterona secretada e convertida nesse composto varia de dia para dia e de indivíduo para indivíduo. Além da progesterona, verifica-se também a presença de 20α e 20β-hidroxiprogesterona (20α e 20β-hidroxi-4--pregnenano-3-ona). Esses compostos exibem cerca de 20% da atividade progestacional da progesterona nos seres humanos e em outras espécies. Pouco se sabe a respeito de sua função fisiológica; todavia, a 20α-hidroxiprogesterona é produzida em grandes quantidades por algumas espécies e pode ter alguma importância biológica.

As vias habituais de administração e a duração de ação das progestinas sintéticas estão relacionadas na Tabela 40-2. A maioria desses agentes sofre extenso metabolismo a produtos inativos, excretados principalmente na urina.

Efeitos fisiológicos

A. Mecanismo

O mecanismo de ação da progesterona – descrito anteriormente de modo mais detalhado – assemelha-se ao de outros hormônios esteroides. As progestinas penetram na célula e ligam-se a receptores de progesterona que se encontram distribuídos entre o núcleo e o citoplasma. O complexo ligante-receptor liga-se a um elemento de resposta da progesterona (PRE), ativando a transcrição gênica. O elemento de resposta à progesterona parece semelhante ao elemento de resposta dos corticosteroides, e a especificidade da resposta depende do tipo de receptor presente na célula, bem como de outros correguladores de receptores e fatores de transcrição específicos da célula. O complexo progesterona-receptor forma um dímero antes de sua ligação ao DNA. À semelhança do receptor de estrogênio, pode formar

TABELA 40-2 Propriedades de alguns agentes progestacionais

	Via	Duração de ação	Atividades[1]				
			Estrogênica	*Androgênica*	*Antiestrogênica*	*Antiandrogênica*	*Anabólica*
Progesterona e derivados							
Progesterona	IM	1 dia	–	–	+	–	–
Caproato de hidroxiprogesterona	IM	8-14 dias	la	la	–	–	–
Acetato de medroxiprogesterona	IM, VO	Comprimidos: 1-3 dias; injeção: 4-12 semanas	–	+	+	–	–
Acetato de megestrol	VO	1-3 dias	–	+	–	+	–
Derivados da 17-etinil testosterona							
Dimetisterona	VO	1-3 dias	–	–	la	–	–
Derivados da 19-nortestosterona							
Desogestrel	VO	1-3 dias	–	–	–	–	–
Noretinodrel	VO	1-3 dias	+	–	–	–	–
Linestrenol[2]	VO	1-3 dias	+	+	–	–	+
Noretisterona	VO	1-3 dias	la	+	+	–	+
Acetato de noretisterona	VO	1-3 dias	la	+	+	–	+
Diacetato de etinodiol	VO	1-3 dias	la	+	+	–	–
L-norgestrel[2]	VO	1-3 dias	–	+	+	–	+

[1]**Interpretação:** + = ativo; – = inativo; la = ligeiramente ativo. Foi relatada a ocorrência de atividade em diversas espécies utilizando vários parâmetros de avaliação final; essas atividades podem não se aplicar aos seres humanos.

[2]Não disponível nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

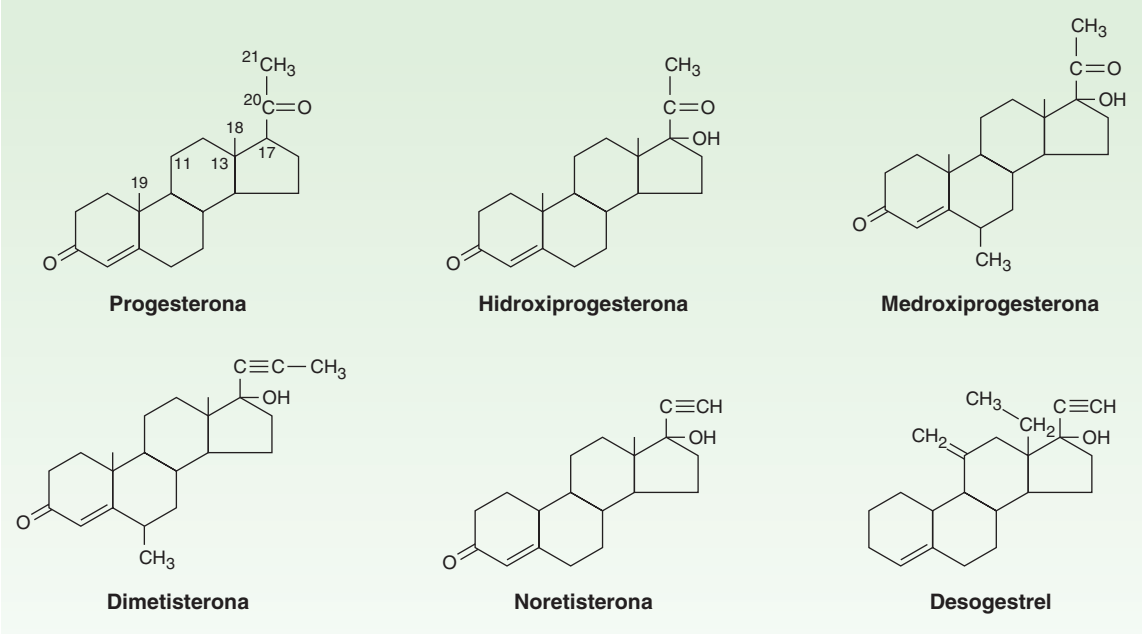


FIGURA 40-4 Progesterona e alguns agentes progestacionais em uso clínico.

heterodímeros, bem como homodímeros entre duas isoformas, A e B. Essas isoformas são produzidas por junção alternativa do mesmo gene.

B. Efeitos da progesterona

A progesterona exerce pouco efeito sobre o metabolismo das proteínas. O hormônio estimula a atividade da lipoproteína lipase e parece favorecer a deposição de gordura. Os efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos são mais pronunciados. A progesterona aumenta os níveis basais de insulina e sua resposta à glicose. Em geral, não há nenhuma alteração manifesta na tolerância aos carboidratos. No fígado, a progesterona promove o armazenamento de glicogênio, possivelmente ao facilitar o efeito da insulina. A progesterona também promove a cetogênese.

A progesterona pode competir com a aldosterona pelo receptor de mineralocorticoides do túbulo renal, causando uma diminuição na reabsorção de Na^+. Esse processo leva à secreção aumentada de aldosterona pelo córtex da suprarrenal (p. ex., durante a gravidez). A progesterona aumenta a temperatura corporal nos seres humanos. O mecanismo desse efeito não é conhecido; entretanto, foi sugerida uma alteração dos centros termorreguladores no hipotálamo. A progesterona também altera a função dos centros respiratórios. A resposta ventilatória ao CO_2 é aumentada pela progesterona, porém as progestinas sintéticas com um grupo etinil não exercem efeitos respiratórios. Esse efeito leva à diminuição mensurável da P_{CO_2} arterial e alveolar durante a gravidez, bem como na fase lútea do ciclo menstrual. A progesterona e os esteroides relacionados também exercem efeitos depressores e hipnóticos sobre o cérebro.

A progesterona é responsável pelo desenvolvimento alvéolo-lobular do aparelho secretor da mama. Participa também no surto pré-ovulatório do LH e induz a maturação e as alterações secretoras do endométrio que são observadas após a ovulação (Figura 40-1).

A progesterona diminui os níveis plasmáticos de muitos aminoácidos e resulta em aumento da excreção urinária de nitrogênio. Em animais de laboratório, o hormônio induz alterações na estrutura e na função do retículo endoplasmático liso.

Outros efeitos da progesterona e seus análogos são descritos adiante, na seção "Contracepção hormonal".

C. Progestinas sintéticas

Os análogos da progesterona de 21 carbonos antagonizam a retenção de sódio induzida pela aldosterona (ver anteriormente). Os demais compostos (agentes de terceira geração de "19-nortestosterona") produzem uma alteração decidual no estroma endometrial, não sustentam a gravidez em animais de laboratório, são inibidores mais efetivos das gonadotrofinas e podem exibir atividade estrogênica e androgênica ou anabólica mínima (Tabela 40-2; Figura 40-4). Algumas vezes, são designados como "androgênios impedidos". As progestinas sem atividade androgênica incluem o desogestrel, o norgestimato e o gestodeno. Os primeiros dois compostos estão disponíveis nos Estados Unidos em associação com o etinilestradiol para contracepção oral (Tabela 40-3). Os contraceptivos orais que contêm as progestinas acetato de ciproterona (que também é um antiandrogênio) em associação com etinilestradiol estão em fase de pesquisa nos Estados Unidos.

Usos clínicos

A. Aplicações terapêuticas

Os hormônios gestacionais são usados sobretudo na terapia de reposição hormonal (ver anteriormente) e na contracepção hormonal (ver adiante). Além disso, mostram-se úteis na produção de supressão ovariana em longo prazo para outras finalidades. Quando administrados isoladamente em grandes doses por via parenteral (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, 150 mg por via intramuscular, a cada 90 dias), produzem anovulação e amenorreia prolongadas. Essa terapia tem sido utilizada no tratamento da dismenorreia, da endometriose e dos distúrbios hemorrágicos, quando os estrogênios estão contraindicados, bem

booksmedicos.org

TABELA 40-3 Alguns agentes contraceptivos orais e implantáveis em uso nos EUA[1]

	Estrogênio (mg)		Progestina (mg)	
Comprimidos de combinação monofásica				
Aviane, Falmina, Lessinea, Lutera, Orsythia, Sronyx	Etinilestradiol	0,02	L-norgestrel	0,1
Bayaz, Gianvi, Loryna, Yaz, Vestura	Etinilestradiol	0,02	Drospirenona	3
Gildess 1/20, Junel, Loestrin, Microgestin, Minastrin	Etinilestradiol	0,02	Noretisterona	1
Apri, Desogen, Ortho-Cept, Reclipsen, Solia	Etinilestradiol	0,03	Desonorgestrel	0,15
Altavera, Chateal, Introvate, Jolessa, Kurvelo, Levora, Marlissa, Portia	Etinilestradiol	0,03	L-norgestrel	0,15
Crysella, Elinest, Low-Ogestrel	Etinilestradiol	0,03	Norgestrel	0,30
Ocella, Safyral, Syeda, Yasmin, Zarah	Etinilestradiol	0,03	Drospirenona	3
Gildess, Junel, Loestrin, Microgestin	Etinilestradiol	0,03	Noretisterona	1,5
Cyclafem 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1/35	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	1
Estarylla, MonoNessa, Ortho-Cyclen, Previfem, Sprintec	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,25
Alyacen 1/35; Cyclafem 1/35, Dasetta 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1+35, Nortrel 1/35, Ortho-Novum 1/35, Pirmella 1/35	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	1
Brevicon, Modicon, Necon 0.5/35, Nortrel 0.5/35, Wera	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	0,5
Ovcon-35, Femcon Fe, Balziva, Briellyn, Gildagia, others	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	0,4
Ogestrel 0.5/50	Etinilestradiol	0,05	D,L-norgestrel	0,5
Norinyl 1+50, Necon 1/50	Mestranol	0,05	Noretisterona	1
Comprimidos de combinação bifásica				
Azurette, Kariva, Mircette, Viorele				
Dias 1-21	Etinilestradiol	0,02	Desogestrel	0,15
Dias 22-27	Etinilestradiol	0,01	Nenhuma	
Necon 10/11				
Dias 1-10	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	0,5
Dias 11-21	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	1,0
Comprimidos de combinação trifásica				
Enpresse, Levonest, Myzilra, Triphasil, Tri-Levlen, Trivora				
Dias 1-6	Etinilestradiol	0,03	L-norgestrel	0,05
Dias 7-11	Etinilestradiol	0,04	L-norgestrel	0,075
Dias 12-21	Etinilestradiol	0,03	L-norgestrel	0,125
Casiant, Cyclessa, Cesia, Velivet				
Dias 1-6	Etinilestradiol	0,025	Desogestrel	0,1
Dias 7-14	Etinilestradiol	0,025	Desogestrel	0,125
Dias 15-21	Etinilestradiol	0,025	Desogestrel	0,15
Alyacen 7/7/7, Cyclafen 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Ortho-Novum 7/7/7, Necon 7/7/7, Nortrel 7/7/7, Pirmella 7/7/7				
Dias 1-7	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	0,5
Dias 8-14	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	0,75
Dias 15-21	Etinilestradiol	0,035	Noretisterona	1
Ortho-Tri-Cyclen				
Dias 1-7	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,18
Dias 8-14	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,215
Dias 15-21	Etinilestradiol	0,035	Norgestimato	0,25

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 40-3 Alguns agentes contraceptivos orais e implantáveis em uso nos EUA[1] (*Continuação*)

	Estrogênio (mg)		Progestina (mg)	
Comprimidos de combinação tetrafásica				
Natazia				
Dias 1-2	Valerato de estradiol	3	Nenhuma	–
Dias 3-8	Valerato de estradiol	2	Dienogest	2
Dias 9-25	Valerato de estradiol	2	Dienogest	3
Dias 26-27	Valerato de estradiol	1	Nenhuma	–
Comprimidos diários de progestina				
Camila, Errin, Heather, Jencycla, Jolivette, Lyza, Nora-BE, Nor-QD, Ortho Micronor	Nenhum	–	Noretisterona	0,35
Contraceptivo em adesivo transdérmico (aplicar 1 adesivo por semana)				
Ortho Evra	Etinilestradiol	0,0224 h	Norgestromina	0,150/24 h
Preparação de progestina implantável				
Implanon, Nexplanon	Nenhum		Etonogestrel (um tubo de 68 mg)	

[1]Os compostos que contêm estrogênio estão listados por ordem de conteúdo crescente deste. Há outras preparações. (O etinilestradiol e o mestranol apresentam potências semelhantes.)

como para contracepção. O principal problema associado a esse esquema consiste no tempo prolongado necessário para que haja retorno da função ovulatória em algumas pacientes após a interrupção da terapia. Não deve ser utilizado em pacientes que planejam gravidez em futuro próximo. Esquemas semelhantes produzem alívio das ondas de calor em algumas mulheres na menopausa e podem ser utilizados se a estrogenioterapia estiver contraindicada.

O acetato de medroxiprogesterona, na dose de 10 a 20 mg por via oral, duas vezes por semana – ou por via intramuscular, em doses de 100 mg/m^2 a cada 1 a 2 semanas –, impede a menstruação, porém não interrompe a maturação óssea acelerada em crianças com puberdade precoce.

As progestinas não parecem desempenhar nenhuma função no tratamento da ameaça de aborto ou aborto habitual. Os primeiros relatos sobre a utilidade desses fármacos resultaram da pressuposição não fundamentada de que, depois de vários abortos, a probabilidade de novos abortos ultrapassava 90%. Quando foram administrados agentes progestacionais às pacientes com abortos anteriores, obteve-se uma taxa de salvamento de 80%. Hoje, sabe-se que pacientes semelhantes só abortam 20% das vezes, mesmo quando não tratadas. Por outro lado, a progesterona foi administrada de modo experimental para retardar o trabalho de parto prematuro, com resultados alentadores.

A progesterona e a medroxiprogesterona têm sido usadas no tratamento de mulheres com dificuldade em conceber e que apresentam elevação lenta da temperatura corporal basal. Não há evidências convincentes da efetividade desse tratamento.

Foram utilizadas preparações de progesterona e de medroxiprogesterona no tratamento da síndrome pré-menstrual. Os estudos controlados não confirmaram a eficiência dessa terapia, exceto quando foram administradas doses suficientes para suprimir a ovulação.

B. Usos diagnósticos

A progesterona pode ser utilizada como teste de secreção de estrogênio. A administração de progesterona, em uma dose de 150 mg/dia, ou de medroxiprogesterona, 10 mg/dia, durante 5 a 7 dias, é seguida de sangramento por suspensão em pacientes com amenorreia, apenas quando o endométrio foi estimulado por estrogênios. Pode-se administrar uma associação de estrogênio e progestina para avaliar a responsabilidade do endométrio em pacientes com amenorreia.

Contraindicações, precauções e efeitos colaterais

Os estudos realizados com compostos progestacionais apenas e com contraceptivos orais de associação indicam que a progestina nesses fármacos pode aumentar a pressão arterial em algumas pacientes. As progestinas mais androgênicas também reduzem os níveis plasmáticos de HDL nas mulheres. (Ver "Contracepção hormonal", adiante.) Dois estudos recentes sugerem que a terapia de reposição combinada de progestina e estrogênio para mulheres na pós-menopausa pode aumentar de forma significativa o risco de câncer de mama, em comparação com o risco observado em mulheres que só usam estrogênio. Esses achados necessitam de cuidadoso exame e, se forem confirmados, deverão levar a mudanças importantes na prática de reposição hormonal na pós-menopausa.

OUTROS HORMÔNIOS OVARIANOS

O ovário normal produz pequenas quantidades de **androgênios**, inclusive testosterona, androstenediona e desidroepiandrosterona. Desses androgênios, apenas a testosterona apresenta um grau significativo de atividade biológica, embora a androstenediona possa ser convertida em testosterona ou em estrona nos tecidos periféricos. A mulher normal produz menos de 200 mcg de testosterona em 24 horas, e cerca de um terço dessa quantidade é formado provavelmente de modo direto no ovário. A importância fisiológica dessas pequenas quantidades de androgênios ainda não está estabelecida, mas talvez sejam responsáveis, em parte, pelo crescimento normal dos pelos na puberdade, pela estimulação da libido feminina e, possivelmente, por efeitos metabólicos. A produção de androgênios pelo ovário aumenta muito em alguns estados anormais, geralmente em associação com hirsutismo e amenorreia, conforme já assinalado.

booksmedicos.org

O ovário também produz **inibina** e **activina**. Esses peptídeos consistem em várias associações de subunidades α e β e são descritos de modo mais pormenorizado adiante. O dímero αβ (inibina) inibe a secreção de FSH, ao passo que o dímero ββ (activina) a aumenta. Estudos realizados em primatas indicam que a inibina não exerce nenhum efeito direto sobre a esteroidogênese ovariana, já a activina modula a resposta ao LH e ao FSH. Por exemplo, o tratamento simultâneo com activina e FSH humano aumenta a estimulação da síntese de progesterona pelo FSH e a atividade da aromatase nas células da granulosa. Quando associada ao LH, a activina suprime a resposta da progesterona induzida pelo LH em 50%, ao mesmo tempo em que aumenta bastante a atividade da aromatase no estado basal e estimulada pelo LH. A activina também pode atuar como fator de crescimento em outros tecidos. Todavia, a função fisiológica desses moduladores não está de todo elucidada.

A **relaxina** é outro peptídeo extraído do ovário. A estrutura tridimensional da relaxina está relacionada com a dos peptídeos promotores do crescimento e assemelha-se àquela da insulina. Apesar de sua sequência de aminoácidos ser diferente, a relaxina, à semelhança da insulina, consiste em duas cadeias unidas por ligações de dissulfeto, clivadas a partir de um pró-hormônio. A relaxina é encontrada no ovário, na placenta, no útero e no sangue. A síntese da relaxina foi demonstrada em células da granulosa luteinizadas do corpo lúteo. Foi constatado que ela aumenta a síntese de glicogênio e a captação de água pelo miométrio, enquanto diminui a contratilidade do útero. Em algumas espécies, a relaxina altera as propriedades mecânicas do colo do útero e dos ligamentos púbicos, facilitando o parto.

Nas mulheres, a relaxina tem sido medida por imunoensaio. Os níveis apresentaram-se mais elevados imediatamente após o surto do LH e durante a menstruação. Ainda não foi estabelecida a função fisiológica desse peptídeo.

Foram conduzidos estudos clínicos com relaxina em pacientes com dismenorreia. A relaxina também tem sido administrada a mulheres em trabalho de parto prematuro, bem como durante o trabalho de parto prolongado. Quando aplicada ao colo do útero de mulheres a termo, a relaxina facilita a dilatação e diminui o tempo de trabalho de parto.

Várias outras substâncias não esteroides são produzidas pelo ovário, como o hormônio de liberação da corticotrofina, a folistatina e as prostaglandinas. Essas substâncias provavelmente exercem efeitos parácrinos dentro do ovário.

CONTRACEPÇÃO HORMONAL (CONTRACEPTIVOS ORAIS, PARENTERAIS E IMPLANTADOS)

Na atualidade, dispõe-se de um grande número de contraceptivos orais contendo estrogênios ou progestinas (ou ambos) para uso clínico (Tabela 40-3). Essas preparações variam tanto química como farmacologicamente e apresentam muitas propriedades em comum, bem como diferenças importantes para a escolha correta do melhor agente.

São utilizados dois tipos de preparações para contracepção oral: (1) associações de estrogênios e progestinas; e (2) terapia contínua com progestina sem administração concomitante de estrogênios. Os agentes de associação são ainda divididos em formas **monofásicas** (dose constante de ambos os componentes durante o ciclo) e **bifásicas** ou **trifásicas** (mudança na dose de um ou de ambos os componentes, uma ou duas vezes durante o ciclo). Todas as preparações para uso oral são adequadamente absorvidas, e, nas combinações, nenhum dos fármacos tem a sua farmacocinética alterada de forma significativa pelo outro.

Na atualidade, nos Estados Unidos, dispõe-se apenas um contraceptivo administrado por meio de implante. O etonogestrel, também usado em alguns contraceptivos orais, está disponível como implante subcutâneo listado na Tabela 40-3. Dispõe-se de vários contraceptivos hormonais na forma de anéis vaginais ou dispositivos intrauterinos. A injeção intramuscular de grandes doses de medroxiprogesterona também proporciona uma contracepção de longa duração.

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismo de ação

As associações de estrogênios e progestinas exercem seu efeito contraceptivo, em grande parte, pela inibição seletiva da função hipofisária, resultando em inibição da ovulação. Os fármacos associados também produzem uma alteração no muco cervical, no endométrio uterino e na motilidade e secreção das tubas uterinas, diminuindo a probabilidade de concepção e implantação. O uso contínuo de progestinas como única medicação nem sempre inibe a ovulação. Por conseguinte, os outros fatores mencionados desempenham uma importante função na prevenção da gravidez quando esses agentes são utilizados.

B. Efeitos sobre o ovário

O uso crônico de agentes associados deprime a função ovariana. O desenvolvimento folicular é mínimo, e os corpos lúteos, os folículos maiores, o edema do estroma e outras características morfológicas, normalmente observadas em mulheres que ovulam, estão ausentes. Em geral, os ovários tornam-se menores, mesmo quando aumentados antes da terapia.

A maioria das pacientes volta a ter um padrão menstrual normal quando esses fármacos são suspensos. Cerca de 75% ovulam no primeiro ciclo após o tratamento, e 97% no terceiro ciclo após o tratamento. Cerca de 2% das pacientes permanecem amenorreicas por períodos de até vários anos após a interrupção do tratamento.

Os achados citológicos nos esfregaços vaginais variam, dependendo da preparação utilizada. Entretanto, com quase todos os fármacos associados, verifica-se um baixo índice de maturação, devido à presença de agentes progestacionais.

C. Efeitos sobre o útero

Após uso prolongado, o colo do útero pode sofrer certo grau de hipertrofia, com formação de pólipos. São também observados efeitos significativos sobre o muco cervical, tornando-o semelhante ao muco da pós-ovulação, isto é, mais espesso e menos copioso.

Os agentes contendo ambos estrogênios e progestinas produzem alterações morfológicas e bioquímicas adicionais no estroma endometrial sob a influência da progestina, que também estimula a secreção glandular durante a fase lútea. Os fármacos que contêm "19-nor" progestinas – particularmente aqueles com as menores quantidades de estrogênio – tendem a provocar atrofia glandular e, em geral, menos sangramento.

D. Efeitos sobre a mama

Ocorre estimulação das mamas na maioria das pacientes que usam agentes com estrogênio. Em geral, observa-se um certo aumento de tamanho. A administração de estrogênios e

booksmedicos.org

de associações de estrogênios e progestinas tende a suprimir a lactação. Quando as doses são pequenas, os efeitos sobre a amamentação não são observados. Os estudos realizados sobre a transferência dos contraceptivos orais para o leite materno sugere que apenas pequenas quantidades desses compostos passam para o leite, não sendo consideradas significativas.

E. Outros efeitos dos contraceptivos orais

***1. Efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC)* –** Os efeitos dos contraceptivos orais sobre o SNC ainda não foram bem elucidados nos humanos. Nos animais, foram observados diversos efeitos do estrogênio e da progesterona. Os estrogênios tendem a aumentar a excitabilidade do cérebro, ao passo que a progesterona tende a diminuí-la. Acredita-se também que a ação termogênica da progesterona e de algumas das progestinas sintéticas ocorre no SNC.

É muito difícil avaliar quaisquer efeitos comportamentais ou emocionais desses compostos nos seres humanos. Embora a incidência de alterações pronunciadas no humor, afeto e comportamento pareça baixa, é comumente relatada a ocorrência de alterações mais discretas. Os estrogênios estão sendo utilizados com sucesso no tratamento da síndrome de tensão pré-menstrual, depressão pós-parto e depressão climatérica.

***2. Efeitos sobre a função endócrina* –** A inibição da secreção hipofisária de gonadotrofinas já foi mencionada. Os estrogênios também alteram a estrutura e a função das glândulas suprarrenais. Quando administrados por via oral ou em altas doses, os estrogênios aumentam a concentração plasmática da α_2 globulina que se liga ao cortisol (globulina de ligação dos corticosteroides). As concentrações plasmáticas podem ser mais de duas vezes os níveis observados em indivíduos não tratados, e a excreção urinária de cortisol livre apresenta-se elevada.

Essas preparações provocam alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Foi constatado um aumento na atividade da renina plasmática, e ocorre aumento na secreção de aldosterona.

O nível de globulina de ligação da tiroxina encontra-se elevado. Em consequência, os níveis plasmáticos totais de tiroxina (T_4) estão aumentados em relação aos comumente observados durante a gravidez. Devido à ligação de uma maior quantidade de tiroxina, o nível de tiroxina livre nessas pacientes apresenta-se normal. Os estrogênios também aumentam os níveis plasmáticos de SHBG e diminuem os de androgênios livres por meio de um aumento na sua ligação; em grandes quantidades, os estrogênios podem diminuir os androgênios por supressão das gonadotrofinas.

***3. Efeitos sobre o sangue* –** Os fenômenos tromboembólicos graves observados em mulheres em uso de contraceptivos orais levaram à realização de numerosos estudos sobre os efeitos desses compostos na coagulação sanguínea. Contudo, ainda não surgiu um quadro bem definido desses efeitos. Os contraceptivos orais não alteram consistentemente o tempo de sangramento ou de coagulação. As alterações observadas assemelham-se àquelas relatadas durante a gravidez. Ocorrem aumento dos fatores VII, VIII, IX e X e diminuição da antitrombina III. Podem ser necessárias quantidades aumentadas de anticoagulantes cumarínicos para prolongar o tempo de protrombina em pacientes em uso de contraceptivos orais.

Verifica-se um aumento nos níveis séricos de ferro e na capacidade total de ligação do ferro, semelhante àquele relatado em pacientes com hepatite.

Não foram relatadas alterações significativas com qualquer consistência nos componentes celulares do sangue. Em diversos pacientes, foi constatado o desenvolvimento de anemia por deficiência de ácido fólico.

***4. Efeitos sobre o fígado* –** Esses hormônios também exercem efeitos profundos sobre a função hepática. Alguns dos efeitos são deletérios, os quais abordaremos adiante, na seção sobre efeitos colaterais. Os efeitos sobre as proteínas séricas resultam da ação dos estrogênios sobre a síntese das várias α_2-globulinas e do fibrinogênio. As haptoglobulinas séricas produzidas no fígado são diminuídas mais do que aumentadas pelo estrogênio. Alguns dos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos provavelmente são influenciados por alterações no metabolismo hepático (ver adiante).

Ocorrem também alterações significativas no metabolismo e na excreção de fármacos pelo fígado. Os estrogênios, nas quantidades observadas durante a gravidez ou usadas em contraceptivos orais, retardam a depuração da sulfobromoftaleína e reduzem o fluxo de bile. A proporção de ácido cólico nos ácidos biliares está aumentada, já a proporção de ácido quenodesoxicólico encontra-se diminuída. Essas alterações talvez sejam responsáveis pelo aumento observado na colelitíase associada ao uso desses agentes.

***5. Efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos* –** Conforme assinalado anteriormente, os estrogênios aumentam os níveis séricos de triglicerídeos, bem como o colesterol livre e esterificado. Os fosfolipídeos também estão aumentados, assim como as HDL; em geral, observa-se redução dos níveis de LDL. Embora os efeitos sejam pronunciados com doses de 100 mcg de mestranol ou de etinilestradiol, a administração de doses de 50 mcg ou menos têm efeitos mínimos. As progestinas (particularmente os derivados da "19-nortestosterona") tendem a antagonizar os efeitos dos estrogênios. As preparações que contêm pequenas quantidades de estrogênio e uma progestina podem diminuir ligeiramente os triglicerídeos e as HDL.

***6. Efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos* –** A administração de contraceptivos orais provoca alterações no metabolismo dos carboidratos semelhantes àquelas observadas durante a gravidez. Ocorre redução na taxa de absorção de carboidratos a partir do trato gastrintestinal. A progesterona aumenta os níveis basais de insulina e os de insulina induzida pela ingestão de carboidratos. As preparações com progestinas mais potentes, como o norgestrel, podem causar reduções progressivas da tolerância aos carboidratos no decorrer de vários anos. Entretanto, as alterações na tolerância à glicose são reversíveis com a suspensão da medicação.

***7. Efeitos sobre o sistema cardiovascular* –** Esses fármacos provocam pequenos aumentos do débito cardíaco associados à elevação das pressões sistólica e diastólica e da frequência cardíaca. A pressão normaliza-se quando o tratamento é concluído. Embora seja pequena na maioria das pacientes, a magnitude da alteração da pressão arterial é pronunciada em alguns casos. É importante acompanhar a pressão arterial em todas as pacientes. Há relatos de elevação da pressão arterial em algumas mulheres na pós-menopausa tratadas apenas com estrogênios.

***8. Efeitos sobre a pele* –** Foi constatado que os contraceptivos orais aumentam a pigmentação da pele (cloasma). Esse efeito parece ser intensificado em mulheres de pele escura e expostas à luz ultravioleta. Algumas das progestinas semelhantes aos

booksmedicos.org

androgênios podem aumentar a produção de sebo, causando acne em algumas pacientes. Entretanto, como o androgênio ovariano está suprimido, muitas pacientes percebem uma redução na produção de sebo, acne e crescimento terminal dos pelos. As preparações de contraceptivos orais sequenciais, bem como os estrogênios isoladamente, com frequência diminuem a produção de sebo.

Usos clínicos

A contracepção oral constitui a aplicação mais importante dos estrogênios e progestinas combinados. Dispõe-se de grande número de preparações para essa finalidade específica, algumas das quais estão relacionadas na Tabela 40-3. Elas são especialmente embaladas para facilitar a sua administração. Em geral, essas preparações são muito efetivas; quando esses agentes são administrados de acordo com as instruções, o risco de contracepção é muito pequeno. A taxa de gravidez com os agentes de associação é estimada em cerca de 5 a 12 por 100 mulheres-ano de risco. (Em condições de adesão perfeita da paciente, a taxa de gravidez deve ser de 0,5 a 1 por 100 mulheres-ano.) Foi observada a ocorrência de falha contraceptiva em algumas pacientes quando uma ou mais doses foram omitidas, quando também utilizaram fenitoína (que pode aumentar o catabolismo dos compostos), ou nos casos em que usaram antibióticos que alteram o ciclo êntero-hepático dos metabólitos.

As progestinas e os estrogênios também são úteis no tratamento da endometriose. Quando o principal sintoma consiste em dismenorreia grave, a supressão da ovulação com estrogênio isoladamente pode ser acompanhada de períodos sem dor. Todavia, na maioria das pacientes, essa abordagem é inadequada. A administração em longo prazo de grandes doses de progestinas ou associações de progestinas e estrogênios impede a eliminação periódica do tecido endometrial e, em alguns casos, leva ao desenvolvimento de fibrose endometrial e impede a reativação de implantes por períodos prolongados de tempo.

A exemplo da maioria das preparações hormonais, muitos dos efeitos indesejáveis consistem em ações fisiológicas ou farmacológicas, que são questionáveis apenas por não serem pertinentes à situação para a qual estão sendo usadas. Por conseguinte, deve-se escolher o produto que contém as menores quantidades efetivas de hormônios.

Efeitos colaterais

A incidência de toxicidades graves reconhecidas em associação ao uso desses fármacos é baixa – bem inferior aos riscos associados à gravidez. Ocorrem diversas alterações reversíveis no metabolismo intermediário. Os efeitos adversos menores são frequentes, porém a maioria é discreta, e muitos deles, transitórios. Os problemas persistentes podem responder a uma simples mudança na formulação da pílula. Embora não costume haver necessidade de suspender a medicação por esses motivos, até um terço de todas as pacientes que começaram a tomar contraceptivos orais suspende o seu uso por motivos diferentes do desejo de engravidar.

A. Efeitos colaterais leves

1. Náuseas, mastalgia, sangramento inesperado e edema estão relacionados com a quantidade de estrogênio na preparação. Com frequência, esses efeitos podem ser aliviados por uma mudança da preparação, escolhendo-se um produto com menores quantidades de estrogênio, ou agentes que contenham progestinas com efeitos mais androgênicos.
2. Alterações nas proteínas séricas e outros efeitos sobre a função endócrina (ver anteriormente) devem ser considerados quando se avalia a função tireoidiana, suprarrenal ou hipofisária. Acredita-se que os aumentos na velocidade de hemossedimentação decorram dos níveis aumentados de fibrinogênio.
3. A cefaleia é discreta e, com frequência, transitória. Todavia, a enxaqueca com frequência se agrava, e foi relatada a sua associação com o aumento de acidentes vasculares encefálicos. Quando isso ocorre ou quando a enxaqueca surge durante a terapia com esses agentes, deve-se interromper o tratamento.
4. Algumas vezes, não ocorre sangramento por suspensão – mais frequentemente com preparações combinadas –, o que pode levar a certa confusão com relação à gravidez. Se isso estiver perturbando a paciente, pode-se recorrer a uma preparação diferente ou a outros métodos de contracepção.

B. Efeitos colaterais moderados

Qualquer um dos seguintes efeitos colaterais pode exigir a interrupção dos contraceptivos orais:

1. O sangramento inesperado constitui o problema mais comum associado ao uso de agentes progestacionais isoladamente para contracepção. Ocorre em até 25% das pacientes. É observado com mais frequência em pacientes que tomam preparações em baixas doses do que naquelas que usam pílulas de combinação com níveis mais elevados de progestina e estrogênio. Os contraceptivos orais bifásicos e trifásicos (Tabela 40-3) diminuem o sangramento inesperado, sem aumentar o conteúdo total de hormônio.
2. O ganho de peso é mais comum com o uso de fármacos combinados que contêm progestinas semelhantes aos androgênios. Em geral, pode ser controlado ao se trocar o contraceptivo por uma preparação com menos efeito de progestina ou com dieta.
3. Pode ocorrer aumento da pigmentação cutânea, particularmente em mulheres de pele escura. Tende a aumentar com o passar do tempo, sendo a incidência de cerca de 5% no final do primeiro ano e de cerca de 40% depois de 8 anos. Acredita-se que o aumento da pigmentação seja exacerbado pela deficiência de vitamina B. Com frequência, é reversível com a interrupção da medicação, mas pode desaparecer muito lentamente.
4. A acne pode ser exacerbada por agentes que contêm progestinas semelhantes aos androgênios (Tabela 40-2), já os agentes com grandes quantidades de estrogênio geralmente produzem uma acentuada melhora da acne.
5. O hirsutismo pode ser agravado pelos derivados da "19-nortestosterona", e, nessas pacientes, prefere-se o uso de associações com progestinas não androgênicas.
6. Foi relatada a ocorrência de dilatação ureteral semelhante àquela observada durante a gravidez, sendo a bacteriúria mais frequente.
7. As infecções vaginais são mais comuns e de tratamento mais difícil em pacientes que usam contraceptivos orais.
8. Ocorre amenorreia em algumas pacientes. Após a interrupção da administração de contraceptivos orais, 95% das pacientes com história menstrual normal apresentam períodos regulares, e todas, à exceção de um pequeno número, voltam a ter ciclos normais em poucos meses. Todavia, algumas pacientes permanecem amenorreicas durante vários anos. Muitas dessas pacientes também apresentam galactorreia. As pacientes que tinham irregularidades menstruais

booksmedicos.org

antes do uso de contraceptivos orais mostram-se particularmente suscetíveis à amenorreia prolongada quando os agentes são interrompidos. Os níveis de prolactina devem ser determinados nessas pacientes, visto que muitas delas apresentam prolactinomas.

C. Efeitos colaterais graves

1. Distúrbios vasculares – A tromboembolia foi um dos primeiros efeitos graves não previstos a serem relatados e tem sido o mais estudado.

a. Doença tromboembólica venosa – Em mulheres que não usam contraceptivos orais, ocorre doença tromboembólica superficial ou profunda em cerca de 1 a cada 1.000 mulheres-ano. A incidência global desses distúrbios em pacientes que utilizam contraceptivos orais em baixas doses é cerca de três vezes maior. O risco desse distúrbio aumenta durante o primeiro mês de uso dos contraceptivos orais e permanece constante por vários anos ou mais. O risco volta ao normal dentro de um mês quando se suspende o contraceptivo oral. O risco de trombose venosa ou de embolia pulmonar apresenta-se aumentado entre mulheres com predisposição, como estase, alteração dos fatores da coagulação, como antitrombina III, níveis elevados de homocisteína ou lesão. Os distúrbios genéticos, inclusive mutações nos genes que controlam a produção de proteína C (fator V de Leiden), proteína S, cofator hepático II e outros, aumentam muito o risco de tromboembolia venosa. A incidência desses distúrbios é demasiado baixa para que se efetue uma triagem por métodos atuais com relação custo-benefício favorável; todavia, a ocorrência pregressa de episódios ou a obtenção de uma história familiar podem ser úteis na identificação de pacientes com risco aumentado.

A incidência de tromboembolia venosa parece estar relacionada com o conteúdo de estrogênio, mas não de progestina, dos contraceptivos orais, e não relaciona-se com a idade, com o número de partos, com a presença de obesidade leve ou com o tabagismo. A diminuição do fluxo sanguíneo venoso, a proliferação endotelial nas veias e artérias e o aumento da coagulabilidade do sangue em consequência de alterações nas funções plaquetárias e no sistema fibrinolítico contribuem para o aumento na incidência de trombose. O principal inibidor plasmático da trombina, a antitrombina III, está consideravelmente diminuído durante o uso de contraceptivos orais. Essa alteração, que já é observada no primeiro mês de tratamento, perdura enquanto o tratamento for mantido, porém desaparece dentro de um mês após a interrupção do fármaco.

b. Infarto do miocárdio – O uso de contraceptivos orais está associado a um risco ligeiramente maior de infarto do miocárdio em mulheres obesas, com história de pré-eclâmpsia ou de hipertensão, ou que apresentam hiperlipoproteinemia ou diabetes. Verifica-se um risco muito mais alto nas mulheres que fumam. O risco atribuível aos contraceptivos orais em mulheres com 30 a 40 anos que não fumam é de cerca de 4 casos por 100.000 usuárias por ano, em comparação com 185 casos por 100.000 entre mulheres de 40 a 44 anos que fumam bastante. Acredita-se que a associação ao infarto do miocárdio envolve uma aceleração da aterogênese, devido à redução da tolerância à glicose, aos níveis diminuídos de HDL, aos níveis elevados de LDL e a um aumento da agregação plaquetária. Além disso, a facilitação do espasmo arterial coronariano pode desempenhar uma função em algumas dessas pacientes. O componente progestacional dos contraceptivos orais diminui os níveis de HDL-colesterol em proporção à atividade androgênica da progestina. Por conseguinte, o efeito final dependerá da composição específica da pílula utilizada e da suscetibilidade da paciente aos efeitos específicos. Estudos recentes sugerem que o risco de infarto não está aumentado em usuárias que abandonaram o uso de contraceptivos orais.

c. Doença vascular cerebral – O risco de acidente vascular encefálico (AVE) concentra-se em mulheres com mais de 35 anos. Ele está aumentado em usuárias atuais de contraceptivos orais, mas não nas que deixaram de usá-los. Entretanto, foi constatado um aumento na incidência de hemorragia subaracnoidea entre usuárias tanto atuais como passadas, que pode aumentar com o passar do tempo. O risco de AVE trombótico ou hemorrágico, atribuível ao uso de contraceptivos orais (com base em preparações mais antigas com doses mais altas), foi estimado em cerca de 37 casos por 100.000 usuárias por ano.

Em resumo, os dados disponíveis indicam que os contraceptivos orais aumentam o risco de vários distúrbios cardiovasculares em todas as idades, tanto em fumantes como em não fumantes. Todavia, esse risco parece concentrar-se em mulheres com 35 anos ou mais que fumam intensamente. É evidente que esses fatores de risco devem ser considerados em cada paciente para a qual se considera o uso de contraceptivos orais. Alguns especialistas sugerem que se faça uma triagem quanto à coagulopatia antes de se iniciar o uso de contraceptivo oral.

2. Distúrbios gastrintestinais – Foram relatos muitos casos de icterícia colestática em pacientes em uso de fármacos contendo progestina. As diferenças na incidência desses distúrbios de uma população para outra sugerem a participação de fatores genéticos. A icterícia causada por esses agentes assemelha-se àquela produzida por outros esteroides 17-alquil substituídos. Ocorre com mais frequência nos primeiros três ciclos e é particularmente comum em mulheres com história de icterícia colestática durante a gravidez. A icterícia e o prurido desaparecem 1 a 8 semanas após a interrupção do fármaco.

Foi também constatado que esses agentes aumentam a incidência de doença sintomática da vesícula biliar, inclusive colecistite e colangite. Isso provavelmente resulta das alterações responsáveis pela icterícia e de alterações dos ácidos biliares já descritas.

Além disso, parece que a incidência de adenomas hepáticos aumenta em mulheres que usam contraceptivos orais. Foi também relatada a ocorrência de doença intestinal isquêmica secundária à trombose das artérias celíaca e mesentéricas superior e inferior em mulheres que utilizam esses fármacos.

3. Depressão – Em cerca de 6% das pacientes tratadas com algumas preparações, ocorre depressão em grau suficiente para exigir a interrupção do tratamento.

4. Câncer – A ocorrência de tumores malignos em pacientes em uso de contraceptivos orais foi muito estudada. Hoje, tornou-se claro que esses compostos *reduzem* o risco de câncer endometrial e ovariano. O risco de câncer de mama durante toda a vida, na população como um todo, não parece ser afetado pelo uso de contraceptivos orais. Alguns estudos mostraram um risco aumentado em mulheres mais jovens, e é possível que os tumores que se desenvolvem nessas mulheres se tornem clinicamente aparentes em uma idade mais precoce. A relação entre o risco de câncer cervical e o uso de contraceptivos orais continua controversa. Convém assinalar que vários estudos recentes associam o uso de contraceptivos orais em mulheres com infecção pelo papilomavírus humano a um risco aumentado de câncer cervical.

booksmedicos.org

5. Outros – Além dos efeitos já mencionados, foram relatadas várias outras reações adversas, para as quais não se estabeleceu nenhuma relação causal. Nesse grupo estão incluídos alopecia, eritema multiforme, eritema nodoso e outros distúrbios da pele.

Contraindicações e precauções

Esses fármacos estão contraindicados para pacientes com tromboflebite, fenômenos tromboembólicos, bem como distúrbios cardiovasculares e vasculares cerebrais ou história pregressa desses distúrbios. Os contraceptivos orais não devem ser utilizados no tratamento do sangramento vaginal, quando a causa não é conhecida. Seu uso deve ser evitado em pacientes com tumores de mama suspeitos ou diagnosticados ou com outras neoplasias dependentes de estrogênio. Como essas preparações têm produzido um agravamento dos distúrbios preexistentes, devem ser evitadas ou usadas com cautela em pacientes com doença hepática, asma, eczema, enxaqueca, diabetes, hipertensão, neurite óptica, neurite retrobulbar ou distúrbios convulsivos.

Os contraceptivos orais podem provocar edema; por esse motivo, devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com insuficiência cardíaca ou nas quais o edema é indesejável ou perigoso.

Os estrogênios podem aumentar a velocidade de crescimento de fibroides. Por conseguinte, para mulheres portadoras desses tumores, devem-se escolher agentes com as menores quantidades de estrogênio e as progestinas mais androgênicas. O uso de agentes progestacionais isoladamente para contracepção pode ser de particular utilidade nesses pacientes (ver adiante).

Esses fármacos estão contraindicados para adolescentes nas quais o fechamento das epífises não está completo.

As mulheres em uso de contraceptivos orais devem ser informadas quanto à ocorrência de uma importante interação com os agentes antimicrobianos. Como a flora gastrintestinal normal aumenta o ciclo êntero-hepático (e a biodisponibilidade) dos estrogênios, os agentes antimicrobianos que interferem nesses microrganismos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Além disso, a coadministração com potentes indutores das enzimas do metabolismo microssômico hepático, como a rifampicina, pode aumentar o catabolismo hepático dos androgênios e das progestinas e diminuir a eficácia dos contraceptivos orais.

Contracepção apenas com progestinas

As progestinas em pequenas doses, quando administradas por via oral ou na forma de implantes sob a pele, podem ser usadas para contracepção. Mostram-se particularmente apropriadas para uso em pacientes nas quais a administração de estrogênio não é indicada. São quase tão efetivas quanto os dispositivos intrauterinos ou as pílulas de combinação que contêm 20 a 30 mcg de etinilestradiol. Verifica-se uma alta incidência de sangramento anormal.

Pode-se obter também uma contracepção efetiva mediante a injeção de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), a cada 3 meses. Depois de uma dose de 150 mg, a ovulação é inibida durante pelo menos 14 semanas. Quase todas as usuárias apresentam episódios de perda de sangue e de sangramento imprevisíveis. A perda de sangue e o sangramento diminuem com o passar do tempo, sendo comum a ocorrência de amenorreia. Essa preparação não é desejável para mulheres que planejam uma gravidez pouco depois da interrupção do tratamento, visto que a supressão da ovulação pode persistir, algumas vezes, por um período de até 18 meses após a última injeção. O uso prolongado de DMPA diminui a perda de sangue menstrual e está associado a um risco diminuído de câncer endometrial. A supressão da secreção endógena de estrogênio pode estar associada a uma redução reversível da densidade óssea, e as alterações nos lipídeos plasmáticos estão associadas a um risco aumentado de aterosclerose.

O método de implante de progestina utiliza a implantação subcutânea de cápsulas com etonogestrel. Essas cápsulas liberam de um quinto a um terço de esteroides em comparação com os agentes orais, são muito efetivas e duram 2 a 4 anos. Os baixos níveis de hormônio exercem pouco efeito sobre o metabolismo das lipoproteínas e dos carboidratos ou sobre a pressão arterial. As desvantagens incluem a necessidade de inserção e remoção cirúrgicas das cápsulas, bem como a ocorrência de sangramento irregular em lugar das menstruações previsíveis. Em um pequeno número de mulheres, foi observado uma associação entre a hipertensão intracraniana e um tipo mais antigo de implante que usa norgestrel. As pacientes que apresentam cefaleia ou distúrbios visuais devem ser avaliadas à procura de papiledema.

A contracepção com progestinas mostra-se útil em pacientes com doença hepática, hipertensão, psicose ou deficiência intelectual ou tromboembolia anterior. Os efeitos colaterais consistem em cefaleia, tontura, distensão e ganho de peso de 1 a 2 kg, bem como redução reversível da tolerância à glicose.

Contraceptivos pós-coito

A gravidez pode ser evitada após o coito pela administração de estrogênio isoladamente, progestina também isoladamente ou em associação (contracepção "**do dia seguinte**"). Quando o tratamento é iniciado dentro de 72 horas, mostra-se efetivo em 99% dos casos. A Tabela 40-4 fornece alguns esquemas efetivos. Com frequência, os hormônios são administrados com antieméticos, visto que 40% das pacientes apresentam náuseas ou vômitos. Outros efeitos colaterais consistem em cefaleia, tontura, hipersensibilidade das mamas e cólicas abdominais e câimbras nas pernas. A proposta de tornar esses agentes disponíveis sem a necessidade de prescrição nos Estados Unidos gerou considerável controvérsia.

A mifepristona, um antagonista dos receptores de progesterona e de glicocorticoides, exerce um efeito luteolítico e mostra-se efetiva como contraceptivo pós-coito. Quando associada a uma prostaglandina, constitui também um abortivo efetivo.

Efeitos benéficos dos contraceptivos orais

Tornou-se evidente que a redução na dose dos componentes dos contraceptivos orais diminuiu acentuadamente os efeitos adversos leves e graves, proporcionando assim, um método relativamente seguro e conveniente de contracepção para muitas mulheres jovens. Foi também constatado que o tratamento com contraceptivos orais está associado a muitos benefícios

TABELA 40-4 Esquemas para uso de contraceptivos pós-coito

Estrogênios conjugados: 10 mg, 3 ×/dia durante 5 dias
Etinilestradiol: 2,5 mg, 2 ×/dia durante 5 dias
Dietilestilbestrol: 50 mg/dia durante 5 dias
Mifepristona: 600 mg, 1 ×, com misoprostol, 400 mcg , 1×[1]
L-norgestrel: 1,5 mg, 1 ×[2]
L- norgestrel: 0,75 mg, 2 ×/dia no dia 1[2]
Norgestrel: 0,5 mg, com etinilestradiol, 0,05 mg[2] : 2 comprimidos e, a seguir, 2 em 12 horas.

[1]Mifepristona administrada no dia 1, misoprostol, no dia 3.

[2]Vendidos como *kits* contraceptivos de emergência.

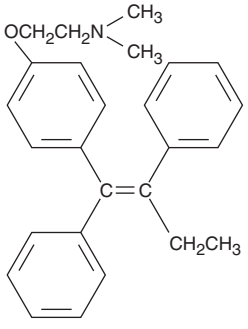
booksmedicos.org

não relacionados com a contracepção. Entre esses benefícios, destaca-se uma redução no risco de cistos ovarianos, cânceres de ovário e endometrial e doença mamária benigna. Verifica-se uma menor incidência de gravidez ectópica. A deficiência de ferro e a artrite reumatoide são menos comuns, e o seu uso pode diminuir os sintomas pré-menstruais, a dismenorreia, a endometriose, a acne e o hirsutismo.

■ INIBIDORES E ANTAGONISTAS DOS ESTROGÊNIOS E DA PROGESTERONA

TAMOXIFENO E AGONISTAS PARCIAIS RELACIONADOS AOS ESTROGÊNIOS

O tamoxifeno, um inibidor agonista parcial e competitivo do estradiol no receptor de estrogênio (Figura 40-5), foi o primeiro **modulador seletivo dos receptores de estrogênio** a ser introduzido. O mecanismo de suas relações de agonista/antagonista misto com o receptor de estrogênio foi intensamente estudado, porém ainda não está totalmente elucidado. As hipóteses incluem o recrutamento de diferentes correguladores para o receptor de estrogênio quando se liga ao tamoxifeno, em lugar de se ligar ao estrogênio, ativação diferencial de heterodímeros (ERα-ERβ) *versus* homodímeros, competição do ERα pelo ERβ e outros mecanismos possíveis. É bastante utilizado no tratamento paliativo do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e foi aprovado para quimioprevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (ver Capítulo 54). Trata-se de um agente não esteroide (ver estrutura adiante), administrado por via oral. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em poucas horas. O tamoxifeno tem meia-vida inicial de 7 a 14 horas na circulação e é excretado sobretudo pelo fígado. É administrado em doses de 10 a 20 mg, duas vezes ao dia. Em 25% das pacientes, ocorrem ondas de calor, náuseas e vômitos, e são observados muitos outros efeitos colaterais menores. Estudos efetuados em pacientes tratadas com tamoxifeno como terapia adjuvante do câncer de mama em estágio inicial mostraram uma redução de 35% no câncer de mama contralateral. Todavia, a terapia adjuvante administrada depois de cinco anos a pacientes com câncer de mama não produziu qualquer melhoria adicional no desfecho. De fato, as linhagens resistentes de células tumorais podem reconhecer o tamoxifeno como agonista, e não como antagonista, talvez devido a alterações nos correguladores que interagem com o receptor de estrogênio. O **toremifeno** é um composto estruturalmente semelhante, com propriedades, indicações e toxicidades muito similares.



Tamoxifeno

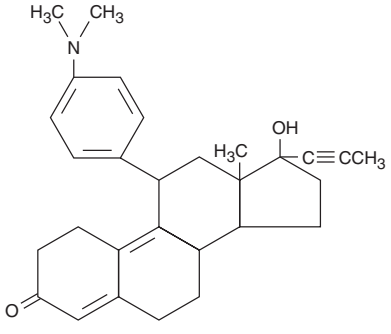
Em pacientes tratadas com tamoxifeno após menopausa espontânea ou cirúrgica, foi também relatada a prevenção da perda esperada da densidade óssea da coluna lombar e das alterações dos lipídeos plasmáticos, compatível com uma redução no risco de aterosclerose. Todavia, essa atividade agonista também afeta o útero e pode aumentar o risco de câncer endometrial.

O **raloxifeno** é outro agonista-antagonista parcial dos estrogênios em alguns tecidos-alvo, mas não em todos eles. Possui efeitos semelhantes sobre os lipídeos e sobre o osso, mas não parece estimular o endométrio ou a mama. Embora esteja sujeito a um elevado efeito de primeira passagem, o raloxifeno apresenta um volume de distribuição muito grande e uma meia-vida longa (> 24 horas), de modo que pode ser administrado uma vez ao dia. O raloxifeno foi aprovado nos Estados Unidos para a prevenção da osteoporose na pós-menopausa e para profilaxia do câncer de mama em mulheres com fatores de risco. Novos SERM foram desenvolvidos e um deles, o **bazedoxifeno**, em associação com estrogênios conjugados, está aprovado para o tratamento dos sintomas da menopausa e a profilaxia da osteoporose pós-menopausa.

O **clomifeno** é um estrogênio fraco, um agonista parcial mais antigo, que também atua como inibidor competitivo dos estrogênios endógenos (Figura 40-5). É usado como agente indutor da ovulação (ver adiante).

MIFEPRISTONA (RU 486)

A mifepristona é um "19-noresteroide", que se liga firmemente ao receptor de progesterona, inibindo a atividade da progesterona. O fármaco tem propriedades luteolíticas em 80% das mulheres quando administrado na metade do período lúteo. O mecanismo desse efeito não é conhecido, mas pode fornecer a base para o uso da mifepristona como contraceptivo (em oposição a um abortivo). Todavia, como o composto possui meia-vida longa, a administração de grandes doses pode prolongar a fase folicular do ciclo subsequente, dificultando o seu uso contínuo para essa finalidade. A administração de 600 mg em dose única mostra-se efetiva como contraceptivo pós-coito de emergência, embora possa resultar em atraso da ovulação no ciclo seguinte. Conforme assinalado no Capítulo 39, o fármaco liga-se também ao receptor de glicocorticoides e atua como antagonista. Estudos clínicos limitados sugerem que a mifepristona ou outros análogos com propriedades semelhantes são úteis no tratamento da endometriose, síndrome de Cushing, câncer de mama e, possivelmente, outras neoplasias, como meningiomas que contêm receptores de glicocorticoides ou de progesterona.



Mifepristona

Até o momento, o principal uso da mifepristona tem sido a interrupção da gravidez em seu estágio inicial. A administração de doses de 400 a 600 mg/dia, durante 4 dias, ou de 800 mg/dia

booksmedicos.org

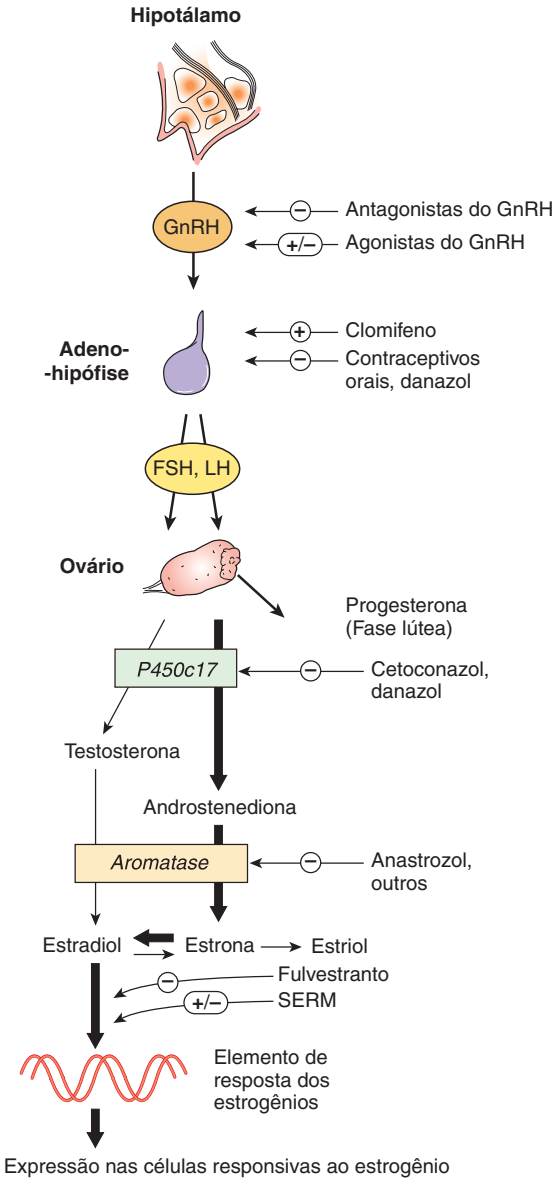


FIGURA 40-5 Controle da secreção ovariana e ações de seus hormônios. Na fase folicular, o ovário produz principalmente estrogênios; na fase lútea, estrogênios e progesterona. SERM, moduladores seletivos dos receptores de estrogênio. Ver o texto.

durante 2 dias resultou em término bem-sucedido da gravidez em mais de 85% das mulheres estudadas. O principal efeito colateral consistiu em sangramento prolongado, que, na maioria das ocasiões, não exigiu tratamento. Foi constatada a eficácia da associação de uma dose única oral de 600 mg de mifepristona e de um pessário vaginal contendo 1 mg de prostaglandina E_1 ou de misoprostol oral para interromper a gravidez em mais de 95% das pacientes tratadas durante as primeiras sete semanas após a concepção. Os efeitos colaterais das medicações consistiram em vômitos, diarreia e dor abdominal ou pélvica. Até 5% das pacientes apresentaram sangramento vaginal, exigindo intervenção. Devido a esses efeitos colaterais, a mifepristona só é administrada por médicos em centros de planejamento familiar. **Nota:** em um número muito pequeno de casos, o uso de um comprimido vaginal para a dose de prostaglandina foi associado à sepse, de modo que se recomenda que *ambos* os fármacos sejam administrados por via oral a todas as pacientes.

A ZK 98734 (lilopristona) é um potente inibidor da progesterona experimental e abortivo em doses de 25 mg duas vezes ao dia. À semelhança da mifepristona, parece também exercer uma atividade antiglicocorticoide.

DANAZOL

O danazol, um derivado isoxazol da etisterona (17α-etiniltestosterona), com fracas atividades progestacional, androgênica e glicocorticoide, é utilizado para suprimir a função ovariana. O danazol inibe o surto de LH e de FSH na metade do ciclo e pode impedir o aumento compensatório do LH e do FSH que ocorre após castração em animais; todavia, não diminui de forma significativa nem suprime os níveis basais de LH ou de FSH em mulheres normais (Figura 40-5). O danazol liga-se aos receptores de androgênio, progesterona e glicocorticoides e pode translocar o receptor de androgênio para dentro do núcleo, dando início à síntese de RNA específica para androgênios. O danazol não se liga a receptores intracelulares de estrogênio, porém conecta-se à globulina de ligação dos hormônios sexuais e à globulina de ligação de corticosteroides. Inibe a P450scc (a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol), a 3β-hidroxiesteroide desidrogenase, a 17α-hidroxiesteroide desidrogenase, a P450c17 (17α-hidroxilase), a P450c11 (11β-hidroxilase) e a P450c21 (21β-hidroxilase). Todavia, não inibe a aromatase, a enzima necessária para a síntese de estrogênio. O danazol aumenta a depuração média da progesterona, provavelmente ao competir com o hormônio pelas proteínas de ligação; pode exercer efeitos semelhantes sobre outros hormônios esteroides ativos. A etisterona, um importante metabólito do danazol, exerce efeitos tanto progestacionais como androgênicos leves.

O danazol é metabolizado lentamente nos seres humanos, com meia-vida de mais de 15 horas. Isso resulta em níveis circulantes estáveis quando administrado duas vezes ao dia. É muito concentrado no fígado, nas glândulas suprarrenais e nos rins, e excretado tanto nas fezes como na urina.

O danazol tem sido usado como inibidor da função gonadal, e a sua principal aplicação é no tratamento da endometriose. Para essa finalidade, pode ser administrado em uma dose de 600 mg/dia. A dose é reduzida para 400 mg/dia depois de um mês e para 200 mg/dia em dois meses. Cerca de 85% das pacientes exibem uma melhora acentuada em 3 a 12 meses.

O danazol também tem sido usado no tratamento da doença fibrocística da mama e em distúrbios hematológicos ou alérgicos, incluindo a hemofilia, a doença de Christmas, a púrpura trombocitopênica idiopática e o edema angioneurótico.

Os principais efeitos colaterais consistem em ganho de peso, edema, diminuição do tamanho das mamas, acne e pele oleosa, maior crescimento dos pelos, voz grave, cefaleia, ondas de calor, alterações da libido e câimbras musculares. Embora seja muito comum observar efeitos colaterais leves, raramente é necessário interromper o uso do fármaco devido à ocorrência desses efeitos. Em certas ocasiões, em virtude de sua atividade glicocorticoide inerente, o danazol pode causar supressão da suprarrenal.

O danazol deve ser usado com muita cautela em pacientes com disfunção hepática, pois há relatos de que o fármaco provoca lesão hepatocelular leve a moderada em algumas pacientes, com base nas alterações enzimáticas observadas. Seu uso está contraindicado durante a gravidez e a amamentação, porque pode produzir anormalidades urogenitais no lactente.

booksmedicos.org

OUTROS INIBIDORES

O **anastrozol**, um inibidor não esteroide seletivo da aromatase (a enzima necessária para a síntese de estrogênio, Figuras 40-2 e 40-5), mostra-se efetivo em algumas mulheres cujos tumores de mama se tornaram resistentes ao tamoxifeno (ver Capítulo 54). O **letrozol** assemelha-se ao anastrozol. O **exemestano**, uma molécula esteroide, é um inibidor irreversível da aromatase. À semelhança do anastrozol e do letrozol, o exemestano foi aprovado para uso em mulheres com câncer de mama avançado (ver Capítulo 54).

Vários outros inibidores da aromatase estão sendo objeto de estudos clínicos em pacientes com câncer de mama. O **fadrozol** é um inibidor não esteroide (triazol) oral da atividade da aromatase. Esses compostos parecem tão efetivos quanto o tamoxifeno. Além de seu uso no câncer de mama, os inibidores da aromatase têm sido utilizados com sucesso como adjuvantes dos antagonistas dos estrogênios no tratamento da puberdade precoce e como tratamento primário na síndrome de aromatase excessiva.

O **fulvestranto** é um antagonista puro dos receptores de estrogênio, que tem sido um pouco mais efetivo do que os agentes com efeitos agonistas parciais em algumas pacientes que se tornaram resistentes ao tamoxifeno. O fulvestranto está aprovado para uso em pacientes com câncer de mama que se tornaram resistentes ao tamoxifeno. O ICI 164,384 é um antagonista mais recente, que inibe a dimerização do receptor de estrogênio ocupado e que interfere na sua ligação ao DNA.

O **GnRH** e seus análogos (**nafarrelina**, **busserrelina**, etc.) tornaram-se importantes tanto para estimular como para inibir a função ovariana. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 37.

AGENTES INDUTORES DA OVULAÇÃO

CLOMIFENO

O citrato de clomifeno, um agonista estrogênico parcial, está estreitamente relacionado com o estrogênio clorotrianiseno (Figura 40-3). Esse composto é bem absorvido quando administrado por via oral. Apresenta meia-vida de 5 a 7 dias e é excretado primariamente na urina. Apresenta ligação significativa às proteínas e circulação êntero-hepática; distribui-se no tecido adiposo.

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismos de ação

O clomifeno é um agonista parcial nos receptores de estrogênio. Os efeitos agonistas estrogênicos são mais bem demonstrados em animais com deficiência gonádica pronunciada. Foi também constatado que o clomifeno inibe efetivamente a ação de estrogênios mais potentes. Nos seres humanos, esse efeito leva ao aumento da secreção de gonadotrofinas e estrogênios ao inibir a retroalimentação negativa do estradiol sobre as gonadotrofinas (Figura 40-5).

B. Efeitos

A importância farmacológica desse composto reside na sua capacidade de estimular a ovulação em mulheres com oligomenorreia ou amenorreia e com disfunção ovulatória. A maioria das pacientes apresenta síndrome do ovário policístico, um distúrbio comum que acomete 7% das mulheres em idade reprodutiva. A síndrome caracteriza-se por hiperandrogenismo ovariano dependente de gonadotrofinas, associado a anovulação e infertilidade. Com frequência, o distúrbio é acompanhado de hiperandrogenismo suprarrenal. O clomifeno provavelmente bloqueia a influência inibitória de retroalimentação dos estrogênios sobre o hipotálamo, produzindo um surto de gonadotrofinas, que resulta em ovulação.

Usos clínicos

O clomifeno é utilizado no tratamento de distúrbios da ovulação em pacientes que desejam engravidar. Em geral, uma única ovulação é induzida por um ciclo único de terapia, e a paciente precisa ser tratada repetidas vezes até engravidar, visto que a função ovulatória normal geralmente não se restabelece. O composto não tem nenhum valor em pacientes com insuficiência ovariana ou hipofisária.

Quando se administra clomifeno em doses de 100 mg/dia durante cinco dias, observa-se uma elevação dos níveis plasmáticos de LH e de FSH depois de vários dias. Nas pacientes que ovulam, a elevação inicial é seguida de um segundo aumento dos níveis de gonadotrofinas, imediatamente antes da ovulação.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns em pacientes tratadas com clomifeno consistem em ondas de calor, que se assemelham àquelas apresentadas por pacientes na menopausa. Essas ondas de calor tendem a ser discretas e desaparecem com a suspensão do fármaco. Existem relatos ocasionais de sintomas oculares, devido à intensificação e ao prolongamento de pós-imagens. Em geral, esses sintomas são de curta duração. Em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de cefaleia, constipação intestinal, reações cutâneas alérgicas e queda reversível dos cabelos.

O uso efetivo do clomifeno está associado a alguma estimulação dos ovários e, em geral, ao aumento de tamanho dos ovários. O grau de aumento tende a ser maior e a sua incidência mais elevada em pacientes que já apresentam ovários aumentados no início da terapia.

Foram também relatados vários outros sintomas, como náuseas, vômitos, aumento da tensão nervosa, depressão, fadiga, hipersensibilidade das mamas, ganho de peso, frequência urinária e menstruação intensa. Todavia, esses sintomas parecem resultar das alterações hormonais associadas a um ciclo menstrual ovulatório, mais do que da medicação. A incidência de gravidez múltipla é de cerca de 10%. Não foi constatado ter o clomifeno qualquer efeito colateral quando administrado inadvertidamente a mulheres já grávidas.

Contraindicações e precauções

É preciso ter precauções especiais em pacientes com ovários de tamanho aumentado. Acredita-se que essas mulheres sejam mais sensíveis ao fármaco, devendo, portanto, receber pequenas doses. Qualquer paciente que se queixe de sintomas abdominais deve ser examinada cuidadosamente. Ocorre aumento máximo do ovário depois de um curso de cinco dias de tratamento, e muitas pacientes podem exibir um aumento palpável no tamanho do ovário em torno do 7º ao 10º dia. O tratamento com clomifeno por mais de um ano pode estar associado a risco aumentado de câncer ovariano de baixo grau; entretanto, a evidência desse efeito não é conclusiva.

Além disso, é preciso ter precauções especiais com pacientes que apresentam sintomas visuais associados à terapia com clomifeno, pois esses sintomas podem tornar certas atividades mais perigosas, como dirigir automóveis.

booksmedicos.org

OUTROS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS DISTÚRBIOS DA OVULAÇÃO

Além do clomifeno, são usados vários outros agentes hormonais e não hormonais no tratamento dos distúrbios anovulatórios. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 37.

■ OS TESTÍCULOS (ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS, ANTIANDROGÊNIOS E CONTRACEPÇÃO MASCULINA)

O testículo, à semelhança do ovário, desempenha funções tanto gametogênicas como endócrinas. O início da função gametogênica dos testículos é controlado, em grande parte, pela secreção hipofisária de FSH. São também necessárias concentrações elevadas de testosterona localmente para a produção contínua de espermatozoides nos túbulos seminíferos. As células de Sertoli nos túbulos seminíferos podem constituir a fonte do estradiol produzido pelos testículos por meio da aromatização da testosterona sintetizada localmente. Com a estimulação do LH, a testosterona é sintetizada pelas células intersticiais ou de Leydig que se encontram nos espaços entre os túbulos seminíferos.

As células de Sertoli no testículo sintetizam e secretam uma variedade de proteínas ativas, incluindo o fator inibitório dos ductos de Müller, a inibina e a activina. Assim como no ovário, a inibina e a activina parecem ser o produto de três genes, que produzem uma subunidade α comum e duas subunidades β, A e B. A activina é constituída de duas subunidades β ($\beta_A\beta_B$). Existem duas inibinas (A e B), que contêm a subunidade α e uma das subunidades β. A activina estimula a liberação hipofisária de FSH e assemelha-se estruturalmente ao fator transformador de crescimento β, que também aumenta o FSH. As inibinas, em combinação com a testosterona e com a di-hidrotestosterona, são responsáveis pela inibição da secreção hipofisária de FSH por retroalimentação.

ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS

Nos seres humanos, a testosterona é o androgênio mais importante secretado pelo testículo. As vias de síntese da testosterona nos testículos assemelham-se àquelas anteriormente descritas para a glândula suprarrenal e para os ovários (Figuras 39-1 e 40-2).

Nos homens, são produzidos cerca de 8 mg de testosterona por dia. Cerca de 95% são sintetizados pelas células de Leydig, e apenas 5% pelas glândulas suprarrenais. O testículo também secreta pequenas quantidades de outro androgênio potente, a di-hidrotestosterona, bem como androstenediona e desidroepiandrosterona, que são androgênios fracos. A pregnenolona e a progesterona, bem como seus derivados 17-hidroxilados, também são liberados em pequenas quantidades. Os níveis plasmáticos de testosterona no homem são de cerca de 0,6 mcg/dL depois da puberdade e parecem declinar depois dos 50 anos. A testosterona também é encontrada no plasma de mulheres, em concentrações de cerca de 0,03 mcg/dL e provém, em proporções aproximadamente iguais, dos ovários e das glândulas suprarrenais, bem como da conversão periférica de outros hormônios.

Cerca de 65% da testosterona circulante está ligada à globulina de ligação dos hormônios sexuais. Os níveis plasmáticos de SHBG são aumentados pelo estrogênio, pelo hormônio tireoidiano e em pacientes com cirrose hepática. Os níveis apresentam-se diminuídos pelos estrogênios e pelo hormônio do crescimento, sendo mais baixos em indivíduos obesos. A maior parte da testosterona remanescente está ligada à albumina. Cerca de 2% permanecem livres e disponíveis para penetrar nas células, onde se ligam a receptores intracelulares.

Metabolismo

Em muitos tecidos-alvo, a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona pela 5α-redutase. Nesses tecidos, a di-hidrotestosterona constitui o principal androgênio ativo. A conversão da testosterona em estradiol pela aromatase P450 também ocorre em alguns tecidos, inclusive no tecido adiposo, no fígado e no hipotálamo, onde pode ser importante na regulação da função gonádica.

A principal via de degradação da testosterona nos seres humanos ocorre no fígado, com redução da dupla ligação e da cetona no anel A, conforme observado em outros esteroides com configuração Δ^4-cetona nesse anel. Esse processo causa a produção de substâncias inativas, como androsterona e etiocolanolona, que são então conjugadas e excretadas na urina.

A androstenediona, a desidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS) também são produzidos em quantidades significativas nos seres humanos, embora a maior parte da síntese ocorra nas glândulas suprarrenais, e não nos testículos. Contribuem para o processo de maturação normal, sustentando outras alterações puberais dependentes de estrogênio no ser humano, primariamente o desenvolvimento dos pelos púbicos e axilares, além da maturação óssea. Conforme assinalado no Capítulo 39, alguns estudos sugerem que a DHEA e o DHEAS podem ter outros efeitos metabólicos e sobre o SNC, prolongando a vida em coelhos. No homem, podem melhorar a sensação de bem-estar e inibir a aterosclerose. Em um estudo clínico controlado por placebo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, a DHEA demonstrou alguns efeitos benéficos (ver "Androgênios suprarrenais", Capítulo 39). Os androgênios suprarrenais são, em grande parte, metabolizados da mesma forma que a testosterona. Ambos os esteroides – porém em particular a androstenediona – podem ser convertidos pelos tecidos periféricos em estrona em quantidades muito pequenas (1 a 5%). A enzima aromatase P450, que é responsável por essa conversão, também é encontrada no cérebro, e acredita-se que desempenhe uma importante função no desenvolvimento.

Efeitos fisiológicos

No homem normal, a testosterona ou seu metabólito ativo, a 5α-di-hidrotestosterona, são responsáveis pelas inúmeras alterações que ocorrem na puberdade. Além das propriedades gerais dos androgênios na promoção do crescimento dos tecidos corporais, esses hormônios são responsáveis pelo crescimento do pênis e da bolsa escrotal. As alterações na pele incluem o aparecimento dos pelos púbicos e axilares, assim como da barba. As glândulas sebáceas tornam-se mais ativas, e a pele tende

booksmedicos.org

a tornar-se mais espessa e mais oleosa. A laringe cresce, e as cordas vocais tornam-se mais espessas, resultando em uma voz de timbre mais grave. O crescimento do esqueleto é estimulado, com aceleração do fechamento das epífises. Outros efeitos são o crescimento da próstata e das glândulas seminais, o escurecimento da pele e o aumento da circulação cutânea. Os androgênios desempenham uma importante função na estimulação e na manutenção da função sexual no homem. Aumentam a massa corporal magra e estimulam o crescimento dos pelos corporais e a secreção de sebo. Os efeitos metabólicos consistem em redução das proteínas de ligação hormonal e outras proteínas transportadoras, bem como aumento da síntese hepática de fatores da coagulação, triglicerídeo lipase, α_1-antitripsina, haptoglobulina e ácido siálico. Além disso, estimulam a secreção renal de eritropoietina e diminuem os níveis de HDL.

Esteroides sintéticos com ações androgênicas e anabólicas

A testosterona, quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida. Todavia, é convertida, em grande parte, em metabólitos inativos, e apenas cerca de um sexto da dose administrada fica disponível na forma ativa. A testosterona pode ser administrada por via parenteral; neste caso, apresenta um tempo de absorção mais prolongado e maior atividade nas formas éster de propionato, enantato, undecanoato ou cipionato. Esses derivados são hidrolisados, liberando testosterona livre no local de injeção. Os derivados da testosterona alquilados na posição 17, como a metiltestosterona e a fluoximesterona, são ativos quando administrados por via oral.

A testosterona e seus derivados têm sido utilizados em virtude de seus efeitos anabólicos, bem como no tratamento da deficiência de testosterona. Embora a testosterona e outros esteroides ativos conhecidos possam ser isolados na forma pura e medidos por peso, os ensaios biológicos ainda são utilizados na investigação de novos compostos. Em alguns desses estudos conduzidos em animais, os efeitos anabólicos do composto, medidos pelos efeitos tróficos sobre os músculos ou pela redução da excreção de nitrogênio, podem ser dissociados dos outros efeitos androgênicos. Isso levou à comercialização de compostos que se afirma terem atividade anabólica associada a efeitos androgênicos apenas fracos. Infelizmente, essa dissociação é menos pronunciada nos seres humanos do que nos animais utilizados para o teste (Tabela 40-5), e todos são poderosos androgênios.

TABELA 40-5 Androgênios: preparações disponíveis e atividade androgênica:anabólica relativa em animais

Fármaco	Atividade androgênica: anabólica
Testosterona	1:1
Cipionato de testosterona	1:1
Enantato de testosterona	1:1
Metiltestosterona	1:1
Fluoximesterona	1:2
Oximetolona	1:3
Oxandrolona	1:3 a 1:13
Decanoato de nandrolona	1:2,5 a 1:4

Efeitos farmacológicos

A. Mecanismo de ação

À semelhança de outros esteroides, a testosterona tem uma ação intracelular nas células-alvo. Na pele, na próstata, nas glândulas seminais e no epidídimo, a testosterona é convertida em 5α-di-hidrotestosterona pela 5α-redutase. Nesses tecidos, a di-hidrotestosterona constitui o androgênio dominante. A distribuição dessa enzima no feto é diferente e possui importantes implicações no desenvolvimento.

A testosterona e a di-hidrotestosterona ligam-se ao receptor de androgênio intracelular, desencadeando uma série de eventos semelhantes aos descritos sobre o estradiol e sobre a progesterona, levando ao crescimento, à diferenciação e à síntese de uma variedade de enzimas e de outras proteínas funcionais.

B. Efeitos

Na puberdade, os androgênios nos indivíduos do sexo masculino desencadeiam o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (ver anteriormente). No homem adulto, a testosterona em altas doses – quando administrada isoladamente – ou seus derivados suprimem a secreção de gonadotrofinas e provocam certa atrofia do tecido intersticial e dos túbulos dos testículos. Em virtude da necessidade de doses bastante altas de androgênios para suprimir a secreção das gonadotrofinas, foi postulado que a inibina, em associação com androgênios, é responsável pelo controle da secreção por retroalimentação. Nas mulheres, os androgênios são capazes de produzir alterações semelhantes às observadas em indivíduos do sexo masculino pré-puberais. Essas alterações consistem em crescimento dos pelos faciais e corporais, tonalidade mais grave da voz, aumento do clitóris, calvície frontal e musculatura proeminente. Os androgênios naturais estimulam a produção de eritrócitos.

A administração de androgênios diminui a excreção de nitrogênio na urina, indicando aumento da síntese de proteínas ou redução de sua degradação no corpo. Esse efeito é muito mais pronunciado nas mulheres e nas crianças do que nos homens normais.

Usos clínicos

A. Terapia de reposição com androgênios nos homens

Os androgênios são utilizados para repor ou aumentar a secreção endógena desses hormônios em homens hipogonádicos (Tabela 40-6). Mesmo na presença de deficiência hipofisária, os androgênios são usados em lugar das gonadotrofinas, exceto quando se pretende obter uma espermatogênese normal. Em

TABELA 40-6 Preparações de androgênio para terapia de reposição

Fármaco	Via de administração	Dose
Metiltestosterona	Oral	25-50 mg/dia
	Sublingual (bucal)	5-10 mg/dia
Fluoximesterona	Oral	2-10 mg/dia
Enantato de testosterona	Intramuscular	Ver o texto
Cipionato de testosterona	Intramuscular	Ver o texto
Testosterona	Transdérmica	2,5-10 mg/dia
	Gel tópico (1%)	5-10 g/dia

booksmedicos.org

pacientes com hipopituitarismo, os androgênios não são incluídos no esquema de tratamento até a puberdade, quando são então instituídos em doses gradualmente crescentes para induzir o estirão do crescimento e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Nesses pacientes, a terapia deve ser iniciada com agentes de ação longa, como o enantato ou o cipionato de testosterona por via intramuscular, em doses de 50 mg, inicialmente a cada quatro semanas, a seguir a cada três e, por fim, a cada duas semanas, sendo cada uma das mudanças efetuada a intervalos de três meses. Em seguida, aumenta-se a dose para 100 mg a cada duas semanas, até o processo de maturação se completar. Por fim, a dose é substituída pela dose de reposição do adulto de 200 mg, a intervalos de duas semanas.

O propionato de testosterona, apesar de potente, possui curta duração de ação e não é prático para uso prolongado. O undecanoato de testosterona pode ser administrado por via oral, utilizando grandes doses do esteroide, duas vezes ao dia (p. ex., 40 mg/dia); todavia, essa dose não é recomendada, visto que a administração oral de testosterona tem sido associada a tumores hepáticos. A testosterona também pode ser administrada por via transdérmica; existem discos cutâneos ou géis para aplicação na bolsa escrotal ou em outras áreas da pele. Em geral, são necessárias duas aplicações por dia para terapia de reposição. As pérolas (*pellets*) implantadas e outras preparações de ação longa estão sendo objeto de estudo. O desenvolvimento de policitemia ou de hipertensão pode exigir redução da dose.

B. Distúrbios ginecológicos

Em certas ocasiões, os androgênios são utilizados no tratamento de distúrbios ginecológicos; entretanto, os efeitos indesejáveis nas mulheres são tais que esses hormônios precisam ser usados com muita cautela. Os androgênios têm sido prescritos para reduzir o ingurgitamento das mamas durante o período pós-parto, geralmente em associação com estrogênios. Utiliza-se o danazol, um androgênio fraco, no tratamento da endometriose (ver anteriormente).

Algumas vezes, os androgênios são administrados em associação com estrogênios para terapia de reposição no período pós-menopausa, na tentativa de eliminar o sangramento endometrial que pode ocorrer quando se utilizam apenas estrogênios, bem como para aumentar a libido. Além disso, têm sido utilizados na quimioterapia de tumores de mama em mulheres na pré-menopausa.

C. Uso como agentes anabólicos proteicos

Os androgênios e esteroides anabólicos vêm sendo utilizados em associação a medidas dietéticas e exercícios na tentativa de reverter a perda de proteína após traumatismo, cirurgia ou imobilização prolongada, bem como em pacientes com doenças debilitantes.

D. Anemia

No passado, eram utilizadas grandes doses de androgênios no tratamento de anemias refratárias, como anemia aplásica, anemia de Fanconi, anemia falciforme, mielofibrose e anemias hemolíticas. A eritropoietina recombinante substituiu, em grande parte, os androgênios para essa finalidade.

E. Osteoporose

Os androgênios e os agentes anabólicos têm sido usados no tratamento da osteoporose, como única medicação ou em associação a estrogênios. Com exceção da terapia de substituição no hipogonadismo, os bifosfonatos substituíram, em grande parte, o uso dos androgênios para essa finalidade.

F. Uso como estimulantes do crescimento

Esses agentes vêm sendo utilizados para estimular o crescimento em meninos com puberdade tardia. Se os fármacos forem utilizados com cuidado, as crianças provavelmente devem alcançar a altura esperada do adulto. Se o tratamento for demasiado vigoroso, o paciente pode crescer rapidamente no início, porém não alcançar a estatura final prevista, devido ao fechamento acelerado das epífises. É difícil controlar adequadamente esse tipo de terapia, mesmo com exames radiográficos frequentes das epífises, visto que a ação dos hormônios sobre os centros epifisários pode prosseguir por muitos meses após a interrupção da terapia.

G. Abuso de esteroides anabólicos e androgênios nos esportes

O uso de esteroides anabólicos por atletas recebeu atenção mundial. Muitos atletas e seus treinadores acreditam que os esteroides anabólicos – em doses 10 a 200 vezes maiores do que a produção fisiológica normal diária – aumentam a força e a agressividade, melhorando, assim, o desempenho competitivo. Esses efeitos foram demonstrados de modo inequívoco apenas em mulheres. Além disso, os efeitos colaterais desses fármacos tornam o seu uso claramente desaconselhável.

H. Envelhecimento

A produção de androgênios declina com a idade nos homens e pode contribuir para a diminuição da massa muscular, da força e da libido. Estudos preliminares de reposição androgênica em homens idosos com baixos níveis de androgênio mostram um aumento da massa corporal magra e do hematócrito, bem como uma diminuição da renovação óssea. Todavia, são necessários estudos de maior duração para avaliar a utilidade dessa terapia.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais desses compostos são causados, em grande parte, por suas ações masculinizantes, mais notáveis em mulheres e crianças pré-puberais. Nas mulheres, a administração de mais de 200 a 300 mg de testosterona por mês costuma estar associada à ocorrência de hirsutismo, acne, amenorreia, aumento do clitóris e timbre mais grave da voz. Esses efeitos podem ser observados mesmo com o uso de doses menores. Alguns dos esteroides androgênicos exercem atividade progestacional, e sua suspensão resulta em sangramento endometrial. Esses hormônios também alteram os lipídeos séricos e podem aumentar a suscetibilidade à doença aterosclerótica em mulheres.

Exceto em circunstâncias bastante excepcionais, os androgênios não devem ser usados em lactentes. Estudos recentes realizados em animais sugerem que a administração de androgênios no início da vida pode ter efeitos profundos sobre a maturação dos centros do SNC que governam o desenvolvimento sexual, particularmente no sexo feminino. A administração desses fármacos a mulheres grávidas pode resultar em masculinização ou deficiência de masculinização da genitália externa do feto dos sexos feminino e masculino, respectivamente. Embora os efeitos anteriormente mencionados possam ser menos pronunciados com os agentes anabólicos, eles efetivamente ocorrem.

A retenção de sódio e o aparecimento de edema não são comuns, porém a sua ocorrência deve ser cuidadosamente investigada em pacientes com doença cardíaca e renal.

Os androgênios sintéticos e os agentes anabólicos são, em sua maioria, esteroides 17-alquil substituídos. A administração de fármacos com essa estrutura frequentemente está associada a sinais de disfunção hepática. Em geral, a disfunção hepática

booksmedicos.org

surge no início do tratamento, sendo o seu grau proporcional à dose. Os níveis de bilirrubina podem aumentar até o aparecimento de icterícia clínica. A icterícia colestática é reversível com a suspensão da terapia, e não ocorrem alterações permanentes. Em homens de mais idade, pode-se verificar o desenvolvimento de hiperplasia prostática, causando retenção urinária.

A terapia de reposição nos homens pode causar acne, apneia do sono, eritrocitose, ginecomastia e azoospermia. A administração de doses suprafisiológicas de androgênios produz azoospermia e diminuição dos testículos, podendo a recuperação de ambos levar vários meses após a suspensão da terapia. Os androgênios alquilados, quando administrados em altas doses, podem produzir peliose hepática, colestase e insuficiência hepática. Diminuem os níveis plasmáticos de HDL e podem aumentar os de LDL. Foi também relatado o desenvolvimento de adenomas e carcinomas hepáticos. Os efeitos sobre o comportamento incluem dependência psicológica, aumento da agressividade e sintomas psicóticos.

Contraindicações e precauções

O uso de esteroides androgênicos está contraindicado para mulheres grávidas ou que podem engravidar durante o tratamento.

Os androgênios não devem ser administrados a homens com carcinoma de próstata ou de mama. Até que sejam adquiridos maiores conhecimentos acerca dos efeitos desses hormônios sobre o SNC de crianças em desenvolvimento, deve-se evitar o seu uso em lactentes e crianças de pouca idade.

É necessário ter cautela especial ao se prescrever esses fármacos a crianças com o objetivo de produzir um estirão de crescimento. Na maioria dos pacientes, o uso de somatostatina é mais apropriado (ver Capítulo 37).

Deve-se ter cuidado na administração desses fármacos a pacientes que apresentam doença renal ou cardíaca, com predisposição à formação de edema. Se houver retenção de sódio e de água, ela responde à terapia diurética.

A terapia com metiltestosterona está associada à creatinúria, porém a importância desse achado não é conhecida.

Precaução: foram relatados vários casos de carcinoma hepatocelular em pacientes com anemia aplásica tratados com androgênios anabólicos. Em lugar desses fármacos, devem-se utilizar eritropoietina e fatores de estimulação de colônias (ver Capítulo 33).

SUPRESSÃO ANDROGÊNICA E ANTIANDROGÊNIOS

SUPRESSÃO ANDROGÊNICA

O tratamento do carcinoma de próstata avançado com frequência exige orquiectomia ou grandes doses de estrogênio para reduzir o androgênio endógeno disponível. Os efeitos psicológicos da primeira e a ginecomastia produzida pelos estrogênios tornam ambas as abordagens inconvenientes. Conforme assinalado no Capítulo 37, os análogos do GnRH, como a gosserrelina, a nafarrelina, a busserrelina e o acetato de leuprolida, produzem supressão gonadal efetiva quando os níveis sanguíneos são contínuos, e não pulsáteis (ver Capítulo 37 e Figura 40-6).

ANTIANDROGÊNIOS

A utilidade potencial dos antiandrogênios no tratamento de pacientes que produzem quantidades excessivas de testosterona

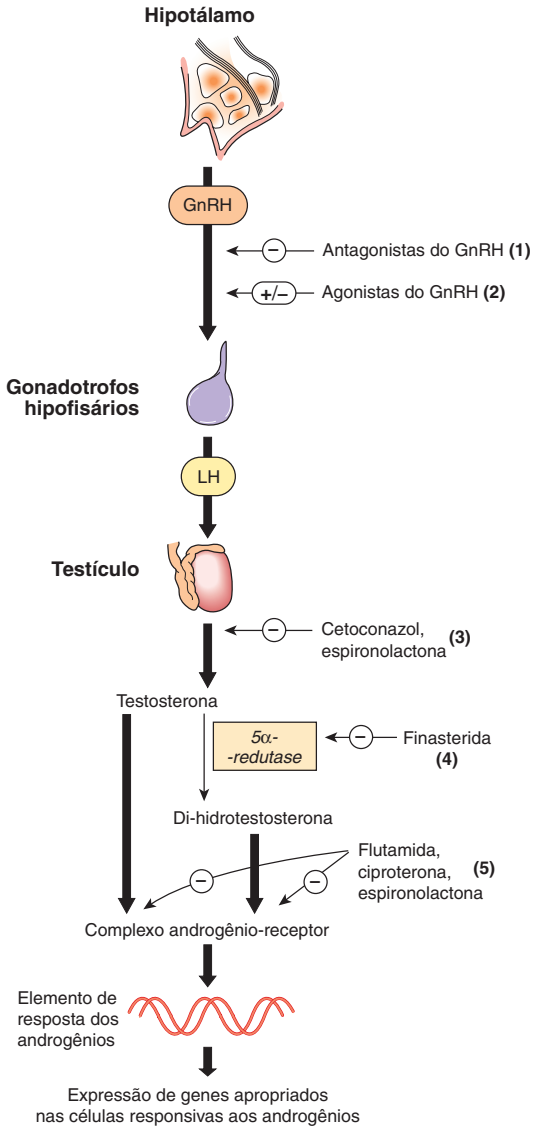


FIGURA 40-6 Controle da secreção e da atividade dos androgênios e alguns locais de ação dos antiandrogênios: (**1**) inibição competitiva dos receptores de GnRH; (**2**) estimulação (+, administração pulsátil) ou inibição por meio de dessensibilização dos receptores de GnRH (–, administração contínua); (**3**) síntese diminuída de testosterona do testículo; (**4**) síntese diminuída de di-hidrotestosterona pela inibição da 5α-redutase; (**5**) competição pela ligação aos receptores de androgênios no citosol.

levou à investigação de fármacos efetivos, passíveis de uso para essa finalidade. Várias abordagens do problema, em particular a inibição da síntese e o antagonismo dos receptores, tiveram algum sucesso.

Inibidores da síntese de esteroides

O **cetoconazol**, usado primariamente no tratamento de doenças fúngicas, é um inibidor da síntese de esteroides gonadais e suprarrenais, conforme descrito no Capítulo 39. Não afeta a aromatase ovariana, porém reduz a atividade da aromatase da placenta humana. O cetoconazol desloca o estradiol e a di-hidrotestosterona da proteína de ligação dos hormônios sexuais *in vitro* e aumenta a razão estradiol:testosterona no plasma *in*

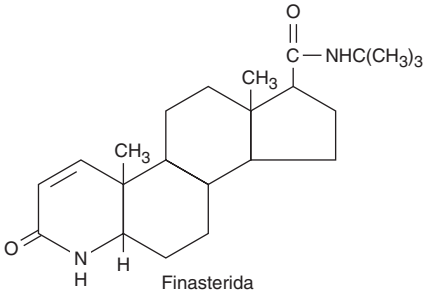
booksmedicos.org

vivo por meio de um mecanismo diferente. Todavia, não parece clinicamente útil para mulheres com níveis elevados de androgênios, em virtude da toxicidade associada ao uso prolongado da dose necessária de 400 a 800 mg/dia. O fármaco também tem sido utilizado experimentalmente no tratamento do carcinoma de próstata, porém os resultados não foram alentadores. Os homens tratados com cetoconazol com frequência desenvolvem ginecomastia reversível durante o tratamento, que pode ocorrer em virtude do aumento demonstrado na razão estradiol:testosterona.

Conversão dos precursores esteroides em androgênios

Foram desenvolvidos diversos compostos que inibem a 17-hidroxilação da progesterona ou pregnenolona, impedindo, assim, a ação da enzima de clivagem da cadeia lateral e a consequente transformação desses precursores esteroides em androgênios ativos. Alguns desses compostos foram testados clinicamente, porém foram demasiadamente tóxicos para uso prolongado. Conforme assinalado no Capítulo 39, a **abiraterona,** um inibidor mais recente da 17α-hidroxilase, foi aprovada para uso no câncer de próstata metastático.

Como a di-hidrotestosterona – mas não a testosterona – parece ser o androgênio essencial na próstata, os efeitos androgênicos nesse tecido, bem como em tecidos semelhantes dependentes de di-hidrotestosterona, podem ser reduzidos por um inibidor da 5α-redutase (Figura 40-6). A **finasterida**, um inibidor dessa enzima semelhante aos esteroides, é ativa por via oral e provoca redução dos níveis de di-hidrotestosterona, que começa dentro de 8 horas após a sua administração e perdura por cerca de 24 horas. A meia-vida é de cerca de 8 horas (mais prolongada em indivíduos idosos). É metabolizada 40 a 50% da dose; mais da metade é excretada nas fezes. Foi relatado que a finasterida é moderadamente efetiva na redução do tamanho da próstata em homens com hiperplasia prostática benigna, e o fármaco foi aprovado para essa indicação nos Estados Unidos. A dose é de 5 mg/dia. A **dutasterida** é um derivado esteroide semelhante, ativo por via oral, com início lento de ação e meia-vida muito mais longa do que a da finasterida. Foi aprovada para o tratamento da hiperplasia prostática benigna, em uma dose de 0,5 mg ao dia. Esses fármacos não foram aprovados para uso em mulheres ou em crianças, embora a finasterida tenha sido usada com sucesso no tratamento do hirsutismo em mulheres e esteja aprovada para o tratamento da calvície inicial de padrão masculino em homens (1 mg/dia).

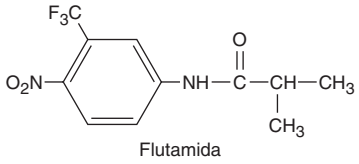


Finasterida

Inibidores dos receptores

A **ciproterona** e o **acetato de ciproterona** são antiandrogênios eficazes, que inibem a ação dos androgênios no orgão-alvo. A forma acetato possui acentuado efeito progestacional, que suprime o aumento do LH e do FSH por retroalimentação, resultando em um efeito antiandrogênico mais efetivo. Esses compostos têm sido utilizados em mulheres para o tratamento do hirsutismo, bem como em homens para diminuir o impulso sexual excessivo, e estão sendo estudados para outras condições nas quais a redução dos efeitos androgênicos seria útil. O acetato de ciproterona, em uma dose de 2 mg/dia, administrada concomitantemente com um estrogênio, é usado no tratamento do hirsutismo em mulheres, duplicando-se a dose como contraceptivo; nos Estados Unidos, trata-se de um fármaco-órfão.

A **flutamida**, uma anilida substituída, é um potente antiandrogênio, que tem sido usado no tratamento do carcinoma de próstata. Apesar de não ser um esteroide, comporta-se como um antagonista competitivo no receptor de estrogênio. A flutamida é rapidamente metabolizada nos seres humanos. Com frequência, provoca ginecomastia leve (provavelmente por aumentar a produção testicular de estrogênio) e, em certas ocasiões, causa hepatotoxicidade discreta, porém reversível. A administração desse composto produz alguma melhora na maioria dos pacientes com carcinoma de próstata que não receberam anteriormente terapia endócrina. Os estudos preliminares indicam que a flutamida também tem utilidade no tratamento do efeito androgênico excessivo em mulheres.



Flutamida

A **bicalutamida**, a **nilutamida** e a **enzalutamida** são potentes antiandrogênios ativos por via oral, que podem ser administrados em dose única diária e que são usados em pacientes com carcinoma de próstata metastático. Estudos realizados em pacientes com carcinoma de próstata indicam que esses agentes são bem tolerados. A bicalutamida é recomendada (para reduzir a exacerbação do tumor) para uso em associação com um análogo do GnRH e pode ter menos efeitos colaterais gastrintestinais do que a flutamida. É necessária uma dose de 150 a 200 mg/dia (quando utilizada isoladamente) para reduzir os níveis do antígeno prostático específico a valores obtidos com a castração; todavia, quando usada em associação a um análogo do GnRH, uma dose de 50 mg/dia pode ser adequada. A nilutamida é administrada em uma dose de 300 mg/dia durante 30 dias, seguida de 150 mg/dia. A dose de enzalutamida é de 160 mg/dia por via oral.

A **espironolactona**, um inibidor competitivo da aldosterona (ver Capítulo 15), também compete com a di-hidrotestosterona pelos receptores de androgênio nos tecidos-alvo. Diminui também a atividade da 17α-hidroxilase, reduzindo os níveis plasmáticos de testosterona e de androstenediona. É prescrita em doses de 50 a 200 mg/dia no tratamento do hirsutismo em mulheres e parece tão efetiva quanto a finasterida, a flutamida ou a ciproterona nessa condição.

CONTRACEPÇÃO QUÍMICA EM HOMENS

Embora vários estudos tenham sido conduzidos, ainda não foi encontrado um contraceptivo oral efetivo e atóxico para

booksmedicos.org

homens. Por exemplo, vários androgênios, inclusive a testosterona e o enantato de testosterona, em uma dose de 400 mg por mês, produziram azoospermia em pelo menos metade dos homens tratados. Foram observadas reações adversas menores, como ginecomastia e acne. A testosterona em associação com o danazol foi bem tolerada, porém não é mais efetiva do que a testosterona isoladamente. Os androgênios em associação a uma progestina, como o acetato de medroxiprogesterona, tampouco tiveram maior eficácia. Entretanto, os estudos preliminares indicam que a administração intramuscular de 100 mg de enantato de testosterona por semana, com 500 mg de levonorgestrel ao dia, por via oral, pode produzir azoospermia em 94% dos homens. O ácido retinoico é importante na maturação dos espermatozoides, e o testículo contém uma isoforma singular da enzima álcool desidrogenase, que converte o retinol em ácido retinoico, porém não foi encontrado, até o momento, nenhum inibidor atóxico dessa enzima.

O acetato de ciproterona, um agente muito potente como progestina e antiandrogênio, também provoca oligospermia; todavia, não produz contracepção confiável.

No momento, os hormônios hipofisários – e os potentes análogos antagonistas do GnRH – estão recebendo maior atenção. Constatou-se que um antagonista do GnRH, em associação com testosterona, provoca azoospermia reversível em primatas não humanos.

GOSSIPOL

Foram conduzidos estudos clínicos extensos desse derivado da semente do algodão na China. Esse composto destrói elementos do epitélio seminífero, mas não altera de forma significativa a função endócrina do testículo.

Em estudos chineses, um grande número de homens foi tratado com 20 mg/dia de gossipol ou ácido acético de gossipol durante dois meses, seguidos de uma dose de manutenção de 60 mg/semana. Com esse esquema, 99% dos homens apresentaram contagens de espermatozoides inferiores a 4 milhões/mL. Os dados preliminares indicam que a recuperação (normalização da contagem de espermatozoides) após a suspensão do gossipol tem mais probabilidade de ocorrer nos homens cujas contagens não caem para níveis extremamente baixos e quando a administração do fármaco não se estende por mais de dois anos. O principal efeito adverso consiste em hipopotassemia, que pode levar à paralisia transitória. Em virtude de sua baixa eficácia e toxicidade significativa, o gossipol foi abandonado como candidato a contraceptivo masculino.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
ESTROGÊNIOS
Cipionato de estradiol em óleo
Dietilestilbestrol**
Estradiol
Estradiol transdérmico
Estrogênios conjugados (equinos)
Estrogênios esterificados
Estropipato
Valerato de estradiol em óleo
PROGESTINAS
Acetato de medroxiprogesterona
Acetato de megestrol
Acetato de noretisterona
Levonorgestrel
Progesterona
ANDROGÊNIOS E ESTEROIDES ANABÓLICOS
Cipionato de testosterona em óleo
Decanoato de nandrolona
Enantato de testosterona em óleo
Fluoximesterona
Metiltestosterona
Oxandrolona
Oximetolona

NOME GENÉRICO
Pérolas (*pellets*) de testosterona
Sistema transdérmico de testosterona
Testosterona
ANTAGONISTAS E INIBIDORES
(Ver também Capítulo 37)
Abiraterona
Anastrozol
Bazedoxifeno (em combinação com estrogênios conjugados equinos)
Bicalutamida
Clomifeno
Danazol
Dutasterida
Enzalutamida
Exemestano
Finasterida
Flutamida
Fulvestranto
Letrozol
Mifepristona
Nilutamida
Raloxifeno
Tamoxifeno
Toremifeno

*Os contraceptivos orais estão relacionados na Tabela 40-3.

**Retirado do mercado nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Acconcia F et al: Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: Regulation by 17beta-estradiol. Mol Biol Cell 2005;16:231.

Anderson GL et al for the Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004;291:1701.

Bacopoulou F, Greydanus DE, Chrousos GP: Reproductive and contraceptive issues in chronically ill adolescents. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010;15:389.

Basaria S et al: Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010;363:109.

Baulieu E-E: Contragestion and other clinical applications of RU 486, an antiprogesterone at the receptor. Science 1989;245:1351.

Bechlioulis A et al: Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1199.

Böttner M, Thelen P, Jarry H: Estrogen receptor beta: Tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;139:245.

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M: Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190(Suppl 4):S5.

Chlebowski RT et al: Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 2010;304:1684.

Chrousos GP: Perspective: Stress and sex vs. immunity and inflammation. Science Signaling 2010;3:e36.

Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. Ann Intern Med 1998;129:229.

Conzen SD, Ellis M: Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators. UpToDate 2013.

Cui J, Shen Y, Li R: Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. Trends Mol Med 2013;19:197.

Cuzick J et al: SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. Lancet 2013;381:1827.

Diamanti-Kandarakis E et al: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007;18:280.

Finkelstein JS et al: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med 2013;369:1011.

Gomes MPV, Deitcher SR: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: A clinical review. Arch Intern Med 2004;164:1965.

Hall JM, McDonnell DP, Korach KS: Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. Mol Endocrinol 2002;16:469.

Harman SM et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724.

Imai Y et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 2013;93:481.

Kalantaridou S, Chrousos GP: Monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481.

Kalantaridou S et al: Premature ovarian failure, endothelial dysfunction, and estrogen-progesterone replacement. Trends Endocrinol Metab 2006;17:101.

Kalantaridou SN et al: Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3907.

Kanaka-Gantenbein C et al: Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. Prog Brain Res 2010;182C:161.

Lidegaard Ø et al: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012;366:2257.

Manson JE et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523.

McDonnell DP, Wardell SE: The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: Implications for new drug discovery in breast cancer. Curr Opin Pharmacol 2010;10:620.

Merke DP et al: Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320.

Naka KK et al: Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. Fertil Steril 2011;95:203.

Nelson HD et al: Use of medication to reduce risk for primary breast cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013;158:604.

Paulmurugan R et al: In vitro and in vivo molecular imaging of estrogen receptor α and β homo- and heterodimerization: exploration of new modes of receptor regulation. Mol Endocrinol 2011;25:2029.

Price VH: Treatment of hair loss. N Engl J Med 1999;341:964.

Rossouw JE et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321.

Scher HI et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187.

Smith RE: A review of selective estrogen receptor modulators in national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. Semin Oncol 2003;30(Suppl 16):4.

Snyder PJ et al: Effect of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2670.

Stegeman BH et al: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. Brit Med J 2013;347:f5298.

US Preventive Services Task Force: Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women. Ann Intern Med 2005;142:855.

Wehrmacher WH, Messmore H: Women's Health Initiative is fundamentally flawed. Gend Med 2005;2:4.

Zandi PP et al: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. JAMA 2002;288:2123.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A paciente deve ser orientada a iniciar a terapia diária com estradiol transdérmico (100 mcg/dia), em associação à progesterona natural oral (200 mg/dia) nos últimos 12 dias de cada ciclo de 28 dias. Com esse esquema, os sintomas devem desaparecer, normalizando-se o sangramento uterino. Além disso, a paciente deve ser aconselhada a praticar exercícios físicos adequados e a aumentar a ingestão de cálcio e de vitamina D como tratamento para a osteoporose.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

41

Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos

Martha S. Nolte Kennedy, MD, e
Umesh Masharani, MBBS, MRCP (UK)

ESTUDO DE CASO

Uma mulher hispânica de 56 anos de idade procura um médico com queixas de fadiga, aumento da sede, micção frequente e intolerância ao exercício com falta de ar, com muitos meses de duração. Ela não procura assistência médica regular e não tem conhecimento de nenhum problema clínico. A história familiar é significativa pela ocorrência de obesidade, diabetes, pressão arterial elevada e doença arterial coronariana em ambos os pais e vários irmãos. Não utiliza nenhuma medicação. Cinco de seus seis filhos nasceram com peso acima de 4 kg. O exame físico revela IMC (índice de massa corporal) de 34, pressão arterial de 150/90 mmHg e evidências de neuropatia periférica discreta. Os exames laboratoriais revelam um nível de glicemia aleatório de 261 mg/dL, confirmado com a determinação da glicose plasmática em jejum de 192 mg/dL. O painel de lipídeos em jejum revela colesterol total de 264 mg/dL, triglicerídeos de 255 mg/dL, lipoproteínas de alta densidade de 43 mg/dL e de baixa densidade de 170 mg/dL. Que tipo de diabetes essa mulher tem? Que outras avaliações devem ser obtidas? Como você trataria esse caso de diabetes?

O PÂNCREAS ENDÓCRINO

No indivíduo adulto, o pâncreas endócrino consiste em aproximadamente um milhão de ilhotas de Langerhans distribuídas por toda a glândula. No interior das ilhotas, existem pelo menos cinco tipos de células produtoras de hormônios (Tabela 41-1). Os produtos hormonais incluem a **insulina**, o hormônio anabólico e de armazenamento do organismo; o **polipeptídeo amiloide das ilhotas** (**IAPP** ou **amilina**), que modula o apetite, o esvaziamento gástrico e a secreção de glucagon e insulina; o **glucagon**, o fator hiperglicemiante que mobiliza as reservas de glicogênio; a **somatostatina**, um inibidor universal das células secretoras; o **peptídeo pancreático**, uma pequena proteína que facilita os processos digestivos por um mecanismo que ainda não está bem esclarecido; e a **grelina**, um peptídeo que aumenta a liberação do hormônio de crescimento da hipófise.

O **diabetes melito** é definido por níveis elevados de glicemia associados a uma secreção pancreática de insulina inadequada ou ausente, com ou sem comprometimento concomitante da ação da insulina. Na atualidade, os estados mórbidos subjacentes ao diagnóstico de diabetes melito são classificados em quatro categorias: diabetes melito **tipo 1**, **tipo 2**, **outros** tipos e **diabetes melito gestacional**.

Diabetes melito tipo 1

O diabetes tipo 1 caracteriza-se basicamente pela destruição seletiva das células beta (células B) e por deficiência *grave* ou *absoluta* de insulina. O diabetes tipo 1 é ainda subdividido em causas imune (tipo 1a) e idiopática (tipo 1b). A forma imune representa a forma mais comum de diabetes tipo 1. Embora os pacientes tenham, em sua maioria, menos de 30 anos por ocasião do diagnóstico, o início da doença pode ocorrer em qualquer idade. O diabetes tipo 1 é encontrado em todos os grupos étnicos, porém a sua maior incidência é observada em pessoas da Europa setentrional e da Sardenha. A suscetibilidade parece envolver uma ligação genética multifatorial, porém apenas 10 a 15% dos pacientes apresentam história familiar positiva. Os pacientes com diabetes tipo 1 apresentam, em sua maioria, um ou mais anticorpos circulantes contra a ácido glutâmico descarboxilase 65 (GAD 65), autoanticorpo anti-insulina, tirosina fosfatase IA2 (ICA 512) e transportador de zinco 8 (ZnT8), por ocasião do diagnóstico. Esses anticorpos facilitam o diagnóstico de diabetes tipo 1a e, também, podem ser usados para rastreamento de familiares com risco de desenvolver a doença.

Nos indivíduos com diabetes tipo 1, a terapia de reposição com insulina é necessária para manutenção da vida. A insulina farmacológica é administrada por injeção no tecido subcutâneo,

booksmedicos.org

TABELA 41-1 Células das ilhotas pancreáticas e seus produtos secretores

Tipos de células[1]	Porcentagem aproximada de massa das ilhotas	Produtos secretores
Célula alfa (A)	20	Glucagon, proglucagon
Célula beta (B)	75	Insulina, peptídeo C, proinsulina, amilina
Célula delta (D)	3-5	Somatostatina
Célula épsilon	< 1	Grelina

[1]No interior dos lóbulos pancreáticos ricos em polipeptídeos das ilhotas do adulto, localizadas apenas na porção posterior da cabeça do pâncreas humanos, as células secretoras de glucagon são escassas (< 0,5%), já as células F compreendem até 80% das células.

utilizando-se um dispositivo de injeção manual ou uma bomba de insulina que infunde continuamente insulina sob a pele. A interrupção da terapia de reposição com insulina pode comportar risco de vida e resultar em **cetoacidose diabética** ou morte. A cetoacidose diabética é causada pela presença insuficiente ou ausência de insulina, resultando da liberação excessiva de ácidos graxos, com formação subsequente de níveis tóxicos de cetoácidos.

Alguns pacientes com diabetes tipo 1 apresentam um processo autoimune mais indolente e, inicialmente, mantém um grau suficiente de função das células beta para evitar a cetose. Podem ser tratados inicialmente com agentes hipoglicemiantes orais; todavia, em seguida, necessitam de insulina com o declínio da função das células beta. Estudos de anticorpos em pacientes da Europa Setentrional indicam que até 10 a 15% dos pacientes "tipo 2" podem na verdade apresentar essa forma mais leve de diabetes tipo 1 (diabetes autoimune latente do adulto; DALA).

Diabetes melito tipo 2

O diabetes tipo 2 caracteriza-se por resistência dos tecidos à ação da insulina, com deficiência *relativa* na secreção do hormônio. O indivíduo pode apresentar maior resistência ou maior deficiência de células beta, e as anormalidades podem ser discretas ou graves. Embora a insulina seja produzida pelas células beta nesses pacientes, o hormônio é inadequado para superar a resistência, e ocorre elevação do nível de glicemia. O comprometimento da ação da insulina também afeta o metabolismo dos lipídeos, resultando em aumento do fluxo de ácidos graxos livres e do nível de triglicerídeo e, de modo recíproco, em baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Os indivíduos portadores de diabetes tipo 2 talvez não necessitem de insulina para sobreviver; entretanto, 30% ou mais beneficiam-se da insulinoterapia para controlar a glicemia. Embora pacientes com diabetes tipo 2 normalmente não desenvolvam cetose, pode ocorrer cetoacidose em situações de estresse, como infecção ou uso de medicações que aumentam a resistência, por exemplo, corticosteroides. Nos indivíduos com diabetes tipo 2 sem tratamento ou controlado de modo inadequado, a desidratação pode levar a uma condição potencialmente fatal, denominada **coma hiperosmolar não cetótico**. Nessa condição, o nível de glicemia alcança de 6 a 20 vezes os valores de referência, e o indivíduo apresenta alteração do estado mental ou perda da consciência. Essa condição exige assistência médica urgente e reidratação.

Outros tipos específicos de diabetes melito

A designação "outro" refere-se a múltiplas *outras* causas específicas de elevação da glicemia: pancreatectomia, pancreatite, doenças não pancreáticas, terapia farmacológica, etc. Para uma lista detalhada, o leitor deve consultar a referência Expert Committee, 2003.

Diabetes melito gestational (DMG)

O DMG é definido como qualquer anormalidade dos níveis de glicose observada pela primeira vez durante a gravidez. Nos Estados Unidos, o DMG é diagnosticado em cerca de 7% de todas as gestações. Durante a gravidez, a placenta e os hormônios placentários criam uma resistência à insulina, que se torna mais pronunciada no último trimestre. Recomenda-se uma avaliação do risco de DM por ocasião da primeira visita pré-natal. As mulheres de alto risco devem ser imediatamente submetidas à triagem. Nas mulheres que correm menor risco, a triagem pode ser adiada até as semanas 24 a 28 da gestação.

INSULINA

Química

A insulina é uma pequena proteína com peso molecular de 5.808 nos seres humanos. Contém 51 aminoácidos dispostos em duas cadeias (A e B) unidas por pontes de dissulfeto; existem

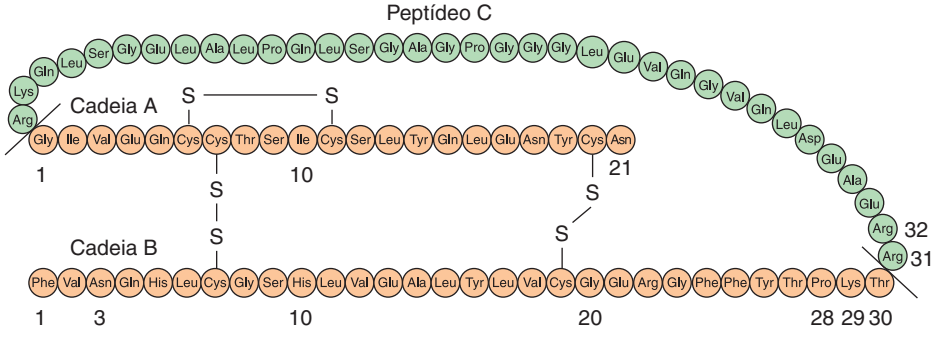


FIGURA 41-1 Estrutura da proinsulina humana (peptídeo C mais cadeias A e B) e da insulina. A insulina é mostrada na forma de cadeias peptídicas sombreadas (cor de laranja), A e B. As diferenças nas cadeias A e B e as modificações de aminoácidos para os análogos da insulina de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) e os análogos de insulina de ação longa (glargina e detemir) são discutidas no texto. (Adaptada, com autorização, de Gardner DG, Shoback D [editores]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

booksmedicos.org

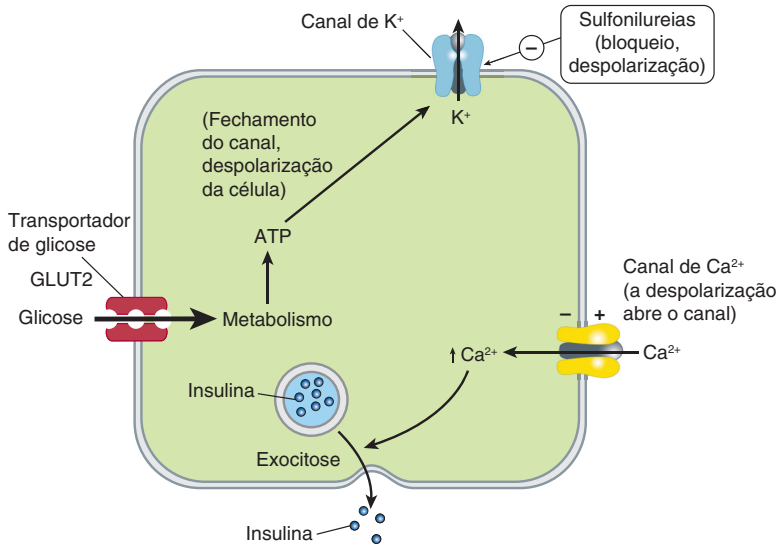


FIGURA 41-2 Modelo de controle da liberação de insulina da célula beta do pâncreas pela glicose e pelas sulfonilureias. Na célula em repouso com níveis normais (baixos) de ATP, o potássio sofre difusão ao longo de seu gradiente de concentração através dos canais de potássio regulados pelo ATP, mantendo o potencial intracelular em um nível negativo totalmente polarizado. A liberação da insulina é mínima. Se houver elevação dos níveis de glicose, a produção de ATP aumenta, ocorre fechamento dos canais de potássio, e as células sofrem despolarização. Conforme observado no músculo e no nervo, os canais de cálcio regulados por voltagem abrem-se em resposta à despolarização, possibilitando a entrada de mais cálcio dentro da célula. O aumento de cálcio intracelular resulta em secreção aumentada de insulina. Os secretagogos da insulina fecham os canais de potássio dependentes de ATP, com consequente despolarização da membrana e aumento da liberação de insulina por meio do mesmo mecanismo.

diferenças nos aminoácidos de ambas as cadeias de acordo com a espécie. A proinsulina, uma longa molécula proteica de cadeia simples, é processada no interior do aparelho de Golgi das células beta e armazenada em grânulos, onde é hidrolisada em insulina e em um segmento de conexão residual denominado peptídeo C, por meio de remoção de quatro aminoácidos (Figura 41-1).

A insulina e o peptídeo C são secretados em quantidades equimolares em resposta a todos os secretagogos de insulina; ocorre também liberação de uma pequena quantidade de proinsulina não processada ou parcialmente hidrolisada. Enquanto a proinsulina exibe alguma ação hipoglicemiante discreta, o peptídeo C não desempenha nenhuma função fisiológica conhecida. Os grânulos no interior das células beta armazenam a insulina nas formas de cristais que consistem em dois átomos de zinco e seis moléculas de insulina. O pâncreas humano contém até 8 mg de insulina, representando cerca de 200 unidades biológicas. Originalmente, a unidade era definida com base na atividade hipoglicemiante da insulina em coelhos. Com o aprimoramento das técnicas de purificação, a unidade é hoje definida com base no peso, e os padrões atuais de insulina utilizados para fins de dosagem contêm 28 unidades por miligrama.

Secreção da insulina

A insulina é liberada das células beta do pâncreas em baixa taxa no estado basal e em uma taxa estimulada muito mais alta em resposta a uma variedade de estímulos, em particular a glicose. São também conhecidos outros estimulantes, como outros açúcares (p. ex., manose), aminoácidos (particularmente aminoácidos gliconeogênicos, p. ex., leucina, arginina), hormônios como o polipeptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), glucagon, colecistocinina, altas concentrações de ácidos graxos e atividade simpática β-adrenérgica. Os fármacos estimulantes incluem as sulfonilureias, meglitinida e nateglinida, isoproterenol e acetilcolina. Os sinais inibitórios consistem em hormônios, inclusive a própria insulina e leptina, atividade simpática α-adrenérgica, elevação crônica da glicose e baixas concentrações de ácidos graxos. Os fármacos inibitórios incluem diazóxido, fenitoína, vimblastina e colchicina.

A Figura 41-2 fornece um diagrama do mecanismo de liberação estimulada da insulina. Conforme ilustrado, a hiperglicemia resulta em aumento dos níveis intracelulares de ATP, que fecham os canais de potássio dependentes de ATP. A diminuição do efluxo de potássio resulta de despolarização da célula beta e abertura dos canais de cálcio regulados por voltagem. O consequente aumento do cálcio intracelular desencadeia a secreção do hormônio. O grupo de fármacos secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglitinidas e D-fenilalanina) explora certos aspectos desse mecanismo.

Degradação da insulina

O fígado e os rins são os dois principais órgãos que removem a insulina da circulação. Em geral, o fígado depura cerca de 60% da insulina circulante liberada pelo pâncreas, em virtude de sua localização como sítio terminal do fluxo sanguíneo da veia porta, ao passo que os rins removem 35 a 40% do hormônio endógeno. Entretanto, em diabéticos tratados com insulina, que recebem injeções subcutâneas do hormônio, essa relação é invertida, de modo que até 60% da insulina exógena são depurados pelo rim, já o fígado não remove mais do que 30 a 40%. A meia-vida da insulina circulante é de 3 a 5 minutos.

Insulina circulante

São encontrados níveis basais séricos de insulina de 5 a 15 μU/mL (30 a 90 pmol/L) nos indivíduos normais, com elevação máxima para 60 a 90 μU/mL (360 a 540 pmol/L) durante as refeições.

booksmedicos.org

Receptor de insulina

Após a sua entrada na circulação, a insulina sofre difusão nos tecidos, onde se liga a receptores especializados presentes nas membranas da maioria dos tecidos. As respostas biológicas promovidas por esses complexos de insulina-receptor foram identificadas nos tecidos-alvo primários que regulam o metabolismo energético, isto é, no fígado, no músculo e no tecido adiposo. Os receptores ligam-se à insulina com alta especificidade e afinidade, em quantidades da ordem de picomolares. O receptor de insulina integral consiste em dois heterodímeros ligados de modo covalente, contendo, cada um deles, uma subunidade α, que é totalmente extracelular e que constitui o sítio de reconhecimento, e uma subunidade β, que se estende pela membrana (Figura 41-3). A subunidade β contém uma tirosina-cinase. A ligação de uma molécula de insulina às subunidades α na superfície externa da célula ativa o receptor e, por meio de uma mudança de conformação, determina a estreita aproximação das alças catalíticas das subunidades β citoplasmáticas opostas. Esse processo facilita a fosforilação mútua de resíduos de tirosina nas subunidades β e a atividade da tirosina-cinase dirigida às proteínas citoplasmáticas.

As primeiras proteínas a serem fosforiladas pelas tirosinas-cinase ativadas do receptor incluem as de atracagem, os substratos do receptor de insulina (IRS). Após a fosforilação da tirosina em vários sítios críticos, as moléculas de IRS ligam-se a outras cinases ativas envolvidas no metabolismo energético – particularmente a fosfatidilinositol-3-cinase – resultando em mais fosforilações. De modo alternativo, podem estimular uma via mitogênica e ligar-se a uma proteína adaptadora, como a proteína de ligação do receptor de fatores de crescimento 2, que traduz o sinal da insulina em um fator de liberação de nucleotídeo de guanina, que finalmente ativa a proteína de ligação do GTP, Ras, e o sistema de proteínas-cinase ativadas por mitógenos (MAPK). As tirosinas-cinase particulares fosforiladas por IRS apresentam especificidade de ligação a moléculas distais, com base em suas sequências de 4 a 5 aminoácidos circundantes ou modelos que reconhecem domínios específicos de homologia Src 2 (SH2) na outra proteína. Essa rede de fosforilações dentro da célula representa o segundo mensageiro da insulina e resulta em múltiplos efeitos, inclusive translocação de transportadores da glicose (particularmente GLUT4, Tabela 41-2) para a membrana celular, com consequente aumento da captação de glicose, aumento da atividade da glicogênio-sintase e da formação de glicogênio, múltiplos efeitos sobre a síntese de proteína, lipólise e lipogênese, e a ativação de fatores de transcrição, que aumentam a síntese de DNA e o crescimento e a divisão das células.

Vários agentes hormonais (p. ex., glicocorticoides) diminuem a afinidade dos receptores de insulina pelo hormônio; o hormônio do crescimento em excesso aumenta um pouco essa afinidade. A fosforilação aberrante da serina e da treonina das subunidades β do receptor de insulina ou das moléculas de IRS pode resultar em resistência à insulina e infrarregulação do receptor funcional.

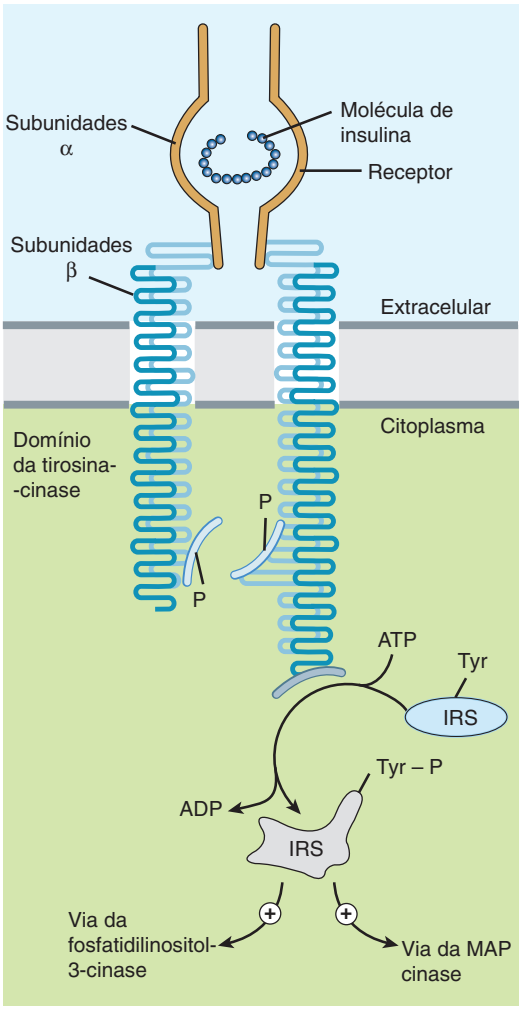


FIGURA 41-3 Diagrama esquemático do heterodímero do receptor de insulina no estado ativado. IRS, substrato do receptor de insulina; MAP, proteína ativada por mitógeno; P, fosfato; Tyr, tirosina.

Efeitos da insulina sobre seus alvos

A insulina promove o armazenamento de gordura e de glicose (ambas fontes de energia) no interior das células-alvo especializadas

TABELA 41-2 Transportadores da glicose

Transportador	Tecidos	K_m da glicose (mmol/L)	Função
GLUT1	Todos os tecidos, particularmente os eritrócitos e o cérebro	1-2	Captação basal de glicose; transporte através da barreira hematencefálica
GLUT2	Células beta do pâncreas; fígado; rins; intestino	15-20	Regulação da liberação de insulina, outros aspectos da homeostasia da glicose
GLUT3	Cérebro, placenta	< 1	Captação em neurônios, outros tecidos
GLUT4	Músculo, tecido adiposo	≈ 5	Captação da glicose mediada pela insulina
GLUT5	Intestino, rim	1-2	Absorção da frutose

booksmedicos.org

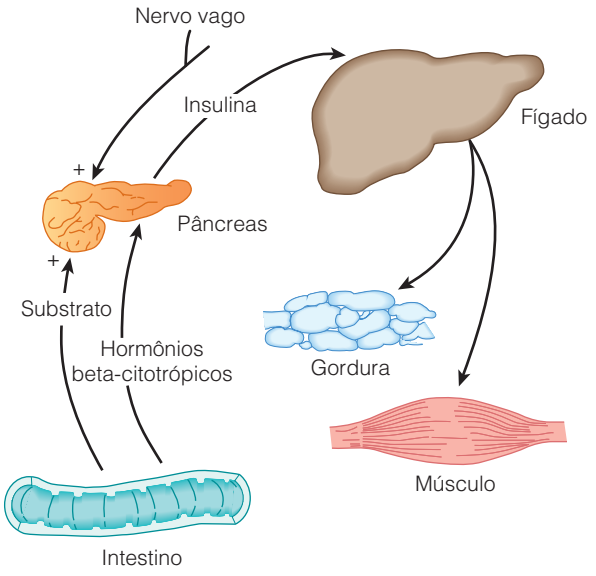


FIGURA 41-4 A insulina promove a síntese (a partir de nutrientes circulantes) e o armazenamento de glicogênio, triglicerídeos e proteínas em seus principais tecidos-alvo: o fígado, o tecido adiposo e o músculo. A liberação de insulina pelo pâncreas é estimulada por níveis aumentados de insulina, incretina e estimulação nervosa vagal e outros fatores (ver o texto).

(Figura 41-4) e influencia o crescimento celular e as funções metabólicas de uma ampla variedade de tecidos (Tabela 41-3).

Característica das preparações de insulina disponíveis

As preparações de insulina comerciais diferem em diversos aspectos, como diferenças nas técnicas de produção por DNA recombinante, sequência de aminoácidos, concentração, solubilidade e tempo de início e duração de sua ação biológica.

A. Principais tipos e duração de ação das preparações de insulina

Há quatro tipos principais de insulina injetáveis: (1) de ação rápida, com início muito rápido e curta duração; (2) de ação curta, com rápido início de ação; (3) de ação intermediária; e (4) de ação longa, com início lento (Figura 41-5, Tabela 41-4). As insulinas de ação rápida e de ação curta injetáveis são apresentadas na forma de soluções transparentes em pH neutro e contêm pequenas quantidades de zinco para melhorar a sua estabilidade e o prazo de validade. As insulinas NPH de ação intermediária injetáveis foram modificadas para se obter uma ação prolongada e são apresentadas na forma de suspensão turva em pH neutro, com protamina em tampão de fosfato (insulina com protamina neutra Hagedorn [NPH]). A insulina glargina e a detemir são solúveis e transparentes de ação longa.

A meta da insulinoterapia por via subcutânea consiste em reproduzir a secreção fisiológica normal de insulina e repor a insulina basal (noturna, em jejum e entre as refeições), bem como a insulina em bolo ou prandial (durante as refeições). Uma reprodução exata do perfil normal de glicemia não é tecnicamente possível, em razão das limitações inerentes na administração subcutânea de insulina. Em geral, os esquemas atuais usam análogos de insulina, em virtude de sua ação mais previsível. A terapia intensiva ("controle rigoroso") procura restaurar os valores de glicemia a valores quase normais durante o dia e, ao mesmo tempo, minimizar o risco de hipoglicemia.

TABELA 41-3 Efeitos endócrinos da insulina

Efeito sobre o fígado:
Reversão das características catabólicas da deficiência de insulina
Inibe a glicogenólise
Inibe a conversão dos ácidos graxos e aminoácidos em cetoácidos
Inibe a conversão dos aminoácidos em glicose
Ação anabólica
Promove o armazenamento da glicose na forma de glicogênio (induz a glicocinase e a glicogênio-sintase, inibe a fosforilase)
Aumenta a síntese de triglicerídeos e a formação de lipoproteínas de densidade muito baixa
Efeitos sobre o músculo:
Aumento da síntese de proteínas
Aumenta o transporte de aminoácidos
Aumenta a síntese ribossômica de proteínas
Aumento da síntese de glicogênio
Aumenta o transporte de glicose
Induz a glicogênio-sintase e inibe a fosforilase
Efeitos sobre o tecido adiposo:
Aumento do armazenamento de triglicerídeos
A lipoproteína lipase é induzida e ativada pela insulina, hidrolisando triglicerídeos a partir de lipoproteínas
O transporte de glicose para dentro da célula fornece fosfato de glicerol, possibilitando a esterificação de ácidos graxos supridos pelo transporte de lipoproteínas
A lipase intracelular é inibida pela insulina

Os esquemas intensivos envolvendo injeções diárias múltiplas (IDM) utilizam análogos da insulina de ação longa para proporcionar uma cobertura basal, ao passo que os análogos de insulina de ação rápida suprem as necessidades nas horas das refeições. Essas últimas insulinas são administradas como doses suplementares para corrigir a hiperglicemia transitória. O esquema mais aprimorado de insulina administra análogos de insulina de ação rápida por meio de um dispositivo de infusão contínua por via subcutânea. A terapia convencional consiste em injeções de misturas de insulinas de ação rápida ou curta e de ação intermediária em doses fracionadas.

1. Insulina de ação rápida – Dispõe-se, comercialmente, de três análogos de insulina de ação rápida injetáveis – **insulina lispro**, **insulina asparte** e **insulina glulisina**. As insulinas de ação rápida permitem uma reposição prandial mais fisiológica de insulina, em virtude de seu rápido início de ação e ação máxima precoce, que simulam melhor a secreção prandial normal de insulina endógena do que a insulina regular. Além disso, têm o benefício adicional de permitir a administração de insulina imediatamente antes da refeição, sem sacrificar o controle da glicose. Sua ação raramente passa de 4 a 5 horas, o que diminui o risco de hipoglicemia pós-prandial. As insulinas de ação rápida injetáveis exibem a menor variabilidade de absorção (cerca de 5%) de todas as insulinas comerciais disponíveis (em comparação com 25% para a insulina regular e de 25 a mais de 50% para as formulações do análogo de ação longa e insulina

booksmedicos.org

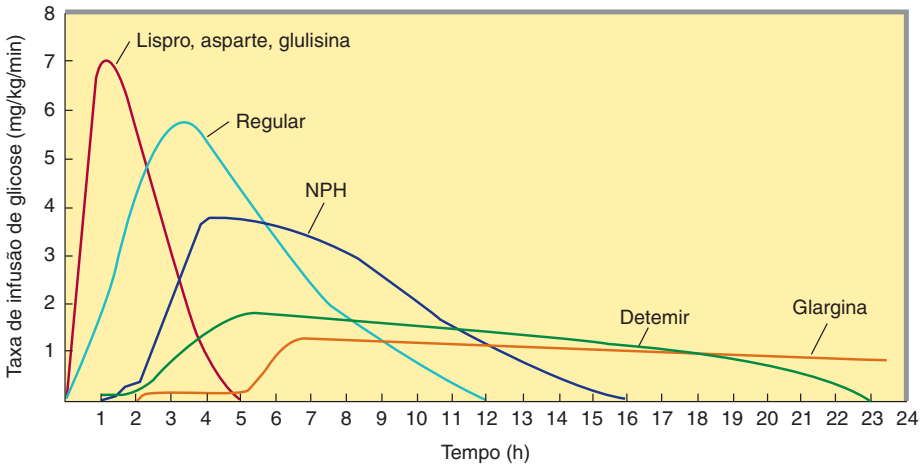


FIGURA 41-5 Extensão e duração de ação de vários tipos de insulina, conforme indicado pelas taxas de infusão de glicose (mg/kg/min) necessárias para se manter uma concentração constante de glicose. As ações duram o indicado para uma dose média de 0,2 a 0,3 U/kg. A duração da insulina regular e da NPH aumenta consideravelmente quando se aumenta a dose.

intermediária, respectivamente). Elas constituem as insulinas preferidas para uso em dispositivos de infusão contínua de insulina subcutânea.

A insulina lispro, o primeiro análogo de insulina monomérica comercializado, é produzida por tecnologia recombinante, em que dois aminoácidos situados próximo da extremidade carboxiterminal da cadeia B tiveram a sua posição invertida: a prolina na posição B28 passou para a posição B29, ao passo que a lisina na posição B29 foi deslocada para a posição B28 (Figura 41-1). A inversão desses dois aminoácidos não interfere de modo algum na ligação da lispro ao receptor de insulina, na sua meia-vida circulante ou na sua imunogenicidade, que se assemelham às da insulina regular humana. Todavia, a vantagem desse análogo reside na sua tendência muito baixa – em contraste com a insulina humana – de se autoassociar de modo antiparalelo, formando dímeros. Para aumentar o prazo de validade da insulina em frascos, a lispro é estabilizada em hexâmeros, por um conservante de cresol. Quando injetada por via subcutânea, a lispro dissocia-se com rapidez em monômeros e sofre rápida absorção, com início de ação em 5 a 15 minutos e atividade máxima em apenas 1 hora. O tempo levado para exercer a ação máxima é relativamente constante, não dependendo da dose.

TABELA 41-4 Algumas preparações de insulina disponíveis nos Estados Unidos[1]

Preparação	Espécie de origem	Concentração
Insulinas de ação rápida		
Insulina lispro, Humalog (Lilly)	Análoga humana	100 U
Insulina asparte, Novolog (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulina glulisina, Apidra (Aventis)	Análoga humana	100 U
Insulinas de ação curta		
Regular Novolin R (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Regular Humulin R (Lilly)	Humana	100 U, 500 U
Insulinas de ação intermediária		
NPH Humulin N (Lilly)	Humana	100 U
NPH Novolin N (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Insulinas pré-misturadas		
Novolin 70 NPH/30 regular (Novo Nordisk)	Humana	100 U
Humulin 70 NPH/30 regular (Lilly)	Humana	100 U
75/25 NPL Lispro (Lilly)	Análoga humana	100 U
70/30 NPA, Asparte (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulinas de ação longa		
Insulina detemir, Levemir (Novo Nordisk)	Análoga humana	100 U
Insulina glargina, Lantus (Aventis/Hoechst Marion Roussiel)	Análoga humana	100 U

[1]Esses agentes (à exceção da lispro, da asparte, da detemir, da glargina, da glulisina e da Humulin regular 500U) estão disponíveis sem prescrição. Todas as insulinas são atualmente produzidas por tecnologia recombinante; devem ser refrigeradas e levadas à temperatura ambiente imediatamente antes de sua injeção.

NPL, protamina lispro neutra; NPA, protamina asparte neutra.

booksmedicos.org

A insulina asparte foi criada pela substituição da prolina na posição B28 por um ácido aspártico de carga negativa (Figura 41-1). Essa modificação reduz a interação normal entre monômeros de ProB28 e GlyB23, inibindo, assim, a autoagregação da insulina. Sua absorção e perfil de atividade assemelham-se aos da lispro; além disso, exibe maior reprodutibilidade do que a insulina regular, porém apresenta propriedades de ligação, características de atividade e mitogenicidade semelhantes às da insulina regular, além de uma imunogenicidade equivalente.

A glulisina é formulada pela substituição da asparagina por lisina na posição B3 e de lisina pelo ácido glutâmico na posição B29. Sua absorção, ação e características imunológicas assemelham-se àquelas de outras insulinas de ação rápida injetáveis. Após a interação de altas doses de glulisina com o receptor de insulina, observam-se diferenças distais na ativação da via IRS2 em comparação com a insulina humana. A importância clínica dessas diferenças não está bem esclarecida.

2. Insulina de ação curta – A insulina regular é uma insulina zíncica cristalina solúvel, de ação curta, atualmente obtida por técnicas de DNA recombinante para produzir uma molécula idêntica à da insulina humana. Seu efeito aparece dentro de 30 minutos após injeção subcutânea, atinge um pico entre 2 e 3 horas e, em geral, dura 5 a 8 horas. Em altas concentrações, por exemplo, no frasco, as moléculas de insulina regular sofrem autoagregação antiparalela, formando dímeros que se estabilizam ao redor de íons de zinco, produzindo hexâmeros de insulina. A natureza hexamérica da insulina regular determina um início tardio de ação e prolonga o tempo levado para alcançar a ação máxima. Após uma injeção subcutânea, os hexâmeros de insulina são demasiado grandes e volumosos para que sejam transportados pelo endotélio vascular até a corrente sanguínea. À medida que a insulina de depósito é diluída pelo líquido intersticial, e a concentração começa a diminuir, os hexâmeros sofrem decomposição em dímeros e, por fim, em monômeros. Esse processo resulta em três taxas de absorção da insulina injetada, com captação mais rápida da fase monomérica final a partir do local de injeção.

A consequência clínica, quando a insulina regular é administrada nas horas das refeições, consiste em uma elevação mais rápida do nível de glicemia do que de insulina, com consequente hiperglicemia pós-prandial precoce e risco aumentado de glicemia pós-prandial tardia. Por conseguinte, a insulina regular deve ser injetada 30 a 45 minutos ou mais antes das refeições para minimizar o desequilíbrio. A exemplo de todas as formulações de insulina mais antigas, tanto a duração de ação como o tempo de início e a intensidade de ação máxima aumentam com o tamanho da dose. Do ponto de vista clínico, isso representa um problema crítico, visto que a farmacocinética e a farmacodinâmica de pequenas doses de insulina regular e insulina NPH diferem muito daquelas de grandes doses. A absorção tardia, a duração da ação dependente da dose e a variabilidade de absorção (cerca de 25%) da insulina humana regular com frequência resultam em um desequilíbrio entre a disponibilidade de insulina e sua necessidade, de modo que o seu uso está diminuindo.

Todavia, a insulina solúvel regular de ação curta constitui o único tipo de insulina passível de administração por via intravenosa, visto que a diluição determina a dissociação imediata da insulina hexamérica em seus monômeros. Mostra-se particularmente útil na terapia intravenosa no tratamento da cetoacidose diabética, bem como em casos nos quais a necessidade de insulina modifica-se rapidamente, como após cirurgia ou durante infecções agudas.

3. Insulinas de ação intermediária e de ação longa

a. Insulina NPH (protamina neutra Hagedorn ou isófana) – A insulina NPH tem ação intermediária, com absorção e início de ação retardados pela combinação de quantidades apropriadas de insulina e protamina, de modo que nenhum dos componentes está presente em uma forma não complexada ("isófana"). Após injeção subcutânea, as enzimas teciduais proteolíticas degradam a protamina, possibilitando sua absorção. A insulina NPH tem início de ação de cerca de 2 a 5 horas e duração de 4 a 12 horas (Figura 41-5); em geral, é misturada com insulina regular, lispro, asparte ou glulisina e administrada 2 a 4 vezes ao dia para reposição do hormônio. A dose regula o perfil de ação; especificamente, pequenas doses apresentam picos mais baixos e mais precoces e curta duração, observando-se o inverso com o uso de grandes doses. A ação da insulina NPH é imprevisível, e a variabilidade de absorção é de mais de 50%. O uso clínico da NPH está declinando, em virtude de sua farmacocinética adversa combinada com a disponibilidade de análogos de insulina de ação longa que apresentam ação mais previsível e fisiológica.

b. Insulina glargina – A glargina é um análogo de insulina de ação longa, solúvel e "sem pico" (i.e., exibe um amplo platô de concentração plasmática). Esse produto foi desenvolvido para proporcionar uma produção de insulina basal reproduzível e conveniente. A fixação de duas moléculas de arginina à extremidade carboxiterminal da cadeia B e a substituição da asparagina por glicina na posição A21 criaram um análogo que é solúvel em solução ácida, mas que precipita no pH mais neutro do corpo após injeção subcutânea. As moléculas individuais de insulina dissolvem-se lentamente do depósito cristalino e produzem baixos níveis contínuos de insulina circulante. A glargina apresenta início de ação lento (1 a 1,5 hora) e alcança um efeito máximo depois de 4 a 6 horas. Essa atividade máxima é mantida por 11 a 24 horas ou mais. Em geral, a glargina é administrada uma vez ao dia; todavia, alguns indivíduos muito sensíveis à insulina ou resistentes a ela beneficiam-se de doses fracionadas (2 vezes ao dia). Para manter a solubilidade, a formulação é extremamente ácida (pH de 4), e a glargina não deve ser misturada com outra insulina. É preciso utilizar seringas separadas para minimizar o risco de contaminação e perda subsequente da eficácia. O padrão de absorção da glargina parece não depender do local anatômico de injeção, e esse fármaco está associado a menor imunogenicidade do que a insulina humana em estudos realizados em animais. A interação da glargina com o receptor de insulina assemelha-se ao da insulina nativa e não apresenta nenhum aumento de atividade mitogênica *in vitro*. Sua ligação é 6 a 7 vezes maior do que a da insulina nativa ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), porém o significado clínico disso ainda não está bem esclarecido.

c. Insulina detemir – Trata-se do análogo de insulina de ação longa mais recentemente desenvolvido. A treonina terminal é suprimida da posição B30, e o ácido mirístico (cadeia de ácidos graxos C-14) é fixado à lisina na posição B29 terminal. Essas modificações prolongam a disponibilidade do análogo injetado, aumentando tanto a autoagregação no tecido subcutâneo como a ligação reversível à albumina. A detemir é a que tem o efeito mais reproduzível entre as insulinas de ação intermediária e de ação longa, e o seu uso está associado ao menor grau de hipoglicemia do que a NPH. A detemir tem um início de ação dependente da dose de 1 a 2 horas, com duração de ação de mais de 12 horas. É administrada duas vezes ao dia para obtenção de um nível basal uniforme de insulina.

booksmedicos.org

4. Misturas de insulinas – Como as insulinas NPH de ação intermediária necessitam de várias horas para alcançar níveis terapêuticos adequados, seu uso em pacientes diabéticos geralmente exige suplementos de insulina de ação rápida ou de ação curta antes das refeições. Para maior conveniência, essas insulinas são, com frequência, misturadas na mesma seringa antes da injeção. As insulinas lispro, asparte e glulisina podem ser misturadas de forma *aguda* (i.e., imediatamente antes de sua injeção) com insulina NPH, sem afetar a sua absorção rápida. Entretanto, as preparações *pré-misturadas* têm sido até hoje instáveis. Para remediar esse problema, foram desenvolvidas insulinas intermediárias compostas de complexos isófanos de protamina com lispro e asparte. Essas insulinas intermediárias foram denominadas "NPL" (protamina lispro neutra) e "NPA" (protamina asparte neutra), e sua ação dura o mesmo que a da insulina NPH. Elas têm a vantagem de permitir associações pré-misturadas de lispro e NPL e de NPA e asparte, as quais demonstraram ser seguras e efetivas em estudos clínicos. A FDA aprovou as formulações pré-misturadas de 75/25% de NPL/insulina lispro e 70/30% de NPA/insulina asparte. Existem formulações com outras relações disponíveis fora dos Estados Unidos. A glargina e a detemir precisam ser administradas em injeções separadas. Não podem ser misturadas, nem administradas em uma preparação pré-misturada com qualquer outra formulação de insulina.

Formulações pré-misturadas de 70/30% de insulina NPH/regular continuam disponíveis. Todas essas preparações apresentam as limitações da insulina regular, ou seja, perfis de farmacocinética e farmacodinâmica altamente dependentes da dose e variabilidade na sua absorção.

B. Produção de insulina

A produção em massa de insulina humana e dos análogos de insulina por técnicas de DNA recombinante é efetuada ao se inserir o gene da proinsulina humana ou o gene da proinsulina humana modificado dentro de *Escherichia coli* ou em uma levedura e ao tratar a proinsulina extraída para que forme as moléculas de insulina ou de análogos.

C. Concentração

Todas as insulinas nos Estados Unidos e no Canadá estão disponíveis em uma concentração de 100 U/mL (100 U). Dispõe-se de um suprimento limitado de insulina humana regular de 500 U para uso em raros casos de grave resistência à insulina, quando são necessárias doses maiores do hormônio.

Sistemas de administração de insulina

A. Administração-padrão

O modo padrão de insulinoterapia consiste em sua injeção subcutânea com agulhas e seringas convencionais descartáveis.

B. Injetores portáteis do tipo caneta

Para facilitar as múltiplas injeções subcutâneas de insulina, particularmente durante a insulinoterapia intensiva, foram desenvolvidos injetores portáteis do tamanho de uma caneta. Esses injetores contêm cartuchos de insulina e agulha substituíveis.

Dispõe-se também de injetores descartáveis de insulina para formulações selecionadas. Incluem insulina regular, lispro, asparte, glulisina, glargina, detemir e várias misturas de NPH com insulina regular, lispro ou asparte (Tabela 41-4). Esses injetores foram bem aceitos pelos pacientes, visto que eliminam a necessidade de transportar seringas e frascos de insulina para o trabalho e durante viagens.

C. Dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI, bombas de insulina)

Os dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina consistem em bombas externas de alça aberta para a administração de insulina. Os dispositivos apresentam uma bomba programável pelo usuário, que fornece doses de reposição basais individualizadas e em bolo de insulina, com base nos resultados de automonitoração do nível de glicemia.

De modo geral, as taxas basais de 24 horas são pré-programadas e relativamente constantes de um dia para outro, embora possa ocorrer superposição de taxas temporariamente alteradas para ajuste de uma mudança em curto prazo nas necessidades. Por exemplo, talvez haja necessidade de diminuir a taxa de suprimento basal por várias horas, devido ao aumento da sensibilidade à insulina associada a uma atividade intensa.

As doses na forma de bolo são usadas para corrigir níveis elevados de glicemia e para atender às necessidades de insulina nas refeições, com base no conteúdo de carboidratos dos alimentos e na atividade concomitante. As quantidades para administração em bolo são dinamicamente programadas ou usam algoritmos pré-programados. Quando os bolos são dinamicamente programados, o usuário calcula a dose com base na quantidade de carboidrato consumida e no nível de glicemia atual. De modo alternativo, o algoritmo para doses nas refeições ou lanches (gramas de carboidratos cobertos por uma unidade de insulina) e o fator de correção para sensibilidade à insulina ou nível de glicemia (queda do nível de glicemia em resposta a uma unidade de insulina) podem ser pré-programados na bomba. Quando o usuário registra o conteúdo de carboidrato do alimento e o valor atual do nível de glicemia, a bomba de insulina calcula a dose mais apropriada do hormônio. As modernas bombas de insulina também dispõem de um "quadro de insulina" que ajusta uma dose de correção de um elevado nível de glicemia para corrigir a atividade residual de doses em bolo anteriores.

A bomba tradicional – que contém um reservatório de insulina, o chip do programa, o teclado e o monitor – tem aproximadamente o tamanho de um *pager*. Em geral, é colocado no cinto ou em uma bolsa, sendo a insulina infundida por meio de um tubo de plástico fino, conectado ao equipamento de infusão inserido por via subcutânea. O abdome constitui o local preferido do equipamento de infusão, embora o flanco e a coxa também sejam utilizados. O reservatório de insulina, o tubo e o equipamento de infusão precisam ser trocados, utilizando-se uma técnica estéril, a cada 2 ou 3 dias. Na atualidade, apenas uma bomba não necessita de tubo. Nesse modelo, a bomba está fixada de forma direta ao equipamento de infusão. A programação é feita por uma unidade manual que se comunica sem fio com a bomba. O sistema de ISCI é considerado o método mais fisiológico de reposição da insulina.

O uso desses dispositivos de infusão contínua é incentivado em casos de indivíduos incapazes de obter o controle necessário com esquemas de múltiplas injeções ou em circunstâncias nas quais se deseja um controle excelente do nível de glicemia, como durante a gravidez. O uso ideal desses dispositivos requer participação e compromisso do paciente. As insulinas asparte, lispro e glulisina foram especificamente aprovadas para uso em bombas e constituem as preferidas para esse tipo de aplicação, visto que as suas características farmacocinéticas favoráveis possibilitam um controle da glicemia sem aumentar o risco de hipoglicemia.

booksmedicos.org

D. Insulina inalada

Atualmente, uma formulação em pó seco de insulina regular recombinante (insulina de tecnologia tecnosfera) foi aprovada para uso em adultos com diabetes. Após a sua inalação, a partir de um pequeno aparelho de uso individual, os níveis máximos são alcançados em 12 a 15 minutos e declinam para valores basais em 3 horas, com início significativamente mais rápido e duração mais curta do que a insulina subcutânea. Nos ensaios clínicos realizados, a insulina inalada combinada com insulina basal injetada foi tão efetiva para reduzir a glicose quanto a insulina de ação rápida injetada combinada com insulina basal. O efeito adverso mais comum da insulina inalada consistiu em tosse, afetando 27% dos pacientes no ensaio clínico, de modo que a função pulmonar deve ser monitorada. O fármaco está contraindicado para fumantes e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Tratamento com insulina

A classificação atual do diabetes melito identifica um grupo de pacientes que praticamente não apresenta nenhuma secreção de insulina, e cuja sobrevida depende da administração de insulina exógena. Esse grupo dependente de insulina (tipo 1) representa 5 a 10% da população diabética nos Estados Unidos. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 não necessita de insulina exógena para a sua sobrevida, porém muitos exigem uma suplementação exógena da secreção endógena para obtenção de um estado de saúde ideal.

Benefício do controle glicêmico no diabetes melito

O consenso da American Diabetes Association é o de que o controle intensivo da glicemia e a meta de obter um controle normal ou quase normal da glicose associado a um treinamento abrangente de autoadministração devem constituir a terapia-padrão nos pacientes diabéticos (ver Quadro "Benefícios do controle rigoroso da glicemia no diabetes"). As exceções incluem pacientes com doença renal avançada e indivíduos idosos, visto que, nesses grupos, os riscos de hipoglicemia podem superar o benefício de um controle normal ou quase normal da glicemia. Em crianças com menos de 7 anos, a extrema suscetibilidade do cérebro em desenvolvimento à lesão por hipoglicemia contraindica qualquer tentativa de controle glicêmico intensivo.

Esquemas de insulina

A. Insulinoterapia intensiva

São prescritos esquemas intensivos de insulina para quase todos os indivíduos com diabetes tipo 1 – associado à deficiência grave ou à ausência de produção endógena de insulina –, bem como para muitos pacientes com diabetes tipo 2.

Em geral, a necessidade diária total de insulina em unidades é igual ao peso em libras dividido por quatro, ou 0,55 vezes o peso da pessoa em quilogramas. Aproximadamente metade da dose diária total de insulina fornece uma cobertura para as necessidades basais do hormônio, ao passo que o restante fornece uma cobertura para as necessidades durante refeições e lanches, e correção dos níveis elevados de glicemia. Trata-se de um cálculo aproximado, que deve ser individualizado. Exemplos de necessidade reduzida de insulina incluem indivíduos recém diagnosticados e aqueles com produção contínua de insulina endógena, diabetes de longa duração com sensibilidade à insulina, insuficiência renal significativa ou outras deficiências endócrinas. De modo geral, ocorre aumento das necessidades de insulina na obesidade, durante a adolescência, no último trimestre de gravidez e em indivíduos com diabetes tipo 2.

Nos esquemas de insulina intensivos, os bolos para as refeições ou lanches e para correção dos níveis elevados de glicemia são prescritos por fórmulas. O paciente utiliza as fórmulas para calcular a dose de bolo de insulina de ação rápida ou considerar a quantidade de carboidrato consumida na refeição ou no lanche, o nível plasmático atual de glicose e o nível-alvo de glicose. A fórmula para o bolo administrado nas refeições ou nos lanches é expressa como a razão entre insulina e carboidrato, que se refere à quantidade de carboidratos em gramas que será processada por 1 unidade de insulina de ação rápida. A fórmula para a correção do nível elevado de glicemia é expressa como queda prevista da glicose plasmática (em mg/dL), após a administração de 1 unidade de insulina de ação rápida. As variações diurnas na sensibilidade à insulina podem ser ajustadas pela prescrição de diferentes taxas basais e doses de insulina em bolo durante o dia. Os dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina fornecem a reposição mais aprimorada e fisiológica de insulina.

B. Insulinoterapia convencional

A insulinoterapia convencional é prescrita apenas para certos indivíduos com diabetes tipo 2 que não obtêm nenhum benefício com o controle intensivo da glicose. O esquema de insulina varia de uma a muitas injeções diárias, utilizando a insulina de ação intermediária ou longa, isoladamente, ou com insulina de ação curta ou rápida ou insulinas pré-misturadas. Designados como esquemas em escala móvel, os esquemas de insulina convencionais normalmente fixam a dose de insulina de ação intermediária ou longa, porém variam a insulina de ação curta ou rápida, com base nos níveis plasmáticos de glicose, antes da injeção. O esquema de reposição de insulina pressupõe um esquema diário e um conteúdo de carboidratos nas refeições semelhantes.

Tratamento de situações especiais com insulina

A. Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma emergência médica potencialmente fatal, causada por reposição inadequada ou ausente de insulina em indivíduos com diabetes tipo 1 e, raras vezes, naqueles com diabetes tipo 2. Surge tipicamente em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 1 ou naqueles que tentaram interromper a reposição de insulina e, raramente, em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam condições concomitantes estressantes, como sepse ou pancreatite, ou que estão recebendo esteroidoterapia em altas doses. Os sinais e sintomas consistem em náuseas, vômitos, dor abdominal, respiração profunda e lenta (Kussmaul), alteração do estado mental, elevação dos níveis sanguíneos e urinários de cetonas e glicose, pH arterial inferior a 7,3 e baixo nível de bicarbonato (< 15 mmol/L).

O tratamento fundamental para a CAD consiste em hidratação intravenosa agressiva e insulinoterapia, além de manutenção dos níveis de potássio e de outros eletrólitos. A hidratação e a insulinoterapia baseiam-se nas necessidades individuais de cada paciente e exigem reavaliação e modificação frequentes. É preciso dispensar uma cuidadosa atenção à hidratação, ao estado renal, aos níveis de sódio e potássio e à taxa de correção da glicose e da osmolalidade plasmáticas. Em geral, a hidratação começa com soro fisiológico normal. A insulina humana regular deve ser administrada por via intravenosa, com uma dose inicial habitual de cerca de 0,1 U/kg/h.

booksmedicos.org

Benefícios do controle rigoroso da glicemia no diabetes

Um estudo prospectivo randomizado de longo prazo, envolvendo 1.441 pacientes com diabetes tipo 1, em 29 centros médicos, relatou, em 1993, que "a quase normalização" do nível de glicemia resultou em retardo no aparecimento e em acentuada redução da progressão das complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes durante períodos de acompanhamento de até 10 anos (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT] Research Group, 1993). No grupo de tratamento intensivo, foram obtidos níveis médios de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) de 7,2% (normal < 6%) e níveis médios de glicemia de 155 mg/dL, ao passo que, no grupo que recebeu tratamento convencional, o nível de HbA_{1c} alcançou, em média, 8,9%, com nível médio de glicemia de 225 mg/dL. No decorrer do período de estudo, que se estendeu por 7 anos, foi observada uma redução de cerca de 60% no risco de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas no grupo de controle rigoroso, em comparação com o grupo de controle convencional.

Além disso, o estudo DCCT introduziu o conceito de *memória glicêmica*, que compreende os benefícios em longo prazo de qualquer período significativo de controle glicêmico. Durante um período de acompanhamento de 6 anos, ambos os grupos de acompanhamento, isto é, intensivo e convencional, apresentaram níveis semelhantes de controle glicêmico, e ambos apresentaram progressão na espessura da íntima-média da carótida. Todavia, no grupo de tratamento intensivo, a progressão da espessura da íntima foi significativamente menor.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) consistiu em um estudo prospectivo randomizado de grande porte, conduzido com o objetivo de pesquisar os efeitos do controle intensivo da glicemia em vários tipos de terapias, bem como os efeitos do controle da pressão arterial em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Ao todo, foram estudados 3.867 pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2, em um período de 10 anos. Uma fração significativa desses pacientes apresentava sobrepeso e hipertensão. Os pacientes receberam tratamento dietético apenas ou terapia intensiva com insulina, clorpropamida, glibenclamida ou glipizida. A metformina foi uma opção para pacientes que tiveram resposta inadequada a outras terapias. O controle rígido da pressão arterial foi acrescentado como variável, com disponibilidade de um inibidor da enzima conversora de angiotensina, um β-bloqueador ou, em alguns casos, um bloqueador dos canais de cálcio para esse propósito.

Foi constatado que o controle rigoroso do diabetes, com redução dos níveis de HbA_{1c} de 9,1% para 7%, diminuiu o risco geral de complicações microvasculares em comparação com a terapia convencional (principalmente com dieta apenas, que diminuiu os níveis de HbA_{1c} para 7,9%). Não foram observadas quaisquer complicações cardiovasculares com qualquer tipo de terapia em particular; o tratamento com metformina de forma isolada reduziu o risco de doença macrovascular (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico). A análise epidemiológica do estudo sugeriu que, para cada redução de 1% nos níveis de HbA_{1c}, havia uma redução estimada de risco de 37% para complicações microvasculares, 21% para qualquer parâmetro final relacionado com diabetes e morte por diabetes e 14% para infarto do miocárdio.

O controle rigoroso da hipertensão também teve um efeito surpreendentemente significativo sobre a doença microvascular (bem como sobre as sequelas mais convencionais relacionadas com a hipertensão) nesses pacientes diabéticos. A análise epidemiológica dos resultados sugeriu que cada redução de 10 mmHg na pressão sistólica produziu uma redução estimada de risco de 13% de complicações microvasculares diabéticas, 12% de qualquer complicação relacionada com o diabetes, 15% de morte por diabetes e 11% de infarto do miocárdio.

A monitoração pós-estudo mostrou que, 5 anos depois da conclusão do UKPDS, os benefícios do tratamento intensivo sobre os parâmetros diabéticos finais foram mantidos, e a redução do risco de infarto do miocárdio tornou-se significativa. Os benefícios da terapia com metformina foram mantidos.

Esses estudos mostram que o controle rigoroso da glicemia beneficia os pacientes portadores tanto do diabetes tipo 1 como de diabetes tipo 2.

B. Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica

A síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) é diagnosticada em indivíduos com diabetes tipo 2 e caracteriza-se por hiperglicemia profunda e desidratação. A SHH está associada a hidratação oral inadequada, particularmente em pacientes idosos; a outras doenças; e ao uso de medicamentos que causam elevação do nível de glicemia ou desidratação, como fenitoína, esteroides, diuréticos e β-bloqueadores, e diálise peritonial e hemodiálise. As características diagnósticas consistem em declínio do estado mental e até mesmo crises convulsivas, nível plasmático de glicose acima de 600 mg/dL e osmolalidade sérica calculada de mais de 320 mmol/L. Os indivíduos com SHH não apresentam acidose, a não ser que ocorra também CAD.

O tratamento da SHH consiste em reidratação agressiva e restauração da glicose e dos eletrólitos; a taxa de correção dessas variáveis precisa ser monitorada rigorosamente. Pode haver necessidade de insulinoterapia em baixas doses.

Complicações da insulinoterapia

A. Hipoglicemia

1. Mecanismos e diagnóstico – As reações hipoglicêmicas constituem a complicação mais comum da insulinoterapia. Em geral, resultam de um consumo inadequado de carboidratos, de esforço físico incomum ou de uma dose de insulina demasiadamente alta.

O rápido desenvolvimento de hipoglicemia em indivíduos com integridade do mecanismo de percepção da hipoglicemia provoca sinais de hiperatividade autônoma – simpáticos (taquicardia, palpitações, sudorese, tremor) e parassimpáticos (náuseas, fome) –, podendo evoluir para convulsões e coma se o paciente não for tratado.

Em indivíduos expostos a frequentes episódios de hipoglicemia durante o controle rigoroso da glicemia, os sinais autônomos de alerta da hipoglicemia são menos comuns ou até mesmo ausentes. Essa perigosa condição adquirida é denominada "inconsciência hipoglicêmica". Quando o paciente carece dos sinais de alerta precoces de baixos níveis de glicemia, podem não se tomar as medidas corretivas no momento necessário. Em pacientes com hipoglicemia não tratada e persistente, podem surgir as manifestações de excesso de insulina – confusão, fraqueza, comportamento bizarro, coma, convulsões –, quando não são mais capazes de procurar ou de consumir com segurança alimentos contendo glicose. A percepção de hipoglicemia pode ser restaurada ao se evitar a ocorrência frequente de episódios hipoglicêmicos. Todo

booksmedicos.org

diabético em uso de fármacos hipoglicemiantes deve ter uma pulseira, um colar ou um cartão de identificação na carteira ou na bolsa, bem como alguma glicose de absorção rápida.

2. Tratamento da hipoglicemia – Todas as manifestações da hipoglicemia são aliviadas com a administração de glicose. Para acelerar a absorção, deve-se administrar açúcar simples ou glicose, de preferência na forma líquida. Para tratar a hipoglicemia leve em um paciente consciente e capaz de deglutir, podem-se fornecer comprimidos de glicose, gel de glicose ou qualquer líquido ou alimento contendo açúcar. Se a ocorrência de hipoglicemia mais grave produzir perda da consciência ou torpor, o tratamento de escolha consiste na administração de 20 a 50 mL de solução de glicose a 50% por infusão intravenosa, durante um período de 2 a 3 minutos. Se não houver disponibilidade de terapia intravenosa, a injeção de 1 mg de glucagon por via subcutânea ou intramuscular pode restabelecer a consciência em 15 minutos, permitindo a ingestão de açúcar. Se o paciente estiver em um estado torporoso e não houver possibilidade de glucagon, pequenas quantidades de mel ou de xarope podem ser introduzidas na cavidade bucal. Todavia, em geral, a alimentação oral está contraindicada para pacientes inconscientes. Os serviços médicos de emergência devem ser procurados de imediato, para todos os episódios de grave comprometimento da consciência.

B. Imunopatologia da insulinoterapia

Durante a insulinoterapia, o paciente diabético pode produzir pelo menos cinco classes moleculares de anticorpos anti-insulina: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Nesses pacientes, são observados dois tipos principais de distúrbios imunes:

1. Alergia à insulina – A alergia à insulina, que constitui uma reação de hipersensibilidade de tipo imediato, é uma condição rara, em que a urticária local ou sistêmica resulta da liberação de histamina por mastócitos teciduais sensibilizados por anticorpos IgE anti-insulina. Nos casos graves, ocorre anafilaxia. Como a sensibilidade resulta, frequentemente, de contaminantes proteicos não insulínicos, as insulinas humanas e análogas reduziram bastante a incidência de alergia à insulina, em particular nas reações locais.

2. Resistência imune à insulina – Na maioria dos pacientes tratados com insulina, observa-se o desenvolvimento de baixos títulos de anticorpos IgG anti-insulina circulantes, que neutralizam, em grau insignificante, a ação da insulina. Raramente, os títulos de anticorpos anti-insulina resultam em resistência à insulina e podem estar associados a outros processos autoimunes sistêmicos, como lúpus eritematoso.

C. Lipodistrofia nos locais de injeção

A injeção de preparações de insulina animal algumas vezes resultou em atrofia do tecido adiposo subcutâneo no local da injeção. Desde o desenvolvimento de preparações de insulinas humana e análogas com pH neutro, esse tipo de complicação imune quase nunca é observado. A injeção dessas preparações mais novas diretamente na área atrófica com frequência resulta em restauração dos contornos normais.

A hipertrofia do tecido adiposo subcutâneo continua sendo um problema se a insulina for injetada repetidamente no mesmo local. Todavia, esse problema pode ser corrigido ao se evitar um local específico de injeção ou com lipoaspiração.

D. Risco aumentado de câncer

Foi relatado um risco aumentado de câncer atribuído à resistência à insulina e à hiperinsulinemia em indivíduos com resistência à insulina, pré-diabetes e diabetes tipo 2. O tratamento com insulina e sulfonilureias, as quais aumentam os níveis circulantes de insulina, mas não com metformina, possivelmente exacerba esse risco. Essas observações epidemiológicas são preliminares e não modificaram as diretrizes de prescrição.

■ AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Atualmente, dispõe-se nos Estados Unidos de várias categorias de agentes antidiabéticos orais para o tratamento de indivíduos com diabetes tipo 2: (1) agentes que se ligam ao receptor de sulfonilureias e que estimulam a secreção de insulina (sulfonilureias, meglitinidas, derivados da D-fenilalanina); (2) agentes que reduzem os níveis de glicose em virtude de suas ações sobre o fígado, o músculo e o tecido adiposo (biguanidas, tiazolidinedionas); (3) agentes que retardam principalmente a absorção intestinal da glicose (inibidores da α-glucosidase); (4) agentes que simulam o efeito da incretina ou que prolongam a sua ação (agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 [GLP-1], inibidores da dipeptidil peptidase-4 [DPP-4]), (5) agentes que inibem a reabsorção de glicose no rim (inibidores do cotransportador de sódio-glicose [SGLT]), e (6) agentes que atuam por outros mecanismos ou mecanismos pouco definidos (pranlintida, bromocriptina, colesevelam).

FÁRMACOS QUE ESTIMULAM PRINCIPALMENTE A LIBERAÇÃO DE INSULINA POR MEIO DE SUA LIGAÇÃO AO RECEPTOR DE SULFONILUREIAS

SULFONILUREIAS

Mecanismo de ação

A principal ação das sulfonilureias consiste em aumentar a liberação de insulina do pâncreas (Tabela 41-5). Elas ligam-se a

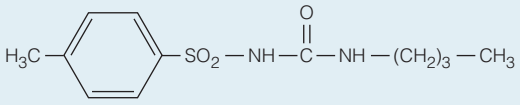
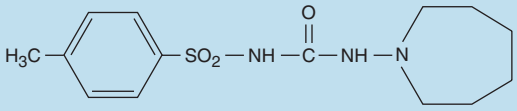
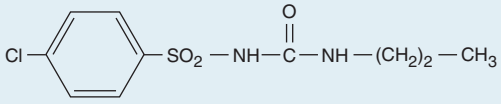
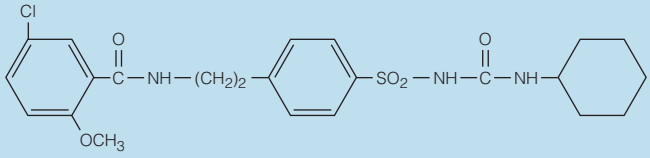
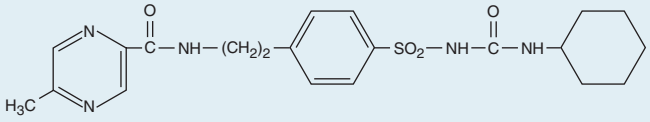
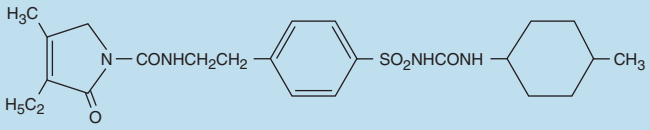
TABELA 41-5 Regulação da liberação de insulina em seres humanos

Estimulantes da liberação de insulina
Humorais: glicose, manose, leucina, arginina, outros aminoácidos, ácidos graxos (em altas concentrações)
Hormonais: glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon 1(7 a 37), polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose, colecistocinina, gastrina
Neurais: estimulação β-adrenérgica, estimulação vagal
Fármacos: sulfonilureias, meglitinida, nateglitinida, isoproterenol, acetilcolina
Inibidores da liberação da insulina
Hormonais: somatostatina, insulina, leptina
Neurais: efeito α-simpatomimético das catecolaminas
Fármacos: diazóxido, fenitoína, vimblastina, colchicina

Adaptada, com autorização, de Greenspan FS, Gardner DG [editors]: *Basic & Clinical Endocrinology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2001. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.

booksmedicos.org

TABELA 41-6 Sulfonilureias

Sulfonilureias	Estrutura química	Dose diária	Duração de ação (horas)
Tolbutamida		0,5-2 g em doses fracionadas	6-12
Tolazamida		0,1-1 g em dose única ou em doses fracionadas	10-14
Clorpropamida		0,1-0,5 g em dose única	Até 60
Glibenclamida (gliburida[1])		1,25-20 mg	10-24
Glipizida (glidiazinamida)		5-30 mg (20 mg em preparação de liberação prolongada)	10-24[2]
Glimepirida		1-4 mg	12-24

[1]Nos Estados Unidos.

[2]Meia-vida de eliminação consideravelmente mais curta (ver o texto).

um receptor de sulfonilureia de alta afinidade de 140-kDa que está associado a um canal de potássio sensível ao ATP retificador interno da célula beta (Figura 41-2). A ligação de uma sulfonilureia inibe o efluxo de íons de potássio através do canal, com consequente despolarização. A despolarização abre um canal de cálcio regulado por voltagem, resultando em influxo de cálcio e liberação de insulina pré-formada.

Eficácia e segurança das sulfonilureias

As sulfonilureias são metabolizadas pelo fígado e, com a exceção da acetoexamida, os metabólitos são fracamente ativos ou inativos. Os metabólitos são excretados pelos rins e, no caso das sulfonilureias de segunda geração, excretados em parte na bile. As reações idiossincrásicas são raras, ocorrendo erupções cutâneas ou toxicidade hematológica (leucopenia, trombocitopenia) em menos de 0,1% dos casos. As sulfonilureias de segunda geração exibem maior afinidade pelo seu receptor, em comparação com os agentes de primeira geração. As doses efetivas e os níveis plasmáticos correspondentemente mais baixos dos agentes de segunda geração reduzem, portanto, o risco de interações medicamentosas com base na competição pelos locais de ligação plasmáticos ou pela ação das enzimas hepáticas.

Em 1970, o University Group Diabetes Program (UGDP), nos Estados Unidos, relatou que o número de mortes causadas por doença cardiovascular em pacientes diabéticos tratados com tolbutamida foi excessivo, em comparação com pacientes tratados com insulina ou com placebo. Devido a falhas de planejamento, esse estudo e suas conclusões não foram, de modo geral, aceitos. No Reino Unido, o UKPDS não identificou qualquer efeito cardiovascular adverso associado ao uso das sulfonilureias no seu grande estudo em longo prazo. As sulfonilureias continuam sendo amplamente prescritas, e seis estão disponíveis no Estados Unidos (Tabela 41-6).

SULFONILUREIAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

A **tolbutamida** é bem absorvida, porém metabolizada no fígado com rapidez. A duração do efeito é relativamente curta (6 a 10 horas), com meia-vida de eliminação de 4 a 5 horas, sendo mais bem administrada em doses fracionadas (p. ex., 500 mg antes de cada refeição). Alguns pacientes necessitam apenas de um ou dois comprimidos ao dia. A dose máxima é de 3.000 mg ao dia. Em virtude de sua meia-vida e inativação pelo fígado, a tolbutamida é relativamente segura para uso no idoso e em pacientes com comprometimento renal. Raras vezes, foi relatada a ocorrência de hipoglicemia prolongada, principalmente em pacientes em uso de certas sulfonamidas antibacterianas (sulfisoxazol), fenilbutazona para artralgias ou antifúngicos azois orais para o tratamento da candidíase. Esses fármacos inibem o metabolismo da tolbutamida no fígado e aumentam seus níveis circulantes.

A **clorpropamida**, cuja meia-vida é de 32 horas, é metabolizada de forma lenta no fígado a produtos que conservam

booksmedicos.org

alguma atividade biológica. Cerca de 20 a 30% são excretados em sua forma inalterada na urina. A dose de manutenção média é de 250 mg ao dia, administrados em dose única pela manhã. As reações hipoglicêmicas prolongadas são mais comuns em pacientes idosos, de modo que o fármaco está contraindicado para esse grupo etário. Outros efeitos colaterais incluem rubor hiperêmico após o consumo de álcool, em pacientes geneticamente predispostos, e hiponatremia, em virtude de seu efeito sobre a secreção e a ação da vasopressina.

A **tolazamida** é comparável à clorpropamida na sua potência, porém apresenta ação mais curta. A tolazamida é absorvida mais lentamente do que as outras sulfonilureias, e seu efeito sobre a glicemia só aparece depois de várias horas. A meia-vida do fármaco é de cerca de 7 horas. A tolazamida é metabolizada a vários compostos que conservam os efeitos hipoglicemiantes. Se houver necessidade de mais de 500 mg/dia, a dose deve ser fracionada e administrada duas vezes ao dia.

A **acetoexamida** não está mais disponível nos Estados Unidos. A sua meia-vida é de apenas cerca de 1 hora, porém o seu metabólito mais ativo, a hidroxi-hexamida, apresenta uma meia-vida de 4 a 6 horas; por conseguinte, a duração de ação do fármaco é de 8 a 24 horas. Nos locais onde é disponível, a sua dosagem é de 0,25 a 1,5 g/dia em dose única ou em duas doses fracionadas.

Hoje em dia, a clorpropamida, a tolazamida e a acetoexamida são raramente usadas na prática clínica.

SULFONILUREIAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

A glibenclamida (gliburida), a glipizida, a gliclazida e a glimepirida são 100 a 200 vezes mais potentes do que a tolbutamida. Devem ser usadas com cautela em pacientes com doença cardiovascular ou idosos, nos quais a hipoglicemia seria particularmente perigosa.

A **glibenclamida** é metabolizada no fígado a produtos com atividade hipoglicemiante muito baixa. A dose inicial habitual é de 2,5 mg/dia ou menos, com dose de manutenção média de 5 a 10 mg/dia, administrada uma única vez pela manhã. Não se recomenda o uso de dose de manutenção acima de 20 mg/dia. Dispõe-se de uma formulação de glibenclamida "micronizada" em comprimidos de diversas concentrações. Todavia, há dúvidas quanto a sua bioequivalência em relação às formulações não micronizadas, de modo que a FDA recomenda uma cuidadosa monitorização para retitulação da dose quando se efetua mudança das doses-padrão de glibenclamida ou de outras sulfonilureias.

A glibenclamida tem poucos efeitos colaterais, além de seu potencial em causar hipoglicemia. Raramente, foi relatada a ocorrência de rubor após a ingestão de etanol, e o composto aumenta um pouco a depuração de água livre. A glibenclamida está contraindicada na presença de comprometimento hepático, bem como em pacientes com insuficiência renal.

A **glipizida** é a que possui meia-vida mais curta (2 a 4 horas) entre os agentes mais potentes. Para obter um efeito máximo na redução da hiperglicemia pós-prandial, esse fármaco deve ser ingerido 30 minutos antes do desjejum, visto que sua absorção é retardada quando ingerido com alimentos. A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, com administração de até 15 mg/dia em dose única. Quando há necessidade de doses diárias mais altas, elas devem ser fracionadas e administradas antes das refeições. A dose total máxima diária recomendada pelo fabricante é de 40 mg/dia, embora alguns estudos indiquem que o efeito terapêutico máximo é obtido com 15 a 20 mg do fármaco. Uma preparação com liberação prolongada proporciona ação de 24 horas após a administração diária de uma dose única pela manhã (máximo de 20 mg/dia). Todavia, essa formulação parece ter sacrificado a sua menor tendência a causar hipoglicemia grave em comparação com a glibenclamida de ação mais longa, sem demonstrar qualquer vantagem terapêutica visível sobre esta última (que pode ser obtida como medicamento genérico). Pelo menos 90% da glipizida é metabolizada no fígado a produtos inativos, ao passo que o restante é excretado em sua forma inalterada na urina. Por conseguinte, a terapia com glipizida está contraindicada para pacientes com comprometimento hepático significativo. Em virtude de sua menor potência e duração de ação mais curta, é preferível à glibenclamida no idoso.

A **glimepirida** foi aprovada para uso em dose única diária como monoterapia em associação à insulina. A glimepirida consegue reduzir o nível de glicemia com a menor dose de todas as sulfonilureias. Foi constatado que uma dose diária única de 1 mg é eficaz, e a dose máxima diária recomendada é de 8 mg. A meia-vida do fármaco com múltiplas doses é de 5 a 9 horas. A glimepirida é totalmente metabolizada pelo fígado a metabólitos com atividade fraca ou sem atividade.

A **glicazida** (não disponível nos Estados Unidos) tem meia-vida de 10 horas. A dose inicial recomendada é de 40 a 80 mg ao dia, com dose máxima de 320 mg ao dia. Doses mais altas são geralmente fracionadas e administradas duas vezes ao dia. A glicazida é totalmente metabolizada pelo fígado a metabólitos inativos.

ANÁLOGOS DA MEGLITINIDA

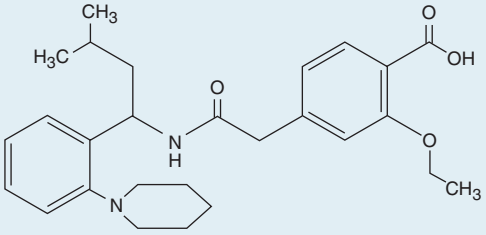
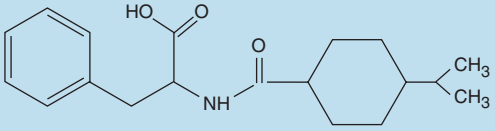
A **repaglinida** é o primeiro membro do grupo de meglitinidas de secretagogos da insulina (Tabela 41-7). Esses fármacos modulam a regulação da insulina pelas células beta controlando o efluxo de potássio pelos correspondentes canais anteriormente discutidos. Observa-se uma superposição com as sulfonilureias no que concerne aos sítios moleculares de ação, visto que as metiglinidas apresentam dois sítios de ligação em comum com as sulfonilureias e um único sítio próprio de ligação.

A repaglinida apresenta um início de ação muito rápido, com concentração máxima e efeito máximo de aproximadamente 1 hora após a sua ingestão. Todavia, a duração de ação é de 4 a 7 horas. É depurada pela CYP3A4 hepática, com meia-vida plasmática de 1 hora. Em virtude de seu rápido início de ação, a repaglinida está indicada para uso no controle das excursões de glicose pós-prandiais. O fármaco deve ser tomado imediatamente antes de cada refeição, em doses de 0,25 a 4 mg (dose máxima de 16 mg/dia). Existe o risco de hipoglicemia se a refeição for adiada ou omitida, ou se o seu conteúdo de carboidratos for inadequado. A repaglinida pode ser usada em pacientes com comprometimento renal e no indivíduo idoso. A repaglinida foi aprovada como monoterapia ou em associação com biguanidas. Não existe enxofre na sua estrutura, de modo que o fármaco pode ser utilizado em indivíduos com diabetes tipo 2 que apresentam alergia ao enxofre ou às sulfonilureias.

A **mitiglinida** (não disponível nos Estados Unidos) é um derivado do ácido benzilsuccínico, que se liga ao receptor de sulfonilureias e que se assemelha à repaglinida nos seus efeitos clínicos. Foi aprovada para uso no Japão.

booksmedicos.org

TABELA 41-7 Outros secretagogos da insulina

Fármaco	Estrutura química	Dose oral	$t_{1/2}$	Duração de ação (horas)
Repaglinida		0,25-4 mg antes das refeições	1 hora	4-7
Nateglinida		60-120 mg antes das refeições	1 hora	4

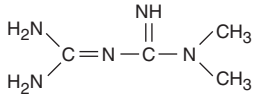
DERIVADO DA D-FENILALANINA

A **nateglinida**, um derivado da D-fenilalanina, estimula a liberação rápida e transitória de insulina das células beta por meio do fechamento dos canais de K^+ sensíveis ao ATP. É absorvida dentro de 20 minutos após a sua administração oral, alcançando uma concentração máxima em menos de 1 hora. É metabolizada no fígado pela CYP2C9 e CYP3A4, com meia-vida de cerca de 1 hora. A duração global de sua ação é de cerca de 4 horas. É ingerida antes das refeições e diminui a elevação pós-prandial dos níveis de glicemia. É disponível em comprimidos de 60 e 120 mg. Utiliza-se a dose menor em pacientes com elevações discretas da HbA_{1c}. A nateglinida mostra-se eficaz quando administrada de forma isolada ou em associação com fármacos orais não secretagogos (como a metformina). A hipoglicemia constitui o principal efeito colateral. A nateglinida pode ser usada em pacientes com comprometimento renal e no idoso.

FÁRMACOS QUE REDUZEM PRINCIPALMENTE OS NÍVEIS DE GLICOSE POR MEIO DE SUAS AÇÕES SOBRE O FÍGADO, O MÚSCULO E O TECIDO ADIPOSO

BIGUANIDAS

A estrutura da **metformina** é mostrada adiante. A fenformina (uma biguanida mais antiga) foi retirada do mercado nos Estados Unidos, em virtude de sua associação à acidose láctica. A metformina é a única biguanida atualmente disponível nos Estados Unidos.



Metformina

Mecanismos de ação

Uma explicação completa do mecanismo de ação das biguanidas continua sendo evasiva, porém o seu principal efeito consiste em ativar a enzima proteína-cinase ativada pelo AMP (AMPK) e reduzir a produção hepática de glicose. Os pacientes com diabetes tipo 2 apresentam consideravelmente menos hiperglicemia em jejum, bem como menor hiperglicemia pós-prandial após a administração de biguanidas; todavia, a hipoglicemia durante a terapia com esses fármacos é rara. Por conseguinte, as biguanidas são mais bem denominadas como agentes "euglicemiantes".

Metabolismo e excreção

A metformina, cuja meia-vida é de 1,5 a 3 horas, não se liga às proteínas plasmáticas, não é metabolizada e é excretada pelos rins na forma do composto ativo. Em consequência do bloqueio da gliconeogênese pela metformina, o fármaco pode comprometer o metabolismo hepático do ácido láctico. Em pacientes com insuficiência renal, as biguanidas acumulam-se e, portanto, aumentam o risco de acidose láctica, que parece constituir uma complicação relacionada com a dose. Nos Estados Unidos, o uso da metformina não é recomendado com níveis séricos de creatinina de 1,4 mg/dL ou mais em mulheres e de 1,5 mg/dL nos homens. No Reino Unido, recomenda-se uma reavaliação de seu uso se o nível sérico de creatinina ultrapassar 1,5 mg/dL (taxa de filtração glomerular [TFG] estimada de < 45 mL/min/1,73 m^2), com interrupção do fármaco se a creatinina sérica ultrapassar 1,7 mg/dL (TFG estimada de < 30 mL/min/1,73 m^2).

Uso clínico

As biguanidas são recomendadas como terapia de primeira linha para diabetes tipo 2. Como é um agente poupador de insulina, que não aumenta o peso corporal nem provoca hipoglicemia, a metformina oferece vantagens óbvias sobre a insulina e sobre as sulfonilureias no tratamento da hipoglicemia nesses indivíduos. O UKPDS relatou que a terapia com metformina diminui o risco de doença macrovascular, bem como microvascular; isso contrasta com as outras terapias, que apenas modificam a morbidade microvascular. As biguanidas também são indicadas para uso em associação a secretagogos da insulina ou tiazolidinedionas em pacientes portadores de diabetes tipo 2, nos quais a monoterapia oral é inadequada. A metformina mostra-se útil na prevenção do diabetes tipo 2; o Diabetes Prevention Program, usado como referência, concluiu que a metformina é eficaz na prevenção de início recente do diabetes

booksmedicos.org

tipo 2 em indivíduos obesos de meia-idade, com comprometimento da tolerância à glicose e hiperglicemia em jejum. É interessante assinalar que a metformina não impede o desenvolvimento de diabetes em indivíduos pré-diabéticos mais magros e de idade mais avançada.

Embora a dose máxima recomendada seja de 2,55 g ao dia, observa-se pouco benefício acima de uma dose total de 2.000 mg ao dia. O tratamento é iniciado com 500 mg com uma refeição e aumentado gradualmente em doses fracionadas. Os esquemas comuns consistem em 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, com aumento para 1.000 mg, duas vezes ao dia. A dose máxima é de 850 mg, três vezes ao dia. Os estudos epidemiológicos sugerem que o uso da metformina pode reduzir o risco de alguns cânceres. Esses dados ainda são preliminares, e o suposto mecanismo de ação consiste em uma redução dos níveis de insulina (que também atua como fator de crescimento), bem como efeitos celulares diretos mediados pela AMPK. Outros estudos sugerem uma redução da mortalidade cardiovascular em seres humanos e um aumento de longevidade em camundongos (ver Capítulo 60).

Toxicidades

Os efeitos tóxicos mais comuns da metformina são gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômito, desconforto abdominal e diarreia) e ocorrem em até 20% dos pacientes. Esses efeitos estão relacionados com a dose, tendem a ocorrer no início da terapia e, com frequência, são transitórios. Entretanto, pode ser necessário suspender a metformina em 3 a 5% dos pacientes devido à ocorrência de diarreia persistente.

A metformina interfere na absorção dependente de cálcio do complexo vitamina B_{12}-fator intrínseco no íleo terminal, e pode ocorrer deficiência de vitamina B_{12} depois de muitos anos de uso do fármaco. Deve-se considerar uma triagem periódica para deficiência de vitamina B_{12}, particularmente em pacientes com neuropatia periférica ou anemia macrocítica. Um aumento no aporte de cálcio pode evitar a má absorção de vitamina B_{12} induzida pela metformina.

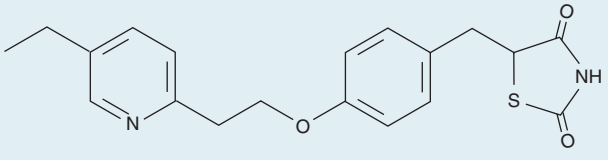
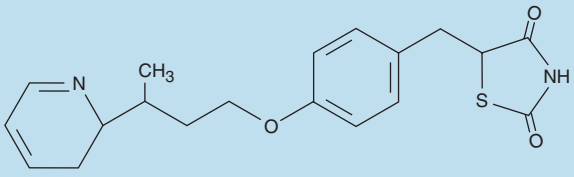
Algumas vezes, pode ocorrer acidose láctica durante a terapia com metformina. É mais provável que ocorra em condições de hipoxia tecidual, quando há produção aumentada de ácido láctico, e na insuficiência renal, quando ocorre depuração diminuída da metformina. Quase todos os casos relatados envolveram pacientes com fatores de risco associados que deveriam ter contraindicado o seu uso (insuficiência renal, hepática ou cardiorrespiratória; alcoolismo). A administração de meios de contraste radiológicos pode causar insuficiência renal aguda em pacientes com diabetes e nefropatia incipiente. Por conseguinte, a terapia com metformina deve ser temporariamente interrompida no dia de administração do meio de contraste radiológico e retomada dentro de um ou dois dias após confirmação de ausência de deterioração da função renal.

TIAZOLIDINEDIONAS

As tiazolidinedionas atuam ao diminuir a resistência à insulina. As tiazolidinedionas são ligantes do **receptor gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR-γ)**, que pertence à superfamília de receptores nucleares de esteroides e hormônios tireoidianos. Esses receptores PPAR são encontrados no músculo, no tecido adiposo e no fígado. Os receptores PPAR-γ modulam a expressão dos genes envolvidos no metabolismo dos lipídeos e da glicose, na transdução de sinais de insulina e na diferenciação dos adipócitos e de outros tecidos. Os efeitos observados das tiazolidinedionas consistem em aumento da expressão do transportador de glicose (GLUT1 e GLUT4), diminuição dos níveis de ácidos graxos livres, diminuição do débito hepático de glicose, aumento da adiponectina, liberação diminuída de resistina dos adipócitos e diferenciação aumentada dos pré-adipócitos em adipócitos. Foi também constatado que as tiazolidinedionas diminuem os níveis do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, da metaloproteinase-9 da matriz, proteína C reativa e interleucina-6. Na atualidade, há duas tiazolidinedionas: a pioglitazona e a rosiglitazona (Tabela 41-8). Suas cadeias laterais distintas determinam a existência de diferenças na ação terapêutica, no metabolismo, no perfil de metabólitos e nos efeitos colaterais. Um composto mais antigo, a troglitazona, foi retirado do mercado, em virtude de sua hepatotoxicidade, que se acredita esteja relacionada com sua cadeia lateral.

A **pioglitazona** possui alguma atividade no PPAR-α, bem como no PPAR-γ. É absorvida 2 horas após a sua ingestão. Embora o alimento possa retardar a sua captação, a biodisponibilidade total não é afetada. Ocorre diminuição da absorção com o uso concomitante de sequestradores de ácidos biliares. A pioglitazona é metabolizada pela CYP2C8 e CYP3A4 a metabólitos ativos. A biodisponibilidade de numerosos outros fármacos, que são também degradados por essas enzimas, pode ser afetada pela terapia com pioglitazona, incluindo contraceptivos

TABELA 41-8 Tiazolidinedionas

Tiazolidinediona	Estrutura química	Dose oral
Pioglitazona		15-45 mg mg uma vez ao dia
Rosiglitazona		2-8 mg uma vez ao dia

booksmedicos.org

orais com estrogênio; nesses casos, são aconselhados métodos adicionais de contracepção. A pioglitazona pode ser ingerida uma vez ao dia; a dose inicial habitual é de 15 a 30 mg/dia com dose máxima de 45 mg/dia. A pioglitazona é aprovada como monoterapia e em associação com metformina, sulfonilureias e insulina para o tratamento de diabetes tipo 2.

A **rosiglitazona** sofre rápida absorção e liga-se de forma significativa às proteínas. É metabolizada no fígado a metabólitos com atividade mínima, predominantemente pela CYP2C8 e, em menor grau, pela CYP2C9. É administrada uma ou duas vezes ao dia; a dose total habitual é de 2 a 8 mg. A rosiglitazona foi aprovada para uso no diabetes tipo 2 como monoterapia, na terapia de dupla associação com uma biguanida ou sulfonilureia ou em associação quádrupla com uma biguanida, sulfonilureia e insulina.

A combinação de uma tiazolidinediona com metformina tem a vantagem de não causar hipoglicemia.

Esses fármacos também têm alguns efeitos adicionais, além de reduzir a glicose. A pioglitazona diminui os níveis de triglicerídeos e aumenta o HDL colesterol, sem afetar o colesterol total e o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A rosiglitazona aumenta os níveis de colesterol total, HDL colesterol e LDL colesterol, porém não apresenta efeito significativo sobre os triglicerídeos. Foi constatado que esses fármacos melhoram as manifestações bioquímicas e histológicas da esteatose hepática não alcoólica. Parecem exercer um efeito positivo sobre a função endotelial: a pioglitazona diminui a proliferação neointimal após colocação de *stent* coronariano, e foi demonstrado que a rosiglitazona diminui a microalbuminúria.

As preocupações quanto à segurança e aos efeitos colaterais incômodos reduziram significativamente o uso dessa classe de fármacos. Uma metanálise de 42 ensaios clínicos randomizados com rosiglitazona sugeriu que esse fármaco aumenta o risco de angina de peito ou infarto do miocárdio. Em consequência, o seu uso foi suspenso na Europa e seriamente restrito nos Estados Unidos. Um ensaio clínico prospectivo subsequente de grande porte (o estudo RECORD) não conseguiu confirmar os achados da metanálise, de modo que as restrições nos Estados Unidos foram retiradas. O fármaco continua indisponível na Europa.

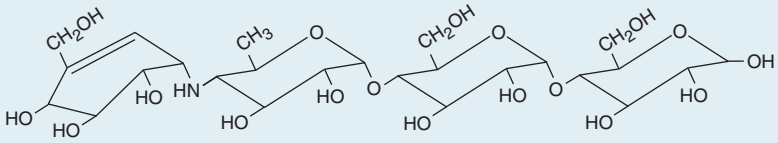
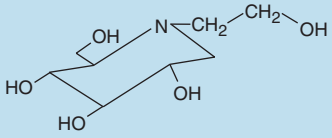
Ocorre retenção hídrica em cerca de 3 a 4% dos pacientes em monoterapia com tiazolidinedionas e com mais frequência (10 a 15%) em pacientes com insulinoterapia concomitante. Pode ocorrer insuficiência cardíaca, e os fármacos estão contraindicados para pacientes com estado cardíaco de classe III e IV da New York Heart Association (ver Capítulo 13). O edema macular constitui um raro efeito colateral que melhora quando o fármaco é interrompido. Com ambos os compostos, foi descrita a ocorrência de perda da densidade mineral óssea e aumento de fraturas atípicas de ossos dos membros em mulheres; acredita-se que esse problema se deva à diminuição na formação de osteoblastos. Outros efeitos colaterais incluem anemia, que pode ser causada por um efeito dilucional do volume plasmático aumentado, e não por uma redução da massa eritrocitária. Ocorre ganho de peso, particularmente quando esses fármacos são usados em associação com uma sulfonilureia ou com insulina. Parte do ganho ponderal consiste em retenção hídrica, porém há também um aumento da massa de gordura total. Nos ensaios pré-clínicos, foram observados tumores vesicais em machos de ratos, aos quais foi administrada pioglitazona. Uma análise preliminar planejada de coorte observacional em longo prazo de pacientes tratados com pioglitazona, verificou um risco aumentado de câncer cervical com o uso de doses aumentadas e maior duração do tratamento. Uma análise de segurança de um estudo planejado para avaliar um impacto da pioglitazona sobre eventos macrovasculares constatou 14 casos de câncer vesical no grupo tratado e 5 casos no grupo placebo, constituindo uma diferença significativa. Embora atualmente não haja nenhuma recomendação sobre a triagem para câncer vesical, a sua ocorrência deve ser considerada em pacientes submetidos à terapia prolongada.

A troglitazona, o primeiro medicamento dessa classe, foi retirado do mercado, em razão da ocorrência de casos fatais de insuficiência hepática. Embora não se tenha relatado que a rosiglitazona e a pioglitazona causem insuficiência hepática, não se recomenda o uso desses fármacos em pacientes com doença hepática ativa ou elevação da alanina aminotransferase (ALT) de 2,5 vezes acima do normal antes do tratamento. Devem-se efetuar provas de função hepática antes de iniciar o tratamento e, em seguida, periodicamente.

FÁRMACOS QUE AFETAM A ABSORÇÃO DE GLICOSE

Os **inibidores da α-glicosidase** inibem competitivamente as enzimas α-glicosidases intestinais e reduzem as excursões pós-prandiais de glicose ao retardar a digestão e a absorção do amido e dos dissacarídeos (Tabela 41-9). A **acarbose** e o **miglitol** estão disponíveis nos Estados Unidos. A **voglibose** está disponível no Japão, na Coreia e na Índia. A acarbose e o miglitol são potentes inibidores da glicoamilase, α-amilase e sacarase, porém têm menos efeito sobre a isomaltase e dificilmente exercem

TABELA 41-9 Inibidores da α-glicosidase

Inibidor da α-glicosidase	Estrutura química	Dose oral
Acarbose		25-100 mg antes das refeições
Miglitol		25-100 mg antes das refeições

booksmedicos.org

qualquer efeito sobre a tre-halase e a lactase. A acarbose tem a massa molecular e as características estruturais de um tetrassacarídeo e é muito pouco absorvida. Em contrapartida, o miglitol exibe semelhança estrutural com a glicose e é absorvido.

O tratamento com acarbose é iniciado em uma dose de 50 mg, duas vezes ao dia, com aumento gradual até 100 mg, três vezes ao dia. Esse fármaco diminui em 30 a 50% os níveis pós-prandiais de glicose. A terapia com miglitol é iniciada em uma dose de 25 mg, três vezes ao dia. A dose de manutenção habitual é de 50 mg, três vezes ao dia, porém alguns pacientes podem necessitar de 100 mg, três vezes ao dia. O fármaco não é metabolizado e é depurado pelo rim. Não deve ser usado na presença de insuficiência renal.

Os efeitos colaterais proeminentes dos inibidores da α-glicosidase consistem em flatulência, diarreia e dor abdominal, e resultam do aparecimento de carboidratos não digeridos no cólon, que são então fermentados em ácidos graxos de cadeia curta, com liberação de gases. Esses efeitos colaterais tendem a diminuir com o uso contínuo, visto que a exposição crônica a carboidratos induz a expressão da α-glicosidase no jejuno e no íleo, aumentando a absorção distal de glicose no intestino delgado e minimizando a passagem de carboidratos para o cólon. Embora não constitua um problema com a monoterapia ou com a terapia de associação a biguanida, pode ocorrer hipoglicemia com tratamento concomitante com sulfonilureias. A hipoglicemia pode ser tratada com glicose (dextrose), e não com sacarose, cuja degradação se bloqueia. Foi observada uma elevação das aminotransferases hepáticas nos ensaios clínicos com acarbose, particularmente com doses acima de 300 mg/dia. As anormalidades regridem com a interrupção do fármaco.

Esses fármacos são raramente prescritos nos Estados Unidos, em virtude de seus efeitos adversos gastrintestinais proeminentes e do benefício relativamente modesto da redução dos níveis de glicose.

FÁRMACOS QUE SIMULAM O EFEITO DA INCRETINA OU QUE PROLONGAM A SUA AÇÃO

Uma carga de glicose oral provoca uma maior resposta da insulina, em comparação com uma dose equivalente de glicose administrada por via intravenosa. A razão disso é que a glicose oral provoca a liberação de hormônios intestinais ("incretinas"), principalmente o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), que amplificam a secreção de insulina induzida pela glicose. Quando o GLP-1 é infundido em pacientes com diabetes tipo 2, ele estimula a liberação de insulina e diminui os níveis de glicose. O efeito do GLP-1 depende da glicose, visto que a liberação de insulina é mais pronunciada quando os níveis de glicose estão elevados, porém menos acentuada quando os níveis de glicose estão normais. Por esse motivo, o GLP-1 apresenta um menor risco de causar hipoglicemia do que as sulfonilureias. Além de seu efeito estimulador sobre a insulina, o GLP-1 exerce vários outros efeitos biológicos. Suprime a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e reduz a apoptose das ilhotas humanas em cultura. Em animais, o GLP-1 inibe a ingestão de alimento por um mecanismo no sistema nervoso central (SNC). Pacientes com diabetes tipo 2 tratados com GLP têm menos fome. Ainda não foi esclarecido se esse efeito está relacionado com a desaceleração do esvaziamento gástrico, ou se há também algum efeito no SNC.

O GLP-1 é degradado pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e por outras enzimas, como a endopeptidase 24.11 com rapidez; além disso, é também depurado pelo rim. Por conseguinte, o peptídeo nativo não pode ser usado terapeuticamente. Uma abordagem a esse problema tem sido o desenvolvimento de análogos ou derivados estáveis, do ponto de vista metabólico, do GLP-1, que não estão sujeitos à mesma degradação enzimática ou depuração renal. Dispõe-se para uso clínico de quatro desses agonistas do receptor de GLP-1: a exenatida, a liraglutida, a albiglutida e a dulaglutida. A outra abordagem consistiu em desenvolver inibidores da DDP-4 e prolongar a ação do GLP-1 e GIP liberados de modo endógeno. Nos Estados Unidos, dispõe-se de quatro inibidores da DDP-4 orais: a sitagliptina, a saxagliptina, a linagliptina e a alogliptina. Outro inibidor, a vildagliptina, está disponível na Europa.

AGONISTAS DO RECEPTOR DE PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON-1 (GLP-1)

A **exenatida**, um derivado do peptídeo exendina-4 presente no veneno do monstro-de-gila, apresenta uma homologia de 53% com o GLP-1 nativo e uma substituição da glicina para reduzir a degradação da DPP-4. A exenatida foi aprovada na forma injetável como terapia adjuvante em pacientes portadores de diabetes tipo 2 tratados com metformina, ou com uma associação de metformina e sulfonilureia, que ainda não apresentam ótimo controle da glicemia.

A exenatida é apresentada em canetas de doses fixas (5 mcg e 10 mcg). É injetada por via subcutânea dentro de 60 minutos antes do desjejum e do jantar. Alcança uma concentração máxima em cerca de 2 horas, com duração de ação de até 10 horas. A terapia é iniciada com 5 mcg, duas vezes ao dia durante o primeiro mês e, se for tolerada, pode ser aumentada para 10 mcg, duas vezes ao dia. A exenatida de ação longa é uma preparação administrada uma vez por semana, apresentada na forma de pó (2 mg). A suspensão é preparada no diluente fornecido imediatamente antes da injeção. Quando se acrescenta a exenatida à terapia com sulfonilureia já instituída, pode ser necessário diminuir a dose do hipoglicemiante oral para evitar a ocorrência de hipoglicemia. O principal efeito colateral consiste em náuseas (cerca de 44% dos usuários), que são dependentes da dose e que diminuem com o decorrer do tempo. A monoterapia ou a terapia de combinação com exenatida resulta em redução dos níveis de HbA_{1c} de 0,2 a 1,2%. Ocorre perda de peso da ordem de 2 a 3 kg, que contribui para a melhora do controle da glicose. Em ensaios clínicos comparativos, a preparação de ação longa reduz os níveis de HbA_{1c} um pouco mais do que a preparação administrada duas vezes ao dia. A exenatida sofre filtração glomerular, e o fármaco não está aprovado para uso em pacientes com TFG estimada em menos de 30 mL/min.

Observa-se o desenvolvimento de altos títulos de anticorpos contra a exenatida em cerca de 6% dos pacientes, e, em metade desses casos, verifica-se uma atenuação da resposta glicêmica.

A **liraglutida** é um análogo solúvel do GLP-1 de ácidos graxos acilados. A meia-vida é de cerca de 12 horas, possibilitando a administração de uma dose única ao dia. A liraglutida foi aprovada para pacientes com diabetes tipo 2 que obtêm um controle inadequado com dieta e exercício, além de receberem tratamento concomitante com metformina, sulfonilureias ou

booksmedicos.org

tiazolidinedionas. O tratamento é iniciado com uma dose de 0,6 mg e aumentado depois de uma semana para 1,2 mg ao dia. Se houver necessidade, a dose pode ser aumentada para 1,8 mg ao dia. Nos ensaios clínicos realizados, a liraglutida resulta em uma redução dos níveis de HbA_{1c} de 0,8 a 1,5%; a perda de peso varia desde a sua ausência até 3,2 kg. Os efeitos colaterais mais frequentes consistem em náuseas (28%) e vômitos (10%).

A **albiglutida** é um dímero de GLP-1 humano fundido com albumina humana. A meia-vida da albiglutida é de cerca de 5 dias, e um estado de equilíbrio dinâmico é alcançado depois de 4 a 5 semanas de sua administração uma vez por semana. A dose habitual é de 30 mg por semana por injeção subcutânea. O fármaco é apresentado em canetas de autoinjeção contendo um pó que é reconstituído imediatamente antes de sua administração. A perda de peso é muito menos comum do que aquela observada com a exenatida e liraglutida. Os efeitos colaterais mais frequentes consistem em náuseas e eritema no local de injeção.

A **dulaglutida** consiste em duas moléculas de análogo de GLP-1 ligadas de modo covalente a um fragmento Fc da IgG4 humana. A molécula de GLP-1 apresenta substituições de aminoácidos que resistem à ação da DPP-4. A meia-vida da dulaglutida é de cerca de 5 dias. A dose habitual é de 0,75 mg por semana por injeção subcutânea. A dose máxima recomendada é de 1,5 mg por semana. As reações adversas mais frequentes consistem em náuseas, diarreia e vômitos.

Todos os agonistas do receptor de GLP-1 podem aumentar o risco de pancreatite. Os pacientes em uso desses fármacos devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se tiverem dor abdominal intensa, persistente e inexplicável. Foram relatados casos de comprometimento renal e lesão renal aguda em pacientes em uso de exenatida. Alguns desses pacientes tinham doença renal preexistente ou outros fatores de risco para lesão renal. Vários desses pacientes relataram a ocorrência de náuseas, vômitos e diarreia, e é possível que a depleção de volume tenha contribuído para o desenvolvimento de lesão renal. Tanto a exenatida como a liraglutida estimulam o desenvolvimento de tumores de células C (parafoliculares) da tireoide em roedores. As células C tireoidianas humanas expressam um número muito pequeno de receptores de GLP-1, e a relevância para a terapia em seres humanos não está bem esclarecida. Todavia, esses fármacos não devem ser usados em indivíduos com história clínica ou familiar pregressa de câncer medular de tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2.

INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DPP-4)

A **sitagliptina**, que é administrada por via oral em dose diária única de 100 mg, apresenta uma biodisponibilidade oral de mais de 85%, alcança concentrações máximas dentro de 1 a 4 horas e tem uma meia-vida de cerca de 12 horas. É excretada sobretudo na urina, em parte por secreção tubular ativa. O metabolismo hepático é limitado e mediado, em grande parte, pela isoforma CYP3A4 do citocromo e, em menor grau, pela CPY2C8. Os metabólitos exibem atividade insignificante. A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da função renal (50 mg, se a TFG estimada for de 30 a 50 mL/min, e 25 mg, se for < 30 mL/min). A sitagliptina foi estudada como monoterapia e em associação com metformina, sulfanilureias e tiazolidinedionas. A terapia com sitagliptina resultou em reduções dos níveis de HbA_{1c} de 0,5 a 1%.

Os efeitos colaterais comuns consistem em nasofaringite, infecções respiratórias superiores e cefaleia. Pode ocorrer hipoglicemia quando o fármaco é associado a secretagogos da insulina ou à insulina. Existem relatos após a comercialização do fármaco de pancreatite aguda (fatal e não fatal) e reações alérgicas e de hipersensibilidade graves. A sitagliptina deve ser interrompida de imediato se for constatada a ocorrência de pancreatite ou de reações alérgicas e de hipersensibilidade.

A **saxagliptina** é administrada por via oral, em uma dose diária de 2,5 a 5 mg. O fármaco alcança concentrações máximas em 2 horas (4 horas para o metabólito ativo). Ocorre ligação mínima às proteínas, e o fármaco sofre metabolismo hepático pela CYP3A4/5. O principal metabólito é ativo, e a excreção ocorre por via tanto renal como hepática. A meia-vida plasmática terminal é de 2,5 horas para a saxagliptina e de 3,1 horas para o metabólito ativo. Recomenda-se um ajuste da dose para indivíduos com comprometimento renal e uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4/5, como agentes antivirais, antifúngicos e certos agentes antibacterianos. Foi aprovada como monoterapia e em associação a biguanidas, sulfonilureias e tiazolidinedionas. Nos ensaios clínicos realizados, a monoterapia e a terapia de combinação com saxagliptina resultou em redução dos níveis de HbA_{1c} de 0,4 a 0,9%.

Os efeitos colaterais consistem em aumento da taxa de infecções (vias respiratórias superiores e trato urinário), cefaleias e reações de hipersensibilidade (urticária, edema facial). Pode ser necessário reduzir a dose de um secretagogo da insulina ou da insulina concomitantemente administrada para impedir o desenvolvimento de hipoglicemia.

A **linagliptina** reduz os níveis de HbA_{1c} em 0,4 a 0,6% quando adicionada à terapia com metformina, sulfonilureias ou pioglitazona. A dose é de 5 mg ao dia; como o fármaco é excretado principalmente na bile, não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal.

As reações adversas consistem em nasofaringite e reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema, esfoliação localizada da pele, hiper-reatividade brônquica). O risco de pancreatite pode estar aumentado.

A **vildagliptina** (não disponível nos Estados Unidos) reduz os níveis de HbA_{1c} em 0,5 a 1%, quando adicionada ao esquema terapêutico de pacientes com diabetes tipo 2. A dose é de 50 mg, uma ou duas vezes ao dia. As reações adversas consistem em infecções das vias respiratórias superiores, nasofaringite, tontura e cefaleia. Raramente, o fármaco pode causar hepatite, e devem-se efetuar provas de função hepática trimestralmente no primeiro ano de uso e, depois, de forma periódica.

Em estudos de animais, os inibidores da DPP-4 e os agonistas do GLP-1, em altas doses, provocam expansão das glândulas ductais pancreáticas e produção de lesões intraepiteliais pancreáticas (PanIN) pré-malignas, que têm o potencial de evoluir para o adenocarcinoma de pâncreas. A relevância desse achado para a terapia em seres humanos não está bem esclarecida, e, atualmente, não há evidências de que esses fármacos possam causar câncer de pâncreas nos seres humanos.

INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2 (SGLT2)

A glicose é filtrada pelos glomérulos renais de forma livre, e sofre reabsorção nos túbulos proximais pela ação de transportadores

booksmedicos.org

de sódio-glicose (SGLT). O transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) é responsável por 90% da reabsorção de glicose, e a sua inibição provoca glicosúria, além de reduzir os níveis de glicose em pacientes com diabetes tipo 2. Os inibidores do SGLT2, a canaglifozina, a dapagliflozina e a empagliflozina, foram aprovados para uso clínico.

A **canagliflozina** diminui o limiar para a glicosúria, de um limiar de glicose plasmática de aproximadamente 180 mg/dL para 70 a 90 mg/dL. Foi constatado que a canagliflozina reduz os níveis de HbA_{1c} em 0,6 a 1%, quando usada como monoterapia ou em combinação com outros agentes orais ou com a insulina. Resulta também em uma perda de peso modesta de 2 a 5 kg. A dose habitual é de 100 mg ao dia. O aumento da dose para 300 mg ao dia em pacientes com função renal normal pode reduzir os níveis de HbA_{1c} em mais 0,5%.

A **dapagliflozina** reduz os níveis de HbA_{1c} em 0,5 a 0,8% quando usada como monoterapia ou em combinação com outros agentes orais ou com a insulina. Resulta também em uma perda de peso modesta de cerca de 2 a 4 kg. A dose habitual é de 10 mg ao dia; todavia, recomenda-se inicialmente uma dose de 5 mg ao dia em pacientes com insuficiência hepática.

A **empagliflozina** reduz os níveis de HbA_{1c} em 0,5 a 0,7% quando usada como monoterapia ou em combinação com outros agentes orais ou com a insulina. Resulta também em uma perda modesta de peso de 2 a 3 kg. A dose habitual é de 10 mg ao dia; entretanto, pode-se usar uma dose de 25 mg/dia.

Conforme esperado, a eficácia dos inibidores do SGLT2 é reduzida na doença renal crônica. A canagliflozina e a empagliflozina estão indicadas para pacientes cuja TFG estimada é inferior a 45 mL/min/1,73 m^2. A dapagliflozina não é recomendada para uso em pacientes cuja TFG estimada é inferior a 60 mL/min/1,73 m^2. Os principais efeitos colaterais consistem em incidência aumentada de infecções genitais e infecções do trato urinário, que acometem cerca de 8 a 9% dos pacientes. A diurese osmótica também pode causar contração do volume intravascular e hipotensão. A canagliflozina e a empagliflozina causaram uma elevação modesta nos níveis de LDL colesterol (4 a 8%). Nos ensaios clínicos conduzidos, pacientes em uso de dapagliflozina tiveram taxas mais elevadas de câncer de mama (nove casos *versus* nenhum caso nos braços de comparação) e câncer vesical (nove casos *versus* um caso no braço placebo). Essas taxas de câncer excederam as taxas esperadas em uma população diabética de referência da mesma idade.

OUTROS FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES

A **pranlintida** é um análogo do polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP, amilina). O IAPP é um peptídeo de 37 aminoácidos presente nos grânulos secretores de insulina e secretado com a insulina. Apresenta uma homologia de cerca de 46% com o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP; ver Capítulo 17) e atua fisiologicamente como retroalimentação negativa na secreção de insulina. Em doses farmacológicas, a amilina reduz a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico por um mecanismo mediado pelo vago e diminui o apetite. A pranlintida é um análogo do IAPP, com substituições de prolina nas posições 25, 28 e 29. Em virtude dessas modificações, a pranlintida é solúvel e não sofre autoagregação, sendo apropriada para uso farmacológico. A pranlintida foi aprovada para uso em pacientes com diabetes tipo 1 tratados com insulina e diabetes tipo 2, que são incapazes de alcançar os níveis-alvo de glicemia pós-prandiais. A pranlintida é absorvida com rapidez após administração subcutânea; os níveis alcançam seu valor máximo em 30 minutos, e a duração de ação não ultrapassa 150 minutos. É metabolizada e excretada pelos rins; entretanto, mesmo na presença de uma baixa depuração de creatinina, não se observa nenhuma alteração significativa na sua biodisponibilidade. Não foi avaliada em pacientes submetidos à diálise.

A pranlintida é injetada imediatamente antes da ingestão de alimentos; as doses variam de 15 a 60 mcg por via subcutânea para pacientes com diabetes tipo 1 e de 60 a 120 mcg para pacientes com diabetes tipo 2. A terapia com esse agente deve ser iniciada na menor dose possível e titulada. Devido ao risco de hipoglicemia, as doses concomitantes de insulina de ação rápida ou curta nas refeições devem ser reduzidas em 50% ou mais. A pranlintida sempre deve ser injetada em uma seringa separada; não pode ser misturada com a insulina. Os principais efeitos colaterais da pranlintida consistem em hipoglicemia e sintomas gastrintestinais, como náuseas, vômitos e anorexia. Como o fármaco retarda o esvaziamento gástrico, a recuperação da hipoglicemia pode ser problemática, devido à demora na absorção de carboidratos de ação rápida.

Pacientes selecionados com diabetes tipo 1 que apresentam problemas com a hiperglicemia pós-prandial podem usar efetivamente a pranlintida para controlar a elevação da glicose, em particular quando ingerem uma refeição rica em carboidratos. O fármaco não é tão útil em pacientes com diabetes tipo 2, que podem usar, em seu lugar, agonistas do receptor de GLP-1.

O **cloridrato de colesevelam**, o sequestrador de ácidos biliares e fármaco de redução do colesterol, está aprovado como terapia anti-hiperglicêmica para indivíduos com diabetes tipo 2

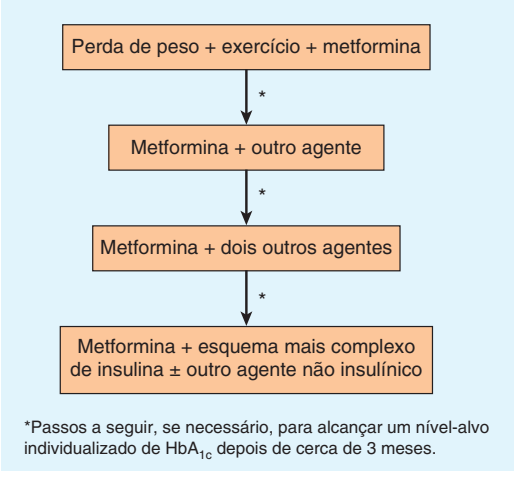


FIGURA 41-6 Algoritmo sugerido para o tratamento do diabetes tipo 2. As sete principais classes de agentes são a metformina, as sulfonilureias (incluindo nateglinida, repaglinida), a pioglitazona, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da DPP-4, inibidores do SGLT2, insulinas (os inibidores da α-glicosidase, o colesevelam, a pranlintida e a bromocriptina não estão incluídos, em razão de sua eficácia limitada e reações adversas significativas). (Dados do grupo de consenso da American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes, conforme descrito em Inzucchi SE et al: Diabetes Care 2012;35:1364.)

booksmedicos.org

em uso de outros medicamentos ou que não conseguiram obter um controle adequado com dieta e exercício. O mecanismo exato de ação não é conhecido, porém acredita-se que envolva a interrupção da circulação entero-hepática e a diminuição na ativação do receptor de farnesoide X (FXR). O FXR é um receptor nuclear com múltiplos efeitos sobre o metabolismo do colesterol, da glicose e dos ácidos biliares. Os ácidos biliares são ligantes naturais do FXR. Além disso, o fármaco pode reduzir a absorção de glicose. Nos ensaios clínicos realizados, o colesevelam reduziu a concentração de HbA_{1c} em 0,3 a 0,5%. Os efeitos colaterais consistem em queixas gastrintestinais (constipação, indigestão, flatulência). O fármaco também pode exacerbar a hipertrigliceridemia que ocorre comumente em indivíduos com diabetes tipo 2.

A **bromocriptina**, o agonista da dopamina, em estudos randomizados controlados por placebo reduziu os níveis de HbA_{1c} em 0 a 0,2% em comparação com valores basais e em 0,4 a 0,5% em comparação com placebo. O mecanismo pelo qual a bromocriptina reduz os níveis de glicose não é conhecido. Os principais efeitos colaterais consistem em náuseas, fadiga, tontura, vômitos e cefaleia.

O colesevelam e a bromocriptina possuem eficácia muito modesta na redução dos níveis de glicose, e o seu uso para esse propósito é questionável.

TERAPIA DE ASSOCIAÇÃO NO DIABETES MELITO TIPO 2

A incapacidade de manter uma boa resposta terapêutica com o passar do tempo, em virtude da diminuição progressiva da massa de células beta, redução da atividade física, declínio da massa corporal sem gordura ou aumento da deposição de gordura ectópica, continua sendo um problema desconcertante do manejo do diabetes tipo 2. Pode haver necessidade de múltiplas medicações para obter um controle da glicemia (Figura 41-6). A não ser que exista alguma contraindicação, o tratamento clínico deve ser iniciado com metformina. Se houver fracasso clínico na monoterapia com metformina, acrescenta-se um segundo agente. As opções incluem sulfonilureias, repaglinida ou nateglinida, pioglitazona, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da DPP-4, inibidores do SGLT2 e insulina. Na escolha do segundo agente, devem-se considerar a eficácia do fármaco, o risco de hipoglicemia, o efeito sobre o peso, os efeitos colaterais e o custo. Nos pacientes que apresentam hiperglicemia após uma refeição rica em carboidratos (como no jantar), um secretagogo de ação curta antes da refeição pode ser suficiente para controlar os níveis de glicose. Os pacientes com grave resistência à insulina podem ser candidatos à pioglitazona. Os pacientes que têm muita preocupação com o ganho de peso podem beneficiar-se de uma prova terapêutica com um agonista do receptor de GLP-1, um inibidor da DPP-4 ou um inibidor do SGLT2. Se dois agentes forem inadequados, acrescenta-se um terceiro agente, embora os dados relativos à eficácia dessa terapia de combinação sejam limitados.

Quando a associação de agentes orais e agonistas do receptor de GLP-1 injetáveis não consegue controlar de forma adequada os níveis de glicose, deve-se instituir a insulinoterapia. Vários esquemas de insulina podem ser efetivos. A simples adição de insulina intermediária ou de ação longa administrada ao esquema oral pode produzir uma melhora dos níveis de glicose em jejum e levar a um controle adequado durante o dia. Se os níveis de glicose durante o dia forem problemáticos, insulinas pré-misturadas antes do desjejum e do jantar podem ser úteis. Se esse esquema não produzir um controle adequado ou resultar em taxas inaceitáveis de hipoglicemia, pode-se instituir um esquema mais intensivo de insulina em bolo basal (insulina basal de ação longa) em associação com um análogo de ação rápida antes das refeições. A metformina demonstrou ser efetiva quando associada com a insulinoterapia e deve ser continuada. A pioglitazona pode ser usada com insulina, porém essa combinação está associada a um maior ganho de peso e edema periférico. A manutenção das sulfonilureias, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores da DPP-4 e inibidores do SGLT2 pode ser benéfica em pacientes selecionados. O custo, a complexidade e o risco de efeitos colaterais devem ser considerados quando se decide sobre quais fármacos deverão ser mantidos após iniciar a insulinoterapia.

GLUCAGON

Química e metabolismo

O glucagon é sintetizado pelas células alfa das ilhotas de Langerhans do pâncreas (Tabela 41-1). O glucagon é um peptídeo – idêntico em todos os mamíferos –, constituído de uma única cadeia de 29 aminoácidos, com peso molecular de 3.485. A clivagem proteolítica seletiva converte uma grande molécula precursora com peso molecular de cerca de 18 mil em glucagon. Um dos precursores intermediários consiste em um peptídeo de 69 aminoácidos, denominado **glicentina**, que contém a sequência do glucagon intercalada entre extensões peptídicas.

O glucagon sofre extensa degradação no fígado e no rim, bem como no plasma e nos sítios receptores teciduais. Em virtude de sua rápida absorção pelo plasma, é necessário resfriar os tubos de coleta, bem como acrescentar inibidores das enzimas proteolíticas, quando são obtidas amostras de sangue para imunoensaio do glucagon circulante. A meia-vida do plasma é de 3 a 6 minutos, ou seja, semelhante à da insulina.

Efeitos farmacológicos do glucagon

A. Efeitos metabólicos

Os primeiros seis aminoácidos na extremidade aminoterminal da molécula de glucagon ligam-se a receptores específicos acoplados à proteína G_s, presentes nas células hepáticas. Isso leva ao aumento de AMPc, que facilita o catabolismo do glicogênio armazenado, e aumenta a gliconeogênese e a cetogênese. O resultado farmacológico imediato da infusão de glucagon consiste em elevar a glicemia à custa do glicogênio hepático armazenado. O hormônio não exerce nenhum efeito sobre o glicogênio do musculoesquelético, presumivelmente em razão da ausência de receptores de glucagon. A administração de quantidades farmacológicas de glucagon provoca a liberação de insulina das células beta normais do pâncreas, de catecolaminas de feocromocitomas e de calcitonina das células do carcinoma medular.

B. Efeitos cardíacos

O glucagon exerce um poderoso efeito inotrópico e cronotrópico sobre o coração que é mediado pelo mecanismo de AMPc descrito anteriormente. Por conseguinte, o hormônio produz um efeito muito semelhante aos agonistas dos receptores β-adrenérgicos, sem a necessidade de receptores β funcionais.

C. Efeitos sobre o músculo liso

O glucagon em grandes doses produz relaxamento profundo do intestino. Em contraste com os efeitos já citados do peptídeo,

booksmedicos.org

essa ação sobre o intestino pode ser causada por mecanismos distintos pela adenililciclase.

Usos clínicos

A. Hipoglicemia grave

O glucagon é usado principalmente no tratamento de emergência das reações hipoglicêmicas graves que ocorrem em pacientes portadores de diabetes tipo 1, quando o estado de consciência impede a alimentação oral, e o uso de glicose intravenosa não é possível. Na atualidade, dispõe-se de glucagon recombinante em frascos de 1 mg para uso parenteral (IV, IM ou SC). Foram desenvolvidos aerossóis nasais para essa finalidade; todavia, ainda não receberam a aprovação da FDA.

B. Diagnóstico endócrino

Vários testes utilizam o glucagon para o diagnóstico de distúrbios endócrinos. Em pacientes com diabetes tipo 1, um teste de pesquisa clássico da reserva secreta das células beta do pâncreas utiliza 1 mg de glucagon administrado na forma de bolo intravenoso. Como os pacientes tratados com insulina produzem anticorpos anti-insulina circulantes que interferem nos radioimunoensaios da insulina, utiliza-se a determinação do peptídeo C para indicar a secreção das células beta.

C. Superdosagem de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos

O glucagon é algumas vezes útil para reverter os efeitos tardios de superdosagem dos agentes β-bloqueadores, em virtude de sua capacidade de aumentar a produção de AMPc no coração. Todavia, não é clinicamente útil no tratamento da insuficiência cardíaca.

D. Radiologia do intestino

O glucagon tem sido muito usado em radiologia como auxiliar da visualização do intestino, em virtude de sua capacidade de relaxá-lo.

Reações adversas

A administração de glucagon pode resultar em náusea transitória e vômitos ocasionais. Em geral, esses efeitos são leves, e o glucagon é relativamente desprovido de reações adversas graves. Não deve ser utilizado em pacientes com feocromocitoma.

RESUMO Fármacos usados no diabetes

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INSULINAS				
• De ação rápida: lispro, asparte, glulisina regular inalada • De ação curta: regular • De ação intermediária: NPH • De ação longa: detemir, glargina	Ativam o receptor de insulina	Reduzem a glicose circulante	Diabetes tipo 1 e tipo 2	Parenteral (SC ou IV) • a duração varia • (ver o texto) • *Toxicidade:* hipoglicemia, ganho de peso, lipodistrofia (rara)
SULFONILUREIAS				
• Glipizida • Glibenclamida • Glimepirida • Gliclazida (não disponível nos Estados Unidos)	Secretagogos da insulina: fecham os canais de K^+ nas células beta • aumentam a liberação de insulina	Reduzem a glicose circulante em pacientes com células beta funcionais	Diabetes tipo 2	Ativas por via oral • duração de 10-24 h • *Toxicidade:* hipoglicemia, ganho de peso
• *Tolazamida, tolbutamida, clorpropamida, acetoexamida: sulfonilureias mais antigas, de menor potência e maior toxicidade; raramente usadas*				
ANÁLOGOS DA MEGLITINIDA; DERIVADO DA D-FENILALANINA				
• Repaglinida, nateglinida • Mitiglinida[1]	Secretagogos da insulina: semelhantes às sulfonilureias com alguma superposição nos locais de ligação	Em pacientes com células beta funcionais, reduzem a glicose circulante	Diabetes tipo 2	Oral • início de ação muito rápido • duração de 5-8 h, nateglinida < 4 h • *Toxicidade:* hipoglicemia
BIGUANIDAS				
• Metformina	Ativa a AMP cinase • reduz a gliconeogênese hepática e renal	Diminui a glicose circulante	Diabetes tipo 2	Oral • concentração plasmática máxima em 2 a 3 h • *Toxicidade:* sintomas gastrintestinais, acidose láctica (raramente) • não pode ser usada se houver comprometimento da função renal/hepática • insuficiência cardíaca congestiva (ICC), estados de hipoxia/acidose, alcoolismo

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES DA α-GLICOSIDADE				
• Acarbose, miglitol • Voglibose[1]	Inibição das α-glicosidases intestinais	Reduz a conversão do amido e dissacarídeos a monossacarídeos • reduz a glicemia pós-prandial	Diabetes tipo 2	Oral • início rápido • *Toxicidade:* sintomas gastrintestinais • não podem ser usados se houver comprometimento da função renal/hepática, distúrbios intestinais
TIAZOLIDINEDIONAS				
• Pioglitazona, rosiglitazona	Regula a expressão gênica por meio de sua ligação ao PPAR-γ e PPAR-α	Reduz a resistência à insulina	Diabetes tipo 2	Oral • ação longa (>24 h) • *Toxicidade:* retenção de líquido, edema, anemia, ganho de peso, edema macular, fraturas ósseas em mulheres • não pode ser usada na presença de ICC, doença hepática
AGONISTAS DO RECEPTOR DE POLIPEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1 (GLP-1)				
• Exenatida, liraglutida, albiglutida, dulaglutida	Análogo do GLP-1: ligam-se aos receptores de GLP-1	Reduz as excursões pós-prandiais de glicose: aumenta a liberação de insulina mediada pela glicose, reduz os níveis de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui o apetite	Diabetes tipo 2	Parenteral (SC) • *Toxicidade:* náuseas, cefaleia, vômitos, anorexia, perda discreta de peso, pancreatite, tumores de células C em roedores
INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DPP-4)				
• Sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina[1]	Bloqueiam a degradação do GLP-1, eleva os níveis circulantes de GLP-1	Reduzem as excursões pós-prandiais de glicose: aumentam a liberação de insulina mediada pela glicose, reduzem os níveis de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico, diminuem o apetite	Diabetes tipo 2	Oral • meia-vida de cerca de 12 h • duração de ação de 24 h • *Toxicidade:* rinite, infecções respiratórias altas, cefaleia, pancreatite, raramente reações alérgicas
INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2 (SGLT2)				
• Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	Bloqueiam a reabsorção renal de glicose	Aumentam a glicosúria, reduzem os níveis plasmáticos de glicose	Diabetes tipo 2	Oral • meia-vida de cerca de 10 a 14 h • *Toxicidade:* infecções genitais e do trato urinário, poliúria, prurido, sede, diurese osmótica constipação intestinal
ANÁLOGO DO POLIPEPTÍDEO AMILOIDE DAS ILHOTAS				
• Pranlintida	Análogo da amilina: Liga-se aos receptores de amilina	Reduz as excursões pós-prandiais de glicose: diminui os níveis de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui o apetite	Diabetes tipo 1 e tipo 2	Parenteral (SC) • início rápido • meia-vida de cerca de 48 min • *Toxicidade:* náuseas, anorexia, hipoglicemia, cefaleia
SEQUESTRADOR DE ÁCIDOS BILIARES				
• Cloridrato de colesevelam	Liga-se aos ácidos biliares Reduz a glicose por mecanismos desconhecidos	Reduz os níveis de glicose	Diabetes tipo 2	Oral • duração de ação de 24 h • *Toxicidade:* constipação intestinal, indigestão, flatulência
AGONISTAS DA DOPAMINA				
• Bromocriptina	Agonista do receptor D_2: reduz a glicose por mecanismos desconhecidos	Reduz os níveis de glicose	Diabetes tipo 2	Oral • ação de 24 h • *Toxicidade:* náuseas, vômitos, tontura, cefaleia

[1]Não disponível nos EUA.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
SULFONILUREIAS
Acetoexamida‡
Clorpropamida
Glibenclamida
Gliclazida‡
Glimepirida
Glipizida
Tolazamida
Tolbutamida
MEGLITINIDAS
Mitiglinida‡
Repaglinida
DERIVADO DA D-FENILALANINA
Nateglinida
BIGUANIDA
Metformina
ASSOCIAÇÕES COM METFORMINA**
Alogliptina mais metformina
Glibenclamida mais metformina
Glipizida mais metformina
Linagliptina mais metformina
Pioglitazona mais metformina
Repaglinida mais metformina
Rosiglitazona mais metformina
Saxagliptina mais metformina
Sitagliptina mais metformina
DERIVADOS DA TIAZOLIDINEDIONA
Pioglitazona
Rosiglitazona
ASSOCIAÇÃO COM TIAZOLIDINEDIONA
Alogliptina mais pioglitazona
Pioglitazona mais glimepirida
Rosiglitazona mais glimepirida
INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADE
Acarbose
Miglitol
Voglibose‡
AGONISTAS DOS RECEPTORES DO POLIPEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1
Albiglutida
Dulaglutida
Exenatida
Liraglutida
INIBIDORES DA DIPEPTÍDIL PEPTIDASE-4
Alogliptina
Linagliptina
Saxagliptina
Sitagliptina
Vildagliptina‡
INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2
Canagliflozina
Dapagliflozina
Empagliflozina
ANÁLOGO DO POLIPEPTÍDEO AMILOIDE DAS ILHOTAS
Pranlintida
SEQUESTRADOR DE ÁCIDOS BILIARES
Cloridrato de colesevelam
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE DOPAMINA
Bromocriptina
GLUCAGON
Glucagon

*Ver Tabela 41-4 para as preparações de insulina.

**Outras combinações estão disponíveis.

‡Não disponível nos EUA.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545.

Adler AI et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. Br Med J 2000;321:412.

ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560.

Ahmadian M et al: PPARγ signaling and metabolism: The good, the bad and the future. Nat Med 2013;19:557.

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):S67.

Andrianesis V, Doupis J: The role of kidney in glucose homeostasis–SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:519.

Bennett WL et al: Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154: 602. Erratum in: Ann Intern Med 2011;155:67.

Butler PC et al: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013;36:2118.

Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S5.

Gaede P et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580.

Guo S: Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: Insights from mouse models to disease mechanisms. J Endocrinol 2014;220:T1.

Inzucchi SE et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patientcentered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364.

Karagiannis T et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. BMJ 201212;344.

Kitabchi A et al: Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1541.

Lefebvre P et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 2009;89:147.

Miyazaki Y, DeFronzo RA: Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2008;10:1204.

Nauck MA: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. Diabetes Care 2013;36:2126.

Nwose OM, Jones MR: Atypical mechanism of glucose modulation by colesevelam in patients with type 2 diabetes. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2013;6:75.

Ratner RE et al: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long term glycemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: A 1-year randomized controlled trial. Diabetic Med 2004; 21:1204.

Reitman ML et al: Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine. J Clin Invest 2007;117:1226.

Rizzo M et al: Non-glycemic effects of pioglitazone and incretin-based therapies. Expert Opin Ther Targets 2013;17:739.

Russell S: Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: A review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. Int J Clin Pharm 2013;35:159.

Standl E, Schnell O: Alpha-glucosidase inhibitors 2012–cardiovascular considerations and trial evaluation. Diab Vasc Dis Res 2012;9:163.

Switzer SM et al: Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:89.

Turner RM et al: Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2013 Dec 10.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies: UKPDS 49.JAMA 1999;281:2005.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esta paciente apresenta múltiplos fatores de risco para diabetes tipo 2. Embora não tenha história pregressa de hipoglicemia em jejum, intolerância à glicose ou diabetes gestacional, existem outros fatores de risco. Outras avaliações que devem ser obtidas incluem concentração de HbA_{1c}, exame de retina com pupila dilatada, exames laboratoriais basais, exame de urina para razão microalbumina/creatinina, nível plasmático de creatinina e exame neurológico. É preciso ensinar a paciente a utilizar um glicosímetro e a monitorar os níveis de glicemia com amostra de punção digital; além disso, é necessário encaminhá-la a um nutricionista para instruções dietéticas e fornecer-lhe uma orientação para automanejo do diabetes. Pressupondo-se que ela não tenha nenhum comprometimento renal ou hepático, as intervenções higiênicas (dieta e exercício) e a administração de metformina devem constituir a primeira linha de tratamento. Se a paciente não conseguir obter um controle adequado da glicemia com a metformina, deve-se acrescentar outro agente, como secretagogo da insulina (i.e., sulfonilureias, meglitinida ou nateglinida), insulina ou outra medicação antidiabética.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

42

Fármacos que afetam a homeostasia do mineral ósseo

Daniel D. Bikle, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 65 anos é encaminhado pelo seu médico de atendimento primário a um especialista, a fim de avaliar e tratar uma possível osteoporose. O paciente procurou assistência médica em virtude de dor lombar. As radiografias da coluna mostraram algumas alterações degenerativas da coluna lombar, além de várias deformidades em cunha na coluna torácica. O paciente é fumante de longa data (fuma até dois maços por dia) e toma de 2 a 4 taças de vinho no jantar, porém mais nos fins de semana. Tem bronquite crônica, presumivelmente devido ao tabagismo, e foi tratado muitas vezes com prednisona oral para as exacerbações da bronquite. No momento, está usando prednisona, 10 mg/dia. O exame revela cifose da coluna torácica, com alguma hipersensibilidade à punho-percussão sobre a coluna torácica. A DEXA (absorciometria por raios X de dupla energia) da coluna lombar está "dentro dos limites normais", porém o radiologista assinalou que a leitura talvez esteja equivocada, em razão de alterações degenerativas. A medição do quadril mostra um escore T (número de desvios-padrão com que a densitometria óssea do paciente difere daquela de um adulto jovem normal) no colo do fêmur de –2,2. Que outras avaliações devem ser consideradas, e que tipo de tratamento deve ser iniciado?

FARMACOLOGIA BÁSICA

O cálcio e o fosfato, principais componentes minerais do osso, também constituem dois dos minerais de maior importância para a função celular geral. Por conta disso, o organismo desenvolveu mecanismos complexos para manter cuidadosamente a homeostasia do cálcio e de fostato (Figura 42-1). No adulto, cerca de 98% de 1 a 2 kg de cálcio e 85% de 1 kg de fósforo são encontrados no osso, o principal reservatório desses minerais. Esse reservatório é dinâmico, com constante remodelagem do osso e rápida troca do mineral ósseo com o mineral existente no líquido extracelular. O osso também atua como principal meio de sustentação estrutural do corpo, e fornece o espaço para a hematopoiese. Essa relação é mais do que casual, visto que os elementos da medula óssea afetam os processos esqueléticos, assim como os elementos esqueléticos afetam o processo da hematopoiese. Durante o processo de envelhecimento e na presença de transtornos alimentares, como anorexia nervosa e obesidade, ocorre acúmulo de gordura na medula, sugerindo uma interação dinâmica entre a gordura medular e o osso. A ocorrência de anormalidades na homeostasia do mineral ósseo pode levar a uma grande variedade de disfunções celulares (p. ex., tetania, coma, fraqueza muscular), bem como a distúrbios de sustentação estrutural do corpo (p. ex., osteoporose com fraturas) e perda da capacidade hematopoiética (p. ex., osteopetrose infantil).

O cálcio e o fosfato penetram no organismo a partir do intestino. Nos Estados Unidos, a dieta média fornece 600 a 1.000 mg por dia, dos quais cerca de 100 a 250 mg são absorvidos. Essa quantidade representa a absorção líquida, visto que ocorre tanto absorção (principalmente no duodeno e na porção superior do jejuno) como secreção (sobretudo no íleo). A quantidade de fósforo presente na dieta norte-americana é aproximadamente igual à do cálcio. Entretanto, a eficácia de absorção (sobretudo no jejuno) é maior e varia de 70 a 90%, conforme a ingestão. No estado de equilíbrio dinâmico, a excreção renal de cálcio e de fosfato compensa a absorção intestinal. Em geral, mais de 98% do cálcio filtrado e 85% do fosfato filtrado são reabsorvidos pelos rins. O movimento do cálcio e do fosfato pelos epitélios intestinais e renais é rigorosamente controlado. A disfunção do intestino (p. ex., espru não tropical) ou dos rins (p. ex., insuficiência renal crônica) pode comprometer a homeostasia do mineral ósseo.

Três hormônios atuam como principais reguladores da homeostasia do cálcio e do fosfato: o **paratormônio** (**PTH**), o **fator de crescimento dos fibroblastos 23** (**FGF23**) e a **vitamina D**

booksmedicos.org

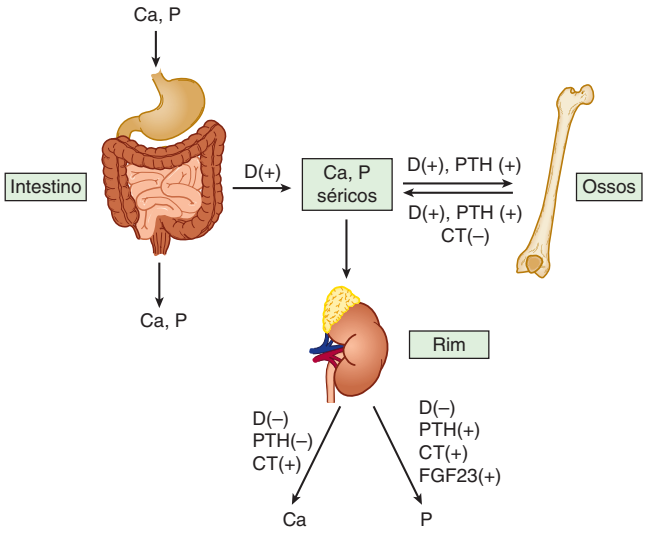


FIGURA 42-1 Mecanismos que contribuem para a homeostasia do mineral ósseo. As concentrações séricas de cálcio (Ca) e de fósforo (P) são controladas principalmente por três hormônios, a 1,25-di-hidroxivitamina D (D), o fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23) e o paratormônio (PTH), por meio de suas ações sobre a absorção a partir do intestino e do osso e sobre a excreção renal. O PTH e a $1,25(OH)_2D$ aumentam a passagem do cálcio e do fósforo do osso para o soro e estimulam a formação óssea. A $1,25(OH)_2D$ também aumenta a absorção de cálcio e de fosfato pelo intestino. No rim, a $1,25(OH)_2D$ diminui a excreção tanto de cálcio como de fosfato, ao passo que o PTH reduz a excreção de cálcio, mas aumenta a de fósforo. A FGF23 estimula a excreção renal de fosfato. A calcitonina (CT) é um regulador menos crítico da homeostasia do cálcio; todavia, em concentrações farmacológicas, pode reduzir os níveis séricos de cálcio e de fósforo ao inibir a reabsorção óssea e ao estimular a sua excreção renal. O processo de retroalimentação pode alterar os efeitos apresentados; por exemplo, a $1,25(OH)_2D$ aumenta indiretamente a excreção de cálcio pela urina por meio de um aumento da absorção de cálcio pelo intestino e inibição de secreção de PTH, assim como pode aumentar a excreção de fosfato pela urina, em razão da absorção aumentada de fosfato pelo intestino e estimulação da produção de FGF23.

por meio de seu metabólito ativo, a **1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$)** (Figura 42-2). A função da calcitocina (CT) é menos importante na vida adulta, mas pode desempenhar um maior papel durante a gravidez e a lactação. O termo *vitamina D*, quando empregado sem subscrito, refere-se tanto à vitamina D_2 (ergocalciferol) como à vitamina D_3 (colecalciferol). Isso também se aplica aos metabólitos da vitamina D_2 e D_3. A vitamina D_2 e seus metabólitos diferem da vitamina D_3 e seus metabólitos apenas na cadeia lateral, que apresenta uma dupla ligação entre C-22 e C-23 e um grupo metila em C-24 (Figura 42-3). A vitamina D é considerada um pró-hormônio, visto que ela ainda precisa ser metabolizada para adquirir atividade biológica (Figura 42-3). A vitamina D_3 é produzida na pele na presença de radiação ultravioleta B (UVB) (p. ex., luz solar) a partir de seu precursor, o 7-desidrocolesterol. O produto inicial, a pré-vitamina D_3, sofre isomerização sensível à temperatura, resultando em vitamina D_3. O precursor da vitamina D_2 é o ergosterol, encontrado em plantas e fungos (cogumelos). Sofre uma transformação semelhante àquela da vitamina D_2 na presença de radiação UVB. Por conseguinte, a vitamina D_2 provém exclusivamente da dieta, ao passo que a vitamina D_3 provém da pele, da dieta, ou de ambas. O metabolismo subsequente dessas duas formas de vitamina D é essencialmente idêntico e segue a ilustração apresentada na Figura 42-3 para o metabolismo da vitamina D_3. A primeira etapa consiste na 25-hidroxilação da vitamina D em 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Essa função é desempenhada por diversas enzimas no fígado e em outros tecidos, das quais a CYP2R1 é a mais importante. Em seguida, a 25(OH)D é metabolizada no hormônio ativo 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) no rim e em outros tecidos. O PTH estimula a produção de $1,25(OH)_2D$ no rim, já o FGF23 é inibitório. A presença de níveis sanguíneos elevados de fosfato e de cálcio também inibe a produção de $1,25(OH)_2D$, em parte devido a seus efeitos sobre o FGF23 (os níveis elevados de fosfato estimulam a produção de FGF23) e sobre o PTH (os níveis elevados de cálcio inibem a produção de PTH). A $1,25(OH)_2D$ inibe a sua própria produção; todavia, pelo menos tão importante, ela estimula a enzima 24-hidroxilase (CYP24A1), que começa o catabolismo da $1,25(OH)_2D$, suprime a produção de PTH e estimula a síntese de FGF23, conspirando para reduzir os níveis de $1,25(OH)_2D$. Outros tecidos também produzem $1,25(OH)_2D$; o controle dessa produção difere daquele nos rins, conforme discutido adiante. A complexa inter-relação entre o PTH, o FGF23 e a $1,25(OH)_2D$ é abordada de modo pormenorizado a seguir.

Resumindo: a $1,25(OH)_2D$ suprime a produção de PTH, assim como o cálcio, porém estimula a produção de FGF23. O fosfato estimula a secreção tanto do PTH como do FGF23. Por sua vez, o PTH estimula a produção de $1,25(OH)_2D$, ao passo que o FGF23 é inibitório. A $1,25(OH)_2D$ estimula a absorção intestinal de cálcio e de fosfato. A $1,25(OH)_2D$ e o PTH promovem tanto a formação como a reabsorção óssea, em parte ao estimularem a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e dos osteoclastos. Tanto o PTH como a $1,25(OH)_2D$ aumentam a retenção renal de cálcio; entretanto, o PTH promove a excreção renal de fosfato, assim como o FGF23, ao mesmo tempo em que a $1,25(OH)_2D$ promove a reabsorção renal de fosfato.

Outros hormônios – calcitocina, prolactina, hormônio do crescimento, insulina, hormônio tireoidiano, glicocorticoides e esteroides sexuais – influenciam a homeostasia do cálcio e do fosfato em determinadas circunstâncias fisiológicas, podendo ser considerados como reguladores secundários. A deficiência ou o excesso desses reguladores secundários dentro de uma faixa fisiológica não produzem o distúrbio da homeostasia do cálcio e do fosfato observado em situações de deficiência ou de excesso de PTH, de FGF23 e de vitamina D. Entretanto, alguns desses reguladores secundários – em particular a calcitocina, os glicocorticoides e os estrogênios – são terapeuticamente úteis e serão discutidos em seções posteriores.

Além desses reguladores hormonais, o próprio cálcio e o fosfato, outros íons, como sódio e fluoreto, e uma variedade de fármacos (bifosfonatos, plicamicina e diuréticos) também alteram a homeostasia do cálcio e do fosfato.

PRINCIPAIS REGULADORES HORMONAIS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

PARATORMÔNIO (PTH)

O PTH é um hormônio peptídico de cadeia simples, constituído por 84 aminoácidos. É produzido pelas glândulas paratireoides, em uma forma precursora de 115 aminoácidos, sendo 31

booksmedicos.org

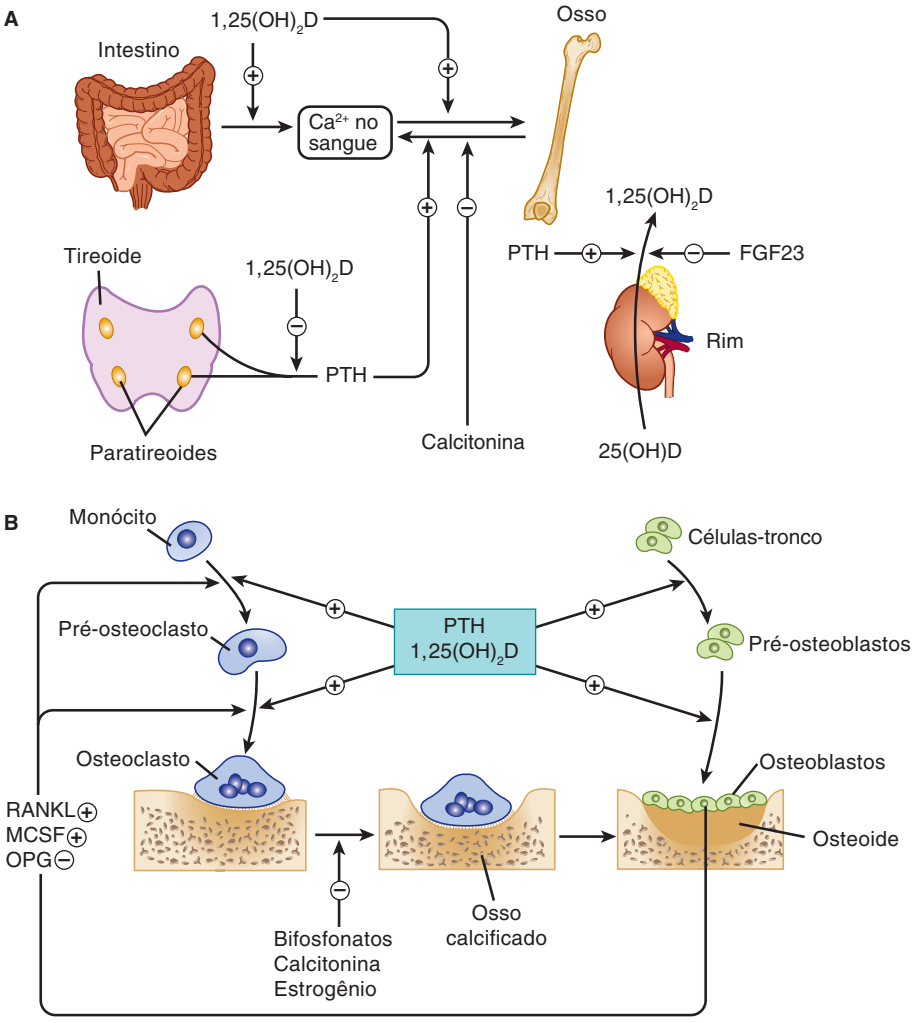


FIGURA 42-2 Interações hormonais no controle da homeostasia do mineral ósseo. No organismo (**A**), a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D) é produzida pelos rins, sob o controle do PTH, que estimula a sua produção, e do FGF23, que inibe a sua produção. Por sua vez, a 1,25(OH)$_2$D inibe a produção de PTH pelas glândulas paratireoides e estimula a liberação de 1,25(OH)$_2$D do osso. A 1,25(OH)$_2$D é o principal regulador da absorção intestinal de cálcio e de fosfato. No osso (**B**), tanto o PTH como a 1,25(OH)$_2$D regulam a formação e a reabsorção ósseas, sendo cada um capaz de estimular ambos os processos. Esses efeitos ocorrem por meio da estimulação da proliferação e diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos, a célula formadora de osso. O PTH também estimula a formação dos osteoblastos indiretamente pela inibição da produção pelos osteócitos da esclerostina, uma proteína que bloqueia a proliferação dos osteoblastos por meio da inibição da via wnt (não mostrada). O PTH e a 1,25(OH)$_2$D estimulam a expressão do RANKL pelo osteoblasto, que, com o MCSF, estimula a diferenciação e a ativação subsequente do osteoclasto, a célula de reabsorção do osso. A OPG bloqueia a ação do RANKL e pode ser inibida pelo PTH e pela 1,25(OH)$_2$D. O FGF23 em excesso leva ao desenvolvimento de osteomalacia por meio da inibição de 1,25(OH)$_2$D e redução dos níveis de fosfato. MCSF, fator de estimulação de colônias de macrófagos; OPG, osteoprotegerina; RANKL, ligante do receptor para ativação do fator nuclear kB; PTH, paratormônio; FGF23, fator de crescimento dos fibroblastos 23.

aminoterminais remanescentes clivados antes de sua secreção. No interior da glândula, existe uma protease sensível ao cálcio, com a capacidade de clivar o hormônio intacto em fragmentos, proporcionando, assim, um mecanismo pelo qual o cálcio limita a produção de PTH. Um segundo mecanismo envolve o receptor sensor de cálcio que, quando estimulado por ele, diminui a produção e a secreção de PTH. As glândulas paratireoides também contêm o receptor de vitamina D (VDR) e a enzima CYP27B1, que produz 1,25(OH)$_2$D, possibilitando, assim, a supressão da produção de PTH pela 1,25(OH)$_2$D circulante ou produzida de modo endógeno. A 1,25(OH)$_2$D também induz o CaSR, tornando as glândulas paratireoides mais sensíveis à supressão pelo cálcio. A atividade biológica reside na região aminoterminal do PTH, de modo que o PTH 1-34 sintético (disponível como teriparatida) é totalmente ativo. A perda dos primeiros aminoácidos aminoterminais elimina a maior parte da atividade biológica.

A depuração metabólica do PTH intacto é rápida, com meia-vida de desaparecimento calculada em minutos. A maior parte da depuração ocorre no fígado e nos rins. Os fragmentos carboxiterminais inativos, produzidos pelo metabolismo do hormônio intacto, apresentam uma depuração muito mais baixa, particularmente na presença de insuficiência renal. No passado, isso explicava os níveis muito elevados de PTH observados em pacientes com insuficiência renal, quando o hormônio era determinado por radioimunoensaio dirigido à região

booksmedicos.org

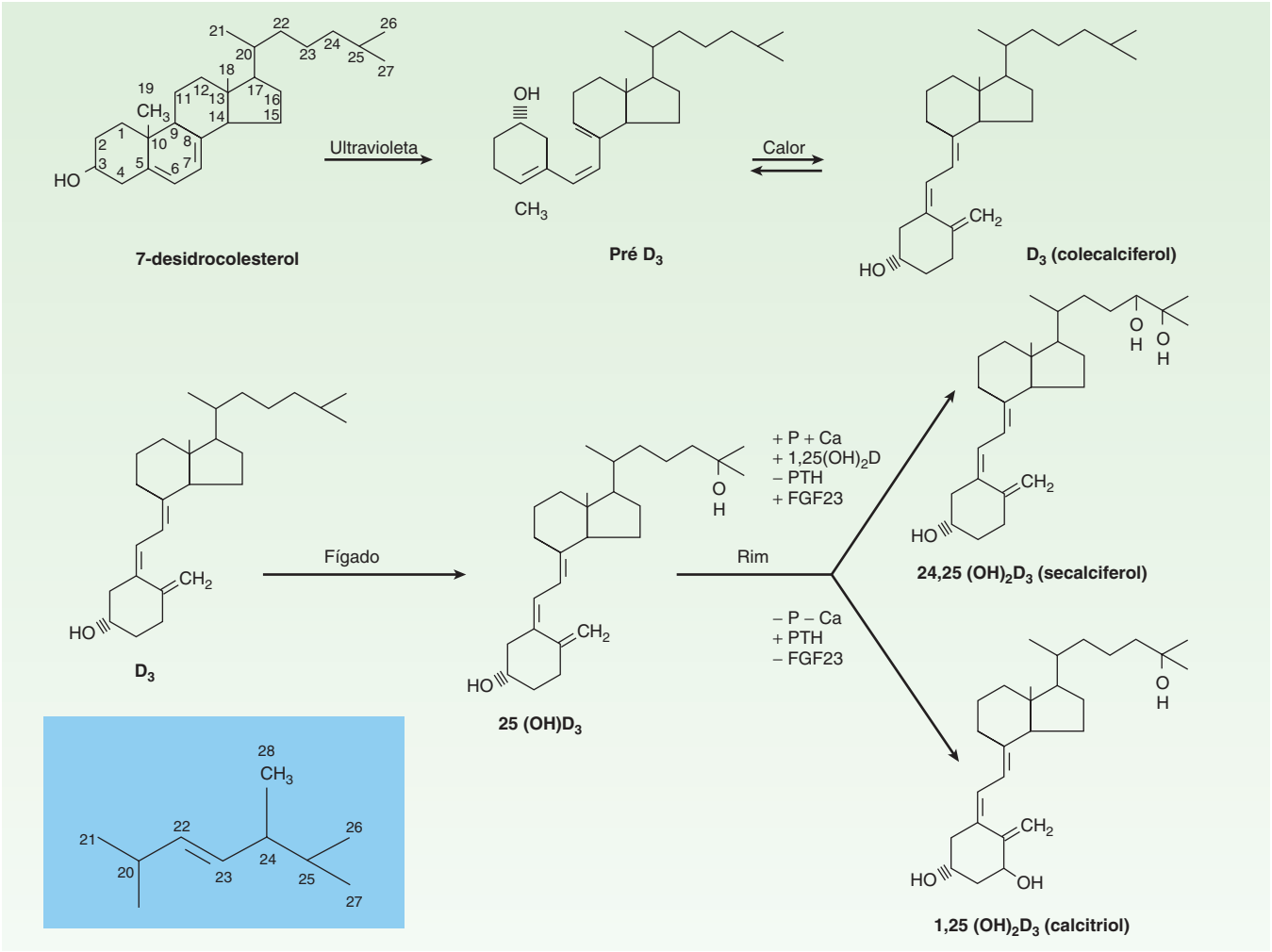


FIGURA 42-3 Conversão do 7-desidrocolesterol em vitamina D_3 na pele e seu metabolismo subsequente a 25-hidrovitamina D_3 (25[OH] D_3) no fígado e a 1,25-di-hidroxivitamina D_3 (1,25[OH]$_2D_3$) e 24,25-di-hidroxivitamina D_3 (24,25[OH]$_2D_3$) no rim. O controle do metabolismo da vitamina D é exercido principalmente nos rins, onde as concentrações séricas elevadas de fósforo (P) e de cálcio (Ca), bem como o FGF23, inibem a produção de 1,25$(OH)_2D_3$ (indicada por um sinal negativo [–]), porém promovem a da 24,25$(OH)_2D_3$ (indicada por um sinal positivo [+]). Por outro lado, o PTH estimula a produção de 1,25$(OH)_2D_3$, porém inibe a da 24,25$(OH)_2D_3$. O detalhe (sombreado) mostra a cadeia lateral do ergosterol, a vitamina D_2, e os metabólitos ativos da vitamina D_2. O ergosterol é convertido em vitamina D_2 (ergocalciferol) por radiação UV de modo semelhante à conversão do 7-desidrocolesterol em vitamina D_3. Por sua vez, a vitamina D_2 é metabolizada a 25-hidroxivitamina D_2, 1,25-di-hidroxivitamina D_2 e 24,25-di-hidroxivitamina D_2 pelas mesmas enzimas que metabolizam a vitamina D_3. Nos seres humanos, os metabólitos correspondentes da D_2 e D_3 possuem efeitos biológicos equivalentes, embora sejam diferentes na sua farmacocinética. +, facilitação; –, inibição; PTH, paratormônio; FGF23, fator de crescimento do fibroblasto 23.

carboxiterminal. Na atualidade, a maioria dos ensaios de PTH diferencia o PTH 1-34 intacto dos grandes fragmentos inativos, de modo que é possível avaliar de maneira mais apurada o estado do PTH biologicamente ativo em pacientes com insuficiência renal.

O PTH regula o fluxo de cálcio e de fosfato através das membranas celulares no osso e nos rins, resultando em aumento dos níveis séricos de cálcio e redução dos de potássio (Figura 42-1). No osso, o PTH aumenta a atividade e o número de osteoclastos, as células responsáveis pela absorção óssea (Figura 42-2). Todavia, essa estimulação dos osteoclastos não constitui um efeito direto. Na verdade, o PTH atua sobre o osteoblasto (a célula formadora de osso), induzindo formas solúveis ligadas à membrana e secretadas de uma proteína denominada **ligante de RANK (RANKL)**. O RANKL atua sobre os osteoclastos e seus precursores, aumentando tanto o número como a atividade dos osteoclastos. Essa ação aumenta a remodelagem do osso, uma sequência específica de eventos celulares, iniciada pela reabsorção óssea osteoclástica e seguida de formação óssea osteoblástica. O **denosumabe,** um anticorpo que inibe a ação do RANKL, foi desenvolvido para o tratamento da reabsorção óssea excessiva em pacientes com osteoporose e com certos cânceres. O PTH também inibe a produção e a secreção de esclerostina pelos osteócitos. A esclerostina é uma de várias proteínas que bloqueiam a proliferação dos osteoblastos ao inibir a via wnt. Por conseguinte, o PTH aumenta de forma indireta a proliferação dos osteoblastos, as células responsáveis pela formação óssea. Um anticorpo dirigido contra a esclerostina está em fase de ensaio clínico para o tratamento da osteoporose. Embora tanto a formação como a reabsorção óssea sejam

booksmedicos.org

intensificadas pelo PTH, o efeito final do excesso de PTH endógeno consiste em aumento da reabsorção óssea. Entretanto, a administração de PTH exógeno em doses pequenas e intermitentes aumenta a formação óssea, sem estimular inicialmente a reabsorção do osso. Essa ação anabólica efetiva pode ser indireta, envolvendo outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), bem como a inibição da esclerostina, conforme assinalado anteriormente. Essas ações anabólicas levaram à aprovação do PTH 1-34 recombinante (**teriparatida**) para o tratamento da osteoporose. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular de cálcio e de magnésio, porém reduz a reabsorção de fosfato, aminoácido, bicarbonato, cloreto e sulfato de sódio. Conforme já assinalado, outra ação importante do PTH sobre o rim consiste na estimulação da produção de $1,25(OH)_2D$.

VITAMINA D

A vitamina D é um secosteroide produzido na pele a partir do 7-desidrocolesterol, sob a influência da irradiação ultravioleta. A vitamina D também é encontrada em certos alimentos e é utilizada na suplementação de produtos derivados do leite e outros alimentos. Tanto a forma natural (vitamina D_3, colecalciferol) como a forma derivada de vegetais (vitamina D_2, ergocalciferol) estão presentes na dieta. Conforme discutido anteriormente, essas formas diferem, visto que o ergocalciferol contém uma dupla ligação e um grupo metila adicional na cadeia lateral (Figura 42-3). O ergocalciferol e seus metabólitos ligam-se com menos firmeza do que o colecalciferol e seus metabólitos à proteína de ligação da vitamina D (DBP), a principal proteína de transporte desses compostos no sangue; além disso, ambos apresentam uma via de catabolismo diferente. Em consequência, suas meias-vidas são mais curtas do que as dos metabólitos do colecalciferol. Isso influencia as estratégias de tratamento, conforme discutido adiante. Todavia, as etapas essenciais no metabolismo e as atividades biológicas dos metabólitos ativos são comparáveis, de modo que, com essa exceção, os comentários a seguir aplicam-se de igual modo a ambas as formas de vitamina D.

A vitamina D é um precursor de diversos metabólitos biologicamente ativos (Figura 42-3). A vitamina D é, a princípio, hidroxilada no fígado e em outros tecidos, formando 25(OH)D (calcifediol). Conforme já assinalado, existem diversas enzimas com atividade de 25-hidroxilase. Esse metabólito é ainda convertido nos rins em várias outras formas, das quais as mais bem estudadas são $1,25(OH)_2D$ (calcitriol) e a 24,25-di-hidroxivitamina D ($24,25[OH]_2D$), pelas enzimas CYP27B1 e CYP24A1, respectivamente. A regulação do metabolismo da vitamina D é complexa, envolvendo o cálcio, o fosfato e uma variedade de hormônios, dos quais os mais importantes são o PTH, que estimula a produção de $1,25(OH)_2D$ pelos rins, e o FGF23, que a inibe, ao passo que inibem ou promovem de modo recíproco a produção de $24,25(OH)_2D$. A importância da CYP24A1, a enzima que 24-hidroxila a 25(OH)D e a $1,25(OH)_2D$, é bem demonstrada em crianças que carecem dessa enzima e que apresentam níveis elevados de cálcio e de $1,25(OH)_2D$, resultando em lesão renal por nefrocalcinose e cálculos. Entre os metabólitos naturais, apenas a vitamina D e a $1,25(OH)_2D$ (na forma de **calcitriol**) estão disponíveis para uso clínico (Tabela 42-1). Diversos análogos da $1,25(OH)_2D$ foram sintetizados com a finalidade de estender a utilidade desse metabólito a uma variedade de condições não clássicas. O **calcipotrieno** (calcipotriol), por exemplo, está sendo usado no tratamento da psoríase, um distúrbio cutâneo hiperproliferativo (ver Capítulo 61). O **doxercalciferol** e o **paricalcitol** foram aprovados para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. O **eldecalcitol** está em fase 3 nos ensaios clínicos no Japão para o tratamento da osteoporose. Outros análogos estão sendo investigados para o tratamento de várias doenças malignas.

TABELA 42-1 Vitamina D e seus principais metabólitos e análogos

Nomes químicos e genéricos	Abreviação
Vitamina D_3; colecalciferol	D_3
Vitamina D_2; ergocalciferol	D_2
25-hidroxivitamina D_3; calcifediol	$25(OH)_2D_3$
1,25-di-hidroxivitamina D_3; calcitriol	$1,25(OH)_2D_3$
24,25-di-hidroxivitamina D_3; secalciferol	$24, 25(OH)_2D_3$
Di-hidrotaquisterol	DHT
Calcipotrieno (calcipotriol)	Nenhuma
1α-hidroxivitamina D_2; doxercalciferol	$1\alpha(OH)D_2$
19-nor-1,25-di-hidroxivitamina D_2; paricalcitol	19-nor-$1,25(OH)D_2$

A vitamina D e seus metabólitos circulam no plasma firmemente ligados à DBP. Essa α-globulina liga-se à 25(OH)D e à $24,25(OH)_2D$, com alta afinidade comparável, e à vitamina D e $1,25(OH)_2D$, com menor afinidade. Há evidências crescentes de que a forma livre ou não ligada desses metabólitos é que possui atividade biológica. Esse aspecto é de importância clínica, visto que existem várias formas diferentes de DBP na população com diferentes afinidades pelos metabólitos da vitamina D. Esses indivíduos variam quanto à fração do metabólito livre disponível. Além disso, conforme assinalado anteriormente, a afinidade da DBP pelos metabólitos D_2 é menor do que a afinidade pelos metabólitos D_3. Nos indivíduos normais, a meia-vida terminal do calcifediol (25[OH]D) injetado é de cerca de 23 dias, ao passo que, nos indivíduos anéfricos, alcança cerca de 42 dias. A meia-vida da $24,25(OH)_2D$ é provavelmente semelhante. Estudos com marcadores isotópicos com vitamina D demonstraram uma rápida depuração do sangue. O fígado parece ser o principal órgão de depuração. O excesso de vitamina D é armazenado no tecido adiposo. Nos seres humanos, a depuração metabólica do calcitriol ($1,25[OH]_2D$) indica uma rápida renovação, com meia-vida terminal da ordem de horas. Vários dos análogos da $1,25(OH)_2D$ ligam-se fracamente à DBP. Em consequência, a sua depuração é muito rápida, com meia-vida terminal da ordem de minutos. Esses análogos possuem menos efeitos hipercalcêmicos e hipercalciúricos do que o calcitriol, constituindo um importante aspecto de seu uso no tratamento de certas condições, como a psoríase e o hiperparatireoidismo.

O mecanismo de ação dos metabólitos da vitamina D continua sendo objeto de investigação ativa. Entretanto, a $1,25(OH)_2D$ está bem estabelecida como o estimulante mais potente para o transporte intestinal de cálcio e fosfato e para reabsorção óssea. A $1,25(OH)_2D$ parece atuar sobre o intestino ao induzir a síntese de nova proteína (p. ex., proteína de ligação do cálcio e TRPV6, um canal de cálcio intestinal) e ao modular o fluxo de cálcio por meio da borda em escova e das membranas

booksmedicos.org

basolaterais por um processo que não exige a síntese de nova proteína. A ação molecular da $1,25(OH)_2D$ sobre o osso recebeu menos atenção. Todavia, à semelhança do PTH, a $1,25(OH)_2D$ pode induzir o RANKL nos osteoblastos, bem como proteínas, como a osteocalcina, que pode regular o processo de mineralização. Os metabólitos 25(OH)D e 24, $25(OH)_2D$ são estimuladores muito menos potentes do transporte intestinal de cálcio e de fosfato ou da reabsorção óssea.

Existem receptores específicos da $1,25(OH)_2D$ (VDR) em quase todos os tecidos, e não apenas no intestino, no osso e nos rins. Em consequência, muito esforço tem sido envidado para desenvolver análogos da $1,25(OH)_2D$ que serão direcionados para esses tecidos não clássicos, sem aumentar os níveis séricos de cálcio. Essas ações não clássicas incluem a regulação da secreção de PTH, insulina e renina; a diferenciação das células dendríticas, bem como das células T; e a proliferação e a diferenciação de diversas células cancerosas. Por esse motivo, a utilidade clínica da $1,25(OH)_2D$ e de seus análogos está em fase de expansão.

FATOR DE CRESCIMENTO DOS FIBROBLASTOS 23 (FGF23)

O FGF23 é uma proteína de cadeia simples com 251 aminoácidos, incluindo uma sequência-líder de 24 aminoácidos. Esse fator inibe a produção de $1,25(OH)_2D$ e a reabsorção do fosfato (por meio dos cotransportadores de fosfato de sódio NaPi 2a e 2c) nos rins, resultando em hipofosfatemia e níveis circulantes inapropriadamente baixos de $1,25(OH)_2D$. Embora o FGF23 tenha sido originalmente identificado em certos tumores mesenquimatosos, os osteoblastos e os osteócitos no osso parecem constituir o seu principal local de produção. Outros tecidos também produzem o FGF23, embora em níveis mais baixos. O FGF23 exige *O*-glicosilação para a sua secreção, uma glicosilação mediada pela glicosiltransferase GALNT3. A ocorrência de mutações na GALNT3 resulta em depósito anormal de fosfato de cálcio nos tecidos periarticulares (calcinose tumoral), com níveis elevados de fosfato e de $1,25(OH)_2D$. O FGF23 normalmente é inativado por clivagem em um sítio RXXR (aminoácidos 176-179). A ocorrência de mutações nesse sítio leva a um excesso de FGF23, constituindo o problema subjacente ao raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. Uma doença semelhante, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, deve-se a mutações na PHEX, uma endopeptidase, que a princípio se acreditava estar envolvida na clivagem do FGF23. Entretanto, constatou-se que esse conceito é inválido, e o mecanismo pelo qual a ocorrência de mutações em PHEX leva a níveis aumentados de FGF23 permanece obscuro. O FGF23 liga-se a receptores de FGF 1 e 3c na presença do receptor acessório Klotho. Tanto o receptor Klotho como o receptor de FGF devem estar presentes para sinalização. A ocorrência de mutações em Klotho interrompe a sinalização do FGF23, resultando em níveis elevados de fosfato e de $1,25(OH)_2D$, um fenótipo muito semelhante às mutações inativadoras de FGF23 ou GALNT3. A produção de FGF23 é estimulada pela $1,25(OH)_2D$ e pelo fosfato, e inibida direta ou indiretamente pela proteína da matriz da dentina DMP1, encontrada nos osteócitos. A ocorrência de mutações na DMP1 leva a níveis elevados de FGF23 e ao desenvolvimento de osteomalacia.

INTERAÇÃO DO PTH, DO FGF23 E DA VITAMINA D

A Tabela 42-2 fornece um resumo das principais ações do PTH, do FGF23 e da vitamina D sobre os três tecidos-alvo principais: intestino, rins e ossos. O efeito líquido do PTH consiste em elevar os níveis séricos de cálcio e reduzir os de fosfato; o efeito líquido do FGF23 é diminuir o nível sérico de fosfato; o efeito líquido da vitamina D consiste em elevar ambos os níveis. A regulação da homeostasia do cálcio e do fosfato é obtida por meio de importantes alças de retroalimentação. O cálcio é um dos dois principais reguladores da secreção de PTH. Liga-se a um novo local de reconhecimento de íons, que faz parte de um novo receptor acoplado à proteína G_q, denominado receptor sensor de cálcio (CaSR), que utiliza o sistema de segundo mensageiro de fosfoinositídeo para estabelecer uma ligação entre alterações na concentração extracelular de cálcio e alterações do cálcio livre intracelular. À medida que os níveis séricos de cálcio aumentam e ativam esse receptor, os níveis intracelulares de cálcio aumentam e inibem a secreção de PTH. Essa inibição da secreção de PTH pelo cálcio, com a inibição da secreção de renina e do fator natriurético atrial, é o oposto do efeito em outros tecidos, como as células beta do pâncreas, em que o cálcio estimula a sua secreção. O fosfato regula a secreção de PTH direta e indiretamente por meio da formação de complexos com o cálcio no soro. Como a glândula paratireoide detecta a concentração livre ionizada de cálcio extracelular, os aumentos nos níveis séricos de fosfato reduzem o cálcio ionizado, levando

TABELA 42-2 Ações do PTH, da vitamina D e do FGF23 sobre o intestino, os ossos e os rins

	PTH	Vitamina D	FGF23
Intestino	Aumento da absorção de cálcio e de fosfato (por meio da produção aumentada de $1,25[OH]_2D$)	Absorção aumentada de cálcio e de fosfato pela $1,25[OH]_2D$	Absorção diminuída de cálcio e de fosfato por meio da produção diminuída de $1,25[OH]_2D$
Rins	Excreção diminuída de cálcio, excreção aumentada de fosfato, estimulação da produção de $1,25[OH]_2D$	A excreção de cálcio e de fosfato pode ser diminuída pela 25(OH)D e $1,25(OH)_2D$[1]	Excreção aumentada de fosfato, produção diminuída de $1,25(OH)_2D$
Ossos	Aumento da reabsorção de cálcio e de fosfato por altas doses. As doses baixas aumentam a formação óssea	Aumento da reabsorção de cálcio e de fosfato pela $1,25(OH)_2D$; a formação óssea pode ser aumentada pela $1,25(OH)_2D$	Diminuição da mineralização devido à hipofosfatemia e baixos níveis de $1,25(OH)_2D$
Efeito líquido sobre os níveis séricos	Aumento dos níveis séricos de cálcio; diminuição dos níveis séricos de fosfato	Aumento dos níveis séricos de cálcio e de fosfato	Níveis séricos de fosfato diminuídos

[1] Efeito direto. A vitamina D também aumenta indiretamente o cálcio urinário, devido ao aumento da absorção de cálcio pelo intestino e à diminuição do PTH.

booksmedicos.org

a uma maior secreção de PTH. Essa regulação por retroalimentação é apropriada para o efeito final do PTH, que consiste em elevar os níveis séricos de cálcio e reduzir os de potássio. De forma semelhante, cálcio e fosfato em níveis elevados reduzem a quantidade de $1,25(OH)_2D$ produzida pelos rins e aumentam a de $24,25(OH)_2D$ sintetizada.

Os níveis séricos elevados de cálcio atuam direta e indiretamente ao reduzir a secreção de PTH. Os níveis séricos elevados de fosfato exercem uma ação direta e indireta, aumentando os níveis de FGF23. A $1,25(OH)_2D$ aumenta os níveis séricos de cálcio e de fosfato, ao passo que a $24,25(OH)_2D$ exerce menos efeito; essa regulação por retroalimentação também é apropriada. A $1,25(OH)_2D$ inibe diretamente a secreção de PTH (independentemente de seu efeito sobre o cálcio sérico) por meio de um efeito inibitório direto sobre a transcrição do gene do PTH. Esse processo fornece outra alça de retroalimentação negativa. Em pacientes com insuficiência renal crônica, que com frequência apresentam produção deficiente de $1,25(OH)_2D$, a perda dessa alça de retroalimentação mediada pela $1,25(OH)_2D$, aliada ao comprometimento da excreção e absorção intestinal de fosfato, tende a provocar desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. A capacidade da $1,25(OH)_2D$ de inibir a secreção de PTH está sendo explorada com o uso de calcitriol, que exerce menos efeito sobre o nível sérico de cálcio, devido a seu efeito menor sobre a absorção intestinal desse mineral. Esses fármacos são úteis no tratamento do hiperparatireoidismo secundário que acompanha a doença renal crônica e também podem ter utilidade em casos selecionados de hiperparatireoidismo primário. A $1,25(OH)_2D$ também estimula a produção de FGF23. Isso completa a alça de retroalimentação negativa, visto que o FGF23 inibe a produção de $1,25(OH)_2D$, ao mesmo tempo em que promove a hipofosfatemia, que, por sua vez, inibe a produção de FGF23 e estimula a de $1,25(OH)_2D$.

REGULADORES HORMONAIS SECUNDÁRIOS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

Diversos hormônios modulam as ações do PTH, do FGF23 e da vitamina D no processo de regulação da homeostasia do mineral ósseo. Em comparação com o PTH, o FGF23 e a vitamina D, o impacto fisiológico dessa regulação secundária sobre a homeostasia do mineral ósseo é de menor importância. Entretanto, quando presentes em quantidades farmacológicas, vários desses hormônios, inclusive a calcitonina, os glicocorticoides e os estrogênios, têm ações sobre os mecanismos homeostáticos do mineral ósseo passíveis de exploração terapêutica.

CALCITONINA

A calcitocina, secretada pelas células parafoliculares da tireoide dos mamíferos, é um hormônio peptídico de cadeia simples, com 32 aminoácidos e peso molecular (PM) de 3.600. A existência de uma ponte de dissulfeto entre as posições 1 e 7 é essencial para a sua atividade biológica. A calcitocina é produzida a partir de um precursor com PM de 15 mil. Existem diversas formas circulantes de calcitocina, cujo tamanho varia desde o monômero (PM de 3.600) até formas com PM aparente de 60 mil. Não se sabe se essa heterogeneidade inclui formas precursoras ou oligômeros de ligação covalente. Em virtude de sua heterogeneidade clínica, as preparações de calcitocina são padronizadas por bioensaio em ratos. A atividade é comparada com um padrão, mantido pelo British Medical Research Council (MRC), e expresso em unidades MRC.

Nos seres humanos, o monômero de calcitocina tem meia-vida de cerca de 10 minutos. A calcitocina de salmão apresenta meia-vida mais longa de 40 a 50 minutos, tornando-a mais apropriada como agente terapêutico. Grande parte do processo de depuração ocorre nos rins por metabolismo, e apenas uma pequena quantidade de calcitocina intacta aparece na urina.

Os principais efeitos da calcitocina consistem em reduzir os níveis séricos de cálcio e de fosfato por meio de suas ações sobre o osso e sobre os rins. A calcitocina inibe a reabsorção óssea osteoclástica. Embora a formação do osso não seja afetada de início, após a administração de calcitocina, verifica-se uma redução na formação e na reabsorção do osso com o passar do tempo. Nos rins, a calcitocina reduz a reabsorção de cálcio e de fosfato, bem como a de outros íons, inclusive sódio, potássio e magnésio. A calcitocina também afeta outros tecidos, além do osso e dos rins. Em quantidades farmacológicas, a calcitocina diminui a secreção de gastrina e reduz o débito de ácido gástrico, ao mesmo tempo em que aumenta a secreção de sódio, potássio, cloreto e água no intestino. A pentagastrina é um potente estimulador de sua secreção (da mesma forma que a hipercalcemia), sugerindo uma possível relação fisiológica entre a gastrina e a calcitocina. No ser humano adulto, não há desenvolvimento de qualquer problema facilmente demonstrável na presença de deficiência de calcitocina (tireoidectomia) ou excesso do hormônio (carcinoma medular da tireoide). Entretanto, a capacidade da calcitocina de bloquear a reabsorção óssea e de reduzir os níveis séricos de cálcio fez com que se tornasse um fármaco útil no tratamento da doença de Paget, da hipercalcemia e da osteoporose, apesar de ser um fármaco menos eficaz do que outros agentes disponíveis.

GLICOCORTICOIDES

Os hormônios glicocorticoides alteram a homeostasia do mineral ósseo ao antagonizarem o transporte intestinal de cálcio estimulado pela vitamina D, ao estimularem a excreção renal de cálcio e ao bloquearem a formação óssea. Embora essas observações ressaltem o impacto negativo dos glicocorticoides sobre a homeostasia do mineral ósseo, esses hormônios demonstraram ser úteis na reversão da hipercalcemia associada a linfomas e doenças granulomatosas, como a sarcoidose (em que ocorre produção ectópica desregulada de $1,25[OH]_2D$), ou em casos de intoxicação pela vitamina D. A administração prolongada de glicocorticoides constitui uma causa comum de osteoporose em adultos e pode levar a uma parada do desenvolvimento esquelético em crianças.

ESTROGÊNIOS

Os estrogênios podem impedir a perda óssea acelerada durante o período da pós-menopausa imediata e, pelo menos transitoriamente, aumentar o osso em mulheres na pós-menopausa.

A hipótese prevalecente formulada para explicar as observações feitas é a de que os estrogênios reduzem a absorção óssea. A administração de estrogênios resulta em aumento dos níveis sanguíneos de $1,25(OH)_2D$; entretanto, esses hormônios não têm nenhum efeito direto sobre a produção de $1,25(OH)_2D$ *in vitro*. Os níveis elevados de 1,25(OH)2D *in vivo*, após tratamento com estrogênio, podem resultar da diminuição dos

booksmedicos.org

níveis séricos de cálcio e de fosfato, além do aumento do PTH. Entretanto, os estrogênios também aumentam a produção de DBP pelo fígado, o que aumenta as concentrações totais dos metabólitos da vitamina D na circulação, sem aumentar necessariamente os níveis da forma livre. Foram encontrados receptores de estrogênio no osso, e esse hormônio exerce efeitos diretos sobre a remodelagem óssea. Relatos de casos de homens que carecem do receptor de estrogênio ou que são incapazes de produzir estrogênio, em razão da deficiência de aromatase, assinalaram a ocorrência de osteopenia pronunciada e ausência de fechamento das epífises. Isso reforça a função dos estrogênios no desenvolvimento ósseo, mesmo no sexo masculino. A principal aplicação terapêutica da administração de estrogênio em distúrbios da homeostasia do mineral ósseo consiste no tratamento ou na prevenção da osteoporose na pós-menopausa. Entretanto, o uso prolongado do estrogênio foi abandonado em virtude da preocupação acerca de seus efeitos colaterais. Foram desenvolvidos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM) com vistas à conservação dos efeitos benéficos sobre o osso e à minimização dos efeitos deletérios sobre as mamas, sobre o útero e sobre o sistema cardiovascular (ver Quadro "Novas terapias para a osteoporose e Capítulo 40").

AGENTES NÃO HORMONAIS QUE AFETAM A HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato, em que a ligação P-O-P foi substituída por uma ligação P-C-P não hidrolisável (Figura 42-4). Os bifosfonatos atualmente disponíveis incluem: o **etidronato**, o **pamidronato, o alendronato**, o **risedronato**, o **tiludronato**, o **ibandronato** e o **zoledronato**. Com o desenvolvimento dos bifosfonatos mais potentes, o etidronato raramente é usado.

Os resultados de pesquisas em animais e de estudos clínicos indicam que menos de 10% de uma dose oral desses fármacos são absorvidos. A presença de alimento reduz ainda mais a sua absorção, exigindo a sua administração com estômago vazio. Um importante efeito adverso das formas orais dos bifosfonatos (risedronato, alendronato, ibandronato) consiste em irritação esofágica e gástrica, que limita o uso dessa via por pacientes portadores de distúrbios gastrintestinais altos. Essa complicação

Novas terapias para a osteoporose

O osso sofre um processo de remodelagem contínua, que envolve reabsorção e formação ósseas. Qualquer processo capaz de afetar esse equilíbrio, aumentando a reabsorção em relação à formação óssea, leva ao desenvolvimento de osteoporose. A produção inadequada de hormônios gonadais constitui uma importante causa de osteoporose em homens e mulheres. A terapia de reposição com estrogênios na menopausa constitui uma forma bem estabelecida de impedir a osteoporose em mulheres; entretanto, muitas temem os efeitos colaterais dos fármacos, em particular o risco aumentado de câncer de mama, em consequência do uso contínuo de estrogênio (o risco aumentado e bem demonstrado de câncer endometrial é evitado pela associação do estrogênio com uma progestina), e não desejam a persistência do sangramento menstrual que com frequência acompanha a terapia. O entusiasmo médico por esse tipo de tratamento diminuiu com a demonstração de que ele não protege contra o risco de doença cardíaca e que pode até aumentá-lo. O raloxifeno é o primeiro dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM; ver Capítulo 40) aprovado para a prevenção da osteoporose. O raloxifeno compartilha alguns dos efeitos benéficos do estrogênio sobre o osso, sem aumentar o risco de câncer de mama ou endometrial (na verdade, pode até reduzir o risco de câncer de mama). Apesar de não ser tão efetivo quanto o estrogênio no aumento da densidade óssea, foi constatado que o raloxifeno reduz a incidência de fraturas vertebrais.

Foram desenvolvidas formas não hormonais de terapia para a osteoporose com comprovada eficácia na redução do risco de fraturas. Foi demonstrado conclusivamente que os bifosfonatos, como o alendronato, risedronato e o ibandronato, aumentam a densidade óssea e reduzem as fraturas durante um período de pelo menos 5 anos quando usados de modo contínuo, em uma dose de 10 mg/dia ou 70 mg/semana de alendronato, 5 mg/dia ou 35 mg/semana de risedronato, 2,5 mg/dia ou 150 mg/mês de ibandronato, e 5 mg por ano de zoledronato intravenoso. Estudos clínicos comparativos entre o alendronato e a calcitonina (outro fármaco não estrogênico aprovado para uso na osteoporose) indicaram maior eficácia do alendronato. Por serem pouco absorvidos, os bifosfonatos precisam ser administrados com o estômago vazio ou na forma de infusão intravenosa. Nas dosagens orais mais altas usadas no tratamento da doença de Paget, o alendronato provoca irritação gástrica, embora esse efeito adverso não represente um problema significativo nas doses recomendadas para a osteoporose, quando os pacientes são orientados a tomar o fármaco com água e permanecer em pé. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra o RANKL, muito efetivo na inibição da osteoclastogênese e atividade dos osteoclastos. O denosumabe é administrado em doses de 60 mg por via subcutânea, a cada 6 meses. Todos esses fármacos inibem a reabsorção óssea, com efeitos secundários que inibem a formação do osso. Por outro lado, a teriparatida, a forma recombinante do PTH 1-34, estimula diretamente a formação óssea, bem como a sua reabsorção. Entretanto, a teriparatida é administrada diariamente por injeção subcutânea. Sua eficácia na prevenção de fraturas é pelo menos tão grande quanto a dos bifosfonatos. Em todos os casos, é necessário manter um aporte adequado de cálcio e de vitamina D.

Além disso, existem várias outras formas de terapia em desenvolvimento. Na Europa, o ranelato de estrôncio, um fármaco que parece estimular a formação óssea e inibir a reabsorção óssea, foi usado durante vários anos com resultados favoráveis em estudos clínicos de grande porte, e aguarda-se a sua aprovação para uso nos Estados Unidos. Outros tratamentos novos e promissores em fase de ensaios clínicos incluem um anticorpo contra a esclerostina, que demonstrou estimular a formação óssea, e inibidores da catepsina K, uma enzima presente nos osteoclastos que facilita a reabsorção óssea. No Japão, o **eldecalcitol**, um análogo da $1,25(OH)_2D$, demonstra ser promissor no tratamento da osteoporose, com efeitos mínimos sobre os níveis séricos de cálcio.

booksmedicos.org

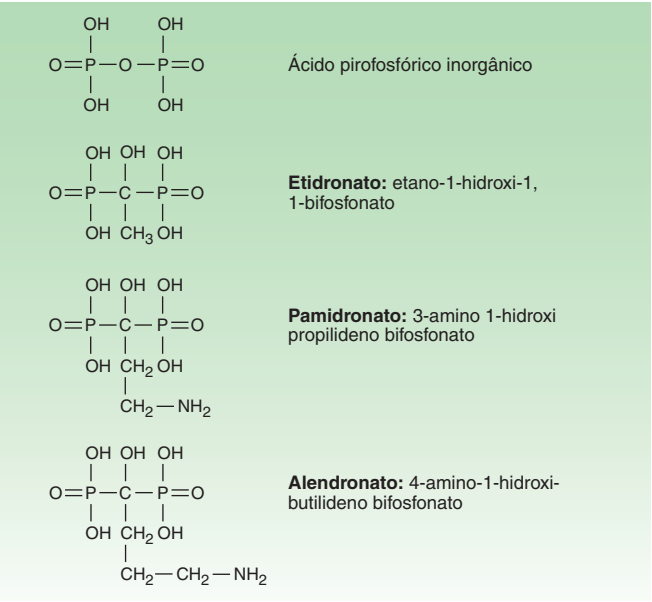


FIGURA 42-4 Estrutura do pirofosfato e dos primeiros três bifosfonatos – o etidronato, o pamidronato e o alendronato – que foram aprovados para uso nos Estados Unidos.

pode ser evitada com infusões de pamidronato, zoledronato e ibandronato. A administração intravenosa também possibilita a entrada de maior quantidade do fármaco no corpo e diminui bastante a frequência de administração (p. ex., o zoledronato é infundido uma vez por ano). Quase metade do fármaco absorvido acumula-se no osso, sendo apenas o restante excretado na urina de modo inalterado. A redução da função renal exige diminuição da dose. A porção do fármaco retida no osso depende da taxa de renovação óssea; o fármaco no osso com frequência é retido durante meses e até mesmo anos.

Os bifosfonatos exercem múltiplos efeitos sobre a homeostasia do mineral ósseo, tornando-os úteis no tratamento da hipercalcemia associada a neoplasias malignas, doença de Paget e osteoporose (ver Quadro "Novas terapias para a osteoporose"). Pelo menos parte de sua utilidade clínica e toxicidade resulta de sua capacidade de retardar a formação e a dissolução dos cristais de hidroxiapatita dentro e fora do sistema esquelético. Alguns dos bifosfonatos mais recentes parecem aumentar a densidade do mineral ósseo bem além do período de dois anos previsto para um fármaco cujos efeitos se limitam a diminuir a reabsorção óssea. Talvez isso se deva a outros efeitos celulares, inclusive inibição da produção de $1,25(OH)_2D$, inibição do transporte intestinal de cálcio, alterações metabólicas das células ósseas, como inibição da glicólise, inibição do crescimento celular e alterações na atividade da fosfatase ácida e fosfatase alcalina.

Os aminobifosfonatos, como alendronato e o risedronato, inibem a farnesilpirofosfato sintase, uma enzima envolvida na via do mevalonato, que parece ser crítica para a sobrevida do osteoclasto. As estatinas que reduzem o colesterol (p. ex., lovastatina) e que bloqueiam a síntese do mevalonato (ver Capítulo 35) estimulam a formação óssea, pelo menos em estudos com animais. Por conseguinte, a via do mevalonato parece importante na função das células ósseas e proporciona novos alvos para o desenvolvimento de fármacos. Os efeitos sobre a via do mevalonato variam, conforme o bifosfonato (apenas os aminobifosfonatos exibem essa propriedade) e podem ser responsáveis por algumas das diferenças clínicas observadas nos efeitos dos vários bifosfonatos sobre a homeostasia do mineral ósseo.

Com exceção da indução de um defeito de mineralização por doses de etidronato acima daquelas aprovadas e da ocorrência de irritação gástrica e esofágica com os bifosfonatos orais, esses fármacos demonstraram ser desprovidos de efeitos colaterais quando usados nas doses recomendadas para o tratamento da osteoporose. A irritação esofágica pode ser minimizada ao se ingerir o fármaco com água, permanecendo em pé durante 30 minutos, ou pelo uso de formas intravenosas desses compostos. Quanto a outras complicações, a osteonecrose da mandíbula recebeu considerável atenção, porém é rara em pacientes em uso de doses habituais de bifosfonatos (talvez 1/100.000 pacientes/ano). Essa complicação é mais frequente quando são utilizadas altas doses intravenosas de zoledronato para controle de metástases ósseas e da hipercalcemia induzida por câncer. Mais recentemente, surgiu uma preocupação sobre a supressão excessiva da renovação óssea. Isso pode estar na base da ocorrência de fraturas subtrocantéricas do fêmur em pacientes submetidos a tratamento em longo prazo com bifosfonatos. Essa complicação parece rara, comparável àquela da osteonecrose da mandíbula, porém levou algumas autoridades a recomendar a interrupção temporária do fármaco (feriado do fármaco ["*drug holiday*"]) depois de 5 anos de tratamento se a condição clínica exigi-la (i.e., se o risco de fratura com a suspensão do bifosfonato não for considerado alto).

DENOSUMABE

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga ao RANKL, impedindo a sua ação. Conforme descrito anteriormente, o RANKL é produzido pelos osteoblastos e por outras células, incluindo os linfócitos T. Ele estimula a osteoclastogênese por meio do RANK, o receptor do RANKL encontrado em osteoblastos e seus precursores. Ao interferir na função do RANKL, o denosumabe inibe a formação e a atividade dos osteoclastos. É pelo menos tão efetivo quanto os bifosfonatos potentes na inibição da reabsorção óssea; recentemente, foi aprovado para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa e de alguns cânceres (de próstata e de mama). Nesta última aplicação, o fármaco limita o desenvolvimento de metástases ósseas ou a perda de osso em decorrência do uso de fármacos que suprimem a função gonádica. O denosumabe é administrado por via subcutânea a cada 6 meses. O fármaco parece ser bem tolerado, porém ainda existem três preocupações. A primeira delas, refere-se ao número de células no sistema imune que também expressam o RANKL, sugerindo a possibilidade de um risco aumentado de infecção associado ao uso do denosumabe. Em segundo lugar, como a supressão da renovação óssea produzida pelo denosumabe assemelha-se àquela dos bifosfonatos potentes, pode haver um aumento no risco de osteonecrose da mandíbula e fraturas subtrocantéricas, embora essas complicações não tenham sido relatadas nos ensaios clínicos que levaram à sua aprovação pela FDA. Em terceiro lugar, o denosumabe pode resultar em hipocalcemia transitória, particularmente em pacientes com acentuada perda óssea (e fome óssea) ou comprometimento dos mecanismos reguladores do cálcio, incluindo doença renal crônica e deficiência de vitamina D.

CALCIMIMÉTICOS

O **cinacalcete** é o primeiro representante de uma nova classe de fármacos que ativam o receptor sensor de cálcio (CaSR) descrito

booksmedicos.org

anteriormente. O CaSR exibe ampla distribuição, porém ocorre em maior concentração nas glândulas paratireoides. Ao ativar o CaSR das glândulas paratireoides, o cinacalcete inibe a secreção de PTH. O cinacalcete foi aprovado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica e do carcinoma das paratireoides. Além disso, estão sendo desenvolvidos antagonistas do CaSR, que podem ser úteis em determinadas condições de hipoparatireoidismo ou como meio de estimular a secreção intermitente de PTH no tratamento da osteoporose.

PLICAMICINA (MITRAMICINA)

A plicamicina é um antibiótico citotóxico (ver Capítulo 54), que tem sido usada clinicamente em dois distúrbios do metabolismo do mineral ósseo: a doença de Paget e a hipercalcemia. As propriedades citotóxicas do fármaco parecem envolver a sua ligação ao DNA e interrupção da síntese de DNA dirigida pelo RNA. As razões de sua utilidade no tratamento da doença de Paget e da hipercalcemia ainda não estão esclarecidas, mas talvez se relacionem com a necessidade de síntese proteica para manutenção da reabsorção óssea. As doses necessárias para o tratamento da doença de Paget e da hipercalcemia são cerca de um décimo da quantidade necessária à produção de efeitos tóxicos. Com o desenvolvimento de outros fármacos menos tóxicos, o uso clínico da plicamicina raramente está indicado.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

A química e a farmacologia da família dos tiazídicos são discutidas no Capítulo 15. A principal aplicação das tiazidas no tratamento de distúrbios do mineral ósseo consiste em reduzir a excreção renal de cálcio. Os diuréticos tiazídicos podem aumentar a eficiência do PTH ao estimularem a reabsorção de cálcio pelos túbulos renais, ou atuar secundariamente sobre a reabsorção de cálcio por meio do aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal. No túbulo distal, os diuréticos tiazídicos bloqueiam a reabsorção de sódio na superfície luminal, aumentando a troca de cálcio e sódio na membrana basolateral, com consequente aumento da reabsorção de cálcio no sangue (ver Figura 15-4). As tiazidas demonstraram ter utilidade na redução da hipercalciúria e da incidência de formação de cálculos urinários em indivíduos com hipercalciúria idiopática. Parte de sua eficácia na redução da formação de cálculos pode decorrer de sua capacidade de diminuir a excreção urinária de oxalato e de aumentar os níveis urinários de magnésio e zinco, que inibem a formação de cálculos de oxalato de cálcio.

FLUORETO

O fluoreto tem a sua eficácia bem estabelecida na profilaxia das cáries dentárias e foi investigado para o tratamento da osteoporose. Ambas as aplicações terapêuticas tiveram a sua origem em observações epidemiológicas de que moradores de áreas com água naturalmente fluorada (1 a 2 ppm) apresentavam menos incidência de cáries dentárias e de fraturas por compressão vertebral do que os que habitavam áreas com água não fluorada. O fluoreto acumula-se nos ossos e nos dentes, onde pode estabilizar o cristal de hidroxiapatita. Esse mecanismo explica a eficiência do fluoreto no aumento da resistência dos dentes às cáries, porém não explica a capacidade de promover o crescimento do novo osso.

O fluoreto na água potável parece mais efetivo na prevenção da cárie dentária se consumido antes da erupção da dentição permanente. A concentração ideal na água potável é da ordem de 0,5 a 1 ppm. A aplicação tópica é mais efetiva se efetuada por ocasião da erupção dos dentes. Existe pouco benefício adicional quando o fluoreto é administrado após a formação completa da dentição permanente. O excesso de fluoreto na água potável resulta na pigmentação do esmalte e é proporcional à concentração acima de 1 ppm.

Devido à escassez de fármacos que estimulam o crescimento do osso em pacientes com osteoporose, o fluoreto foi examinado para esse distúrbio (ver "Osteoporose", adiante). Os resultados de estudos preliminares indicam que o fluoreto, quando usado de forma isolada, sem suplementação adequada de cálcio, produz osteomalacia. Estudos mais recentes, nos quais foi feita uma suplementação adequada de cálcio, demonstraram melhora do equilíbrio do cálcio, bem como aumento do mineral ósseo e do volume de osso trabecular. Apesar desses efeitos promissores do fluoreto sobre a massa óssea, os estudos clínicos realizados não conseguiram demonstrar qualquer redução confiável nas fraturas, e alguns até indicaram um aumento da incidência de fraturas. No momento, o fluoreto ainda não foi aprovado pela FDA para o tratamento e para a prevenção da osteoporose e provavelmente não o será.

Os efeitos adversos observados – nas doses mais altas empregadas para avaliação do efeito do fluoreto sobre o osso – consistem em náuseas, vômitos, perda de sangue gastrintestinal, artralgias e artrite em uma proporção significativa de pacientes. Em geral, esses efeitos respondem a uma redução da dose ou à administração do fluoreto com alimentos (ou a ambas as medidas).

RANELATO DE ESTRÔNCIO

O ranelato de estrôncio é composto de dois átomos de estrôncio ligados a um íon orgânico, o ácido ranélico. Embora ainda não tenha sido aprovado para uso nos Estados Unidos, esse fármaco é utilizado na Europa para o tratamento da osteoporose. O ranelato de estrôncio parece bloquear a diferenciação dos osteoclastos, ao passo que promove a sua apoptose, inibindo, assim, a reabsorção óssea. Ao mesmo tempo, o ranelato de estrôncio parece promover a formação óssea. Diferentemente dos bifosfonatos, do denosumabe ou da teriparatida, esse fármaco aumenta os marcadores de formação óssea, ao mesmo tempo em que inibe os da reabsorção óssea. Estudos clínicos de grande porte demonstraram a sua eficácia no aumento na densidade do mineral ósseo e redução de fraturas da coluna e do quadril. Até o momento, os efeitos tóxicos relatados assemelham-se aos do placebo.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Em geral, os indivíduos com distúrbios da homeostasia do mineral ósseo apresentam anormalidades nos níveis séricos ou urinários de cálcio (ou ambos), com frequência acompanhadas de níveis séricos anormais de fosfato. Essas concentrações anormais de minerais podem, por si, causar sintomas, exigindo tratamento imediato (p. ex., coma na hipercalcemia maligna, tetania na hipocalcemia). Com mais frequência, servem como indicadores de um distúrbio subjacente nos reguladores hormonais (p. ex., hiperparatireoidismo primário), na resposta dos tecidos-alvo (p. ex., doença renal crônica) ou uso incorreto de fármacos (p. ex. , intoxicação por vitamina D). Nessas situações, o tratamento do distúrbio subjacente é de suma importância.

Como o osso e os rins desempenham funções centrais na homeostasia de mineral ósseo, as condições que a alteram costumam afetar um ou ambos os tecidos secundariamente. Os efeitos sobre o osso podem resultar em osteoporose (perda normal

booksmedicos.org

de osso, sendo o osso remanescente histologicamente normal), osteomalacia (formação anormal do osso, devido à mineralização inadequada) ou osteíte fibrosa (reabsorção óssea excessiva com substituição fibrótica das cavidades de reabsorção e medula óssea). Os marcadores bioquímicos de comprometimento esquelético incluem alterações nos níveis séricos da isoenzima esquelética da fosfatase alcalina, osteocalcina, propeptídeos N e C terminais do colágeno tipo 1 (refletindo a atividade osteoblástica) e níveis séricos e urinários de fosfatase ácida resistente ao tartarato e produtos de degradação do colágeno (refletindo a atividade osteoclástica). Ocorre comprometimento renal quando o produto cálcio × fosfato no soro aumenta acima do ponto em que surge calcificação ectópica (nefrocalcinose) ou quando o produto cálcio × oxalato (ou fosfato) na urina excede a saturação, com consequente desenvolvimento de nefrolitíase. Os indicadores iniciais sutis desse comprometimento renal incluem poliúria, noctúria e hipostenúria. Em geral, as evidências radiológicas de nefrocalcinose e cálculos são observadas somente em um estágio posterior. A melhor maneira de se acompanhar o grau de insuficiência renal resultante consiste em monitorar o declínio da depuração de creatinina. Além disso, a doença renal crônica pode constituir uma importante causa de doença óssea, devido à alteração do processamento de cálcio e de fosfato, produção diminuída de $1,25(OH)_2D$ e hiperparatireoidismo secundário.

NÍVEIS SÉRICOS ANORMAIS DE CÁLCIO E DE FOSFATO

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia provoca depressão do sistema nervoso central, inclusive coma. É potencialmente letal, e as principais causas (além da terapia com tiazídicos) consistem em hiperparatireoidismo e câncer, com ou sem metástases ósseas. As causas menos comuns incluem hipervitaminose D, sarcoidose, síndrome do leite-álcali, insuficiência suprarrenal e imobilização. Com a possível exceção da hipervitaminose D, esses últimos distúrbios raramente exigem uma redução de emergência dos níveis séricos de cálcio. São utilizadas diversas abordagens para o tratamento da crise hipercalcêmica.

Diurese salina

Na hipercalcemia de gravidade suficiente para produzir sintomas, é necessário efetuar uma rápida redução dos níveis séricos de cálcio. As primeiras etapas consistem em reidratação com soro fisiológico e diurese com furosemida, embora a eficácia desse fármaco nessa situação não tenha sido comprovada, e o seu uso para esse propósito pareça estar sendo abandonado. Os pacientes que apresentam hipercalcemia grave exibem, em sua maioria, um componente significativo de azotemia pré-renal, devido à desidratação, que impede os rins de compensar a elevação dos níveis séricos de cálcio ao excretarem maiores quantidades de cálcio na urina. Por conseguinte, a infusão inicial de 500 a 1.000 mL/h de soro fisiológico, para reverter a desidratação e restaurar o fluxo urinário, pode, por si só, baixar significativamente o nível sérico de cálcio. A adição de diurético de alça, como a furosemida, após a reidratação, aumenta o fluxo urinário e também inibe a reabsorção de cálcio no ramo ascendente da alça de Henle (ver Capítulo 15). É importante observar a pressão venosa central, a fim de evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e edema pulmonar em indivíduos predispostos. Em muitos pacientes, a diurese salina é suficiente para reduzir os níveis séricos de cálcio até um valor em que se pode estabelecer um diagnóstico mais definitivo, além de instituir o tratamento do distúrbio subjacente. Se este não for o caso, ou se houver necessidade de tratamento clínico mais prolongado da hipercalcemia, há outros fármacos, descritos a seguir (discutidos por ordem de preferência).

Bifosfonatos

O **pamidronato**, na dose de 60 a 90 mg, em infusão durante 2 a 4 horas, e o **zolendronato**, 4 mg, em infusão durante pelo menos 15 minutos, foram aprovados para o tratamento da hipercalcemia de processos malignos e substituíram, em grande parte, o etidronato menos efetivo para essa indicação. Em geral, os efeitos dos bifosfonatos persistem por várias semanas; entretanto, pode-se repetir o tratamento depois de um intervalo de 7 dias, se houver necessidade, ou se a função renal não estiver comprometida. Alguns pacientes apresentam uma síndrome semelhante à *influenza* autolimitada após a infusão inicial; todavia, as infusões subsequentes em geral não estão associadas a esse efeito colateral. Doses repetidas desses fármacos têm sido associadas a deterioração renal e osteonecrose da mandíbula, porém esse efeito colateral é raro.

Calcitonina

A calcitocina tem se mostrado útil como tratamento auxiliar em alguns pacientes. Ela, em si, raramente normaliza os níveis séricos de cálcio, e, com frequência, há desenvolvimento de refratariedade. Todavia, a ausência de toxicidade possibilita a sua administração frequente em altas doses (200 unidades MRC ou mais). Observa-se um efeito sobre os níveis séricos de cálcio dentro de 4 a 6 horas, com duração de 6 a 10 horas. A calcitonina de salmão está disponível para administração parenteral e nasal.

Nitrato de gálio

O nitrato de gálio foi aprovado pela FDA para o tratamento da hipercalcemia dos processos malignos. Esse fármaco inibe a reabsorção óssea. Em uma dose diária de 200 mg/m^2 de área de superfície corporal, administrada na forma de infusão intravenosa contínua em soro glicosado a 5%, durante 5 dias, o nitrato de gálio demonstrou ser superior a calcitonina na redução dos níveis séricos de cálcio em pacientes com câncer. Em virtude de sua nefrotoxicidade potencial, os pacientes devem ser bem hidratados e apresentar um débito renal adequado antes do início da infusão.

Plicamicina (mitramicina)

Em virtude de sua toxicidade, a plicamicina (mitramicina) não constitui o fármaco de primeira escolha no tratamento da hipercalcemia. Entretanto, quando outras formas de terapia falham, a administração intravenosa de 25 a 50 mcg/kg de plicamicina em geral diminui de modo significativo os níveis séricos de cálcio dentro de 24 a 48 horas. Esse efeito pode persistir por vários dias. A dose pode ser repetida, quando necessário. O efeito tóxico mais perigoso consiste em ocorrência súbita de trombocitopenia, seguida de hemorragia. Além disso, podem ocorrer hepatotoxicidade e toxicidade renal. A hipocalcemia, as náuseas e os vômitos podem limitar a terapia. O uso desse fármaco deve ser acompanhado de cuidadosa monitoração da contagem das plaquetas, função hepática e renal, e níveis séricos de cálcio.

Fosfato

A administração intravenosa de fosfato constitui, provavelmente, a maneira mais rápida e mais segura de reduzir o nível sérico

booksmedicos.org

de cálcio. Entretanto, trata-se de um procedimento perigoso se não efetuado corretamente. O fosfato intravenoso só deve ser usado depois que outros métodos de tratamento (bifosfonatos, calcitonina e diurese salina) não conseguirem controlar a hipercalcemia sintomática. O fosfato deve ser administrado de forma lenta (50 mmol ou 1,5 g de fósforo elementar, durante 6 a 8 horas), sendo substituído pelo fosfato oral (1 a 2 g/dia de fósforo elementar, na forma de um dos sais indicados adiante) tão logo desapareçam os sintomas de hipercalcemia. Os riscos da terapia com fosfato intravenoso incluem hipocalcemia súbita, calcificação ectópica, insuficiência renal aguda e hipotensão. O fosfato por via oral também pode resultar em calcificação ectópica e insuficiência renal, se os níveis séricos de cálcio e de fosfato não forem monitorados com cuidado; todavia, o risco é menor, e o tempo de início, mais prolongado. O fosfato está disponível nas formas oral e intravenosa, como sais de sódio ou de potássio. As quantidades necessárias para se fornecer 1g de fósforo elementar são as seguintes:

Via intravenosa
In-Phos, 40 mL; ou Hyper-Phos-K, 15 mL

Via oral
Fleet Phospho-Soda, 6,2 mL; ou Neutra-Phos, 300 mL; ou K-Phos-Neutral, 4 comprimidos

Glicocorticoides

Os glicocorticoides não desempenham uma função bem definida no tratamento imediato da hipercalcemia. Entretanto, a hipercalcemia crônica da sarcoidose, da intoxicação por vitamina D e de certos cânceres pode responder dentro de vários dias à terapia com glicocorticoides. Em geral, prescreve-se prednisona por via oral, em doses de 30 a 60 mg ao dia, embora a administração de doses equivalentes de outros glicocorticoides seja efetiva. Entretanto, a justificativa para o uso de glicocorticoides difere nessas doenças. A hipercalcemia da sarcoidose é secundária à produção aumentada de $1,25(OH)_2D$, possivelmente pelo próprio tecido sarcoide. A terapia com glicocorticoides, com o objetivo de reduzir o tecido sarcoide, resulta em restabelecimento dos níveis séricos normais de cálcio e de $1,25(OH)_2D$. O tratamento da hipervitaminose D com glicocorticoides provavelmente não altera de modo significativo o metabolismo da vitamina D; todavia, acredita-se que reduza o transporte intestinal de cálcio mediado pela vitamina D e aumente a excreção renal de cálcio. Entretanto, não foi excluída uma ação dos glicocorticoides na redução da reabsorção óssea mediada pela vitamina D. O efeito dos glicocorticoides sobre a hipercalcemia do câncer é provavelmente duplo. As neoplasias malignas que respondem de modo mais satisfatório aos glicocorticoides (i.e., mieloma múltiplo e doenças linfoproliferativas relacionadas) são sensíveis à ação lítica dos glicocorticoides. Por conseguinte, parte do efeito pode estar relacionada com a diminuição da massa e da atividade do tumor. Além disso, foi constatado que os glicocorticoides inibem a secreção ou a eficiência das citocinas elaboradas pelo mieloma múltiplo e por cânceres relacionados que estimulam a reabsorção óssea osteoclástica. Outras causas de hipercalcemia – em particular o hiperparatireoidismo primário – não respondem à terapia com glicocorticoide.

HIPOCALCEMIA

As principais características da hipocalcemia são neuromusculares – tetania, parestesias, laringospasmo, câimbras musculares e convulsões. No adulto, as principais causas de hipocalcemia consistem em hipoparatireoidismo, deficiência de vitamina D, doença renal crônica e má absorção. A hipocalcemia também pode acompanhar a infusão de bifosfonatos potentes e de denosumabe para o tratamento da osteoporose, porém raramente tem qualquer importância clínica, a não ser que o paciente já apresente hipocalcemia por ocasião do início da infusão. A hipocalcemia neonatal constitui um distúrbio comum, que tende a regredir sem qualquer terapia. A função do PTH, da vitamina D e da calcitocina na síndrome neonatal está em fase de investigação. A administração de grandes infusões de sangue citratado pode produzir hipocalcemia, em consequência da formação de complexos de citrato-cálcio. O cálcio e a vitamina D (ou seus metabólitos) constituem a base do tratamento da hipocalcemia.

Cálcio

Existem várias preparações de cálcio para uso intravenoso, intramuscular e oral. O gliceptato de cálcio (0,45 mEq de cálcio/mL), o gliconato de cálcio (0,45 mEq/mL de cálcio/mL) e o cloreto de cálcio (0,68 a 1,36 mEq/mL de cálcio/mL) estão disponíveis para terapia intravenosa. Prefere-se o gliconato de cálcio por ser menos irritante para as veias. As preparações orais incluem carbonato de cálcio (40% de cálcio), lactato de cálcio (13% de cálcio), fosfato de cálcio (25% de cálcio) e citrato de cálcio (21% de cálcio). O carbonato de cálcio com frequência constitui o tratamento de escolha, em virtude de sua alta porcentagem de cálcio, fácil disponibilidade, baixo custo e propriedades antiácidas. Em pacientes com acloridria, o carbonato de cálcio deve ser administrado nas refeições, para aumentar sua absorção, ou substituído pelo citrato de cálcio, que é absorvido mais adequadamente. Há associações de vitamina D e cálcio, porém o tratamento deve ser individualizado, de acordo com cada paciente e cada doença em particular, exigindo uma flexibilidade que se perde com as associações de doses fixas.

O tratamento da hipocalcemia sintomática grave pode consistir em uma infusão lenta de 5 a 20 mL de gliconato de cálcio a 10%. A infusão rápida pode provocar arritmias cardíacas. A hipocalcemia menos grave é mais bem tratada com formas orais suficientes para fornecer cerca de 400 a 1.200 mg de cálcio elementar (1 a 3 g de carbonato de cálcio) por dia. A dose precisa de ajuste para se evitar o desenvolvimento de hipercalcemia e hipercalciúria.

Vitamina D

Nos casos em que há necessidade de ação rápida, a $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), em uma dose diária de 0,25 a 1 mcg/dia, é o metabólito da vitamina D de escolha, em virtude de sua capacidade de elevar os níveis séricos de cálcio dentro de 24 a 48 horas. O calcitriol também aumenta a concentração sérica de fosfato, embora essa ação não seja normalmente observada na fase inicial do tratamento. Os efeitos combinados do calcitriol e de todos os outros metabólitos e análogos da vitamina D sobre o cálcio e sobre o fosfato exigem uma cuidadosa monitoração dos níveis desses minerais de particular importância, a fim de se evitar a ocorrência de calcificação ectópica secundária a um produto anormalmente elevado de cálcio x fosfato sérico. Como a escolha do metabólito ou do análogo apropriado da vitamina D para tratamento em longo prazo da hipocalcemia depende da natureza da doença subjacente, o leitor poderá encontrar uma discussão mais pormenorizada do tratamento com vitamina D nas doenças específicas.

HIPERFOSFATEMIA

A hiperfosfatemia, que representa uma complicação comum da insuficiência renal, também é observada em todos os tipos

booksmedicos.org

de hipotireoidismo (idiopático, cirúrgico e pseudo-hipoparatireoidismo), na intoxicação por vitamina D e na rara síndrome de calcinose tumoral (em geral devido à deficiência do FGF23 bioativo). O tratamento de emergência da hiperfosfatemia raramente é necessário, mas pode ser efetuado por meio de diálise ou de infusões de glicose e insulina. Em geral, o controle da hiperfosfatemia envolve a restrição do fosfato dietético, bem como o uso de géis de ligação do fosfato, como o **sevelâmer** ou o **carbonato de lantânio** e suplementos de cálcio. Em virtude de seu potencial de induzir doença óssea associada ao alumínio, os antiácidos que contêm esse elemento devem ser usados de modo parcimonioso e apenas quando outras medidas não conseguem controlar a hiperfosfatemia. Em pacientes com doença renal crônica, o entusiasmo com o uso de grandes doses de cálcio para controlar a hiperfosfatemia diminuiu devido ao risco de calcificação ectópica.

HIPOFOSFATEMIA

A hipofosfatemia está associada a uma variedade de condições, inclusive hiperparatireoidismo primário, deficiência de vitamina D, hipercalciúria idiopática, condições associadas ao aumento do FGF23 bioativo (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e autossômico dominante e osteomalacia induzida por tumor), outras formas de perda renal de fosfato (p. ex., síndrome de Fanconi), uso excessivo de agentes de ligação do fosfato e nutrição parenteral com conteúdo inadequado de fosfato. A hipofosfatemia aguda pode resultar em diminuição dos níveis intracelulares de fosfatos orgânicos de alta energia (p. ex., ATP), interferir na transferência normal do oxigênio da hemoglobina para os tecidos ao diminuir os níveis eritrocitários de 2,3-difosfoglicerato e provocar rabdomiólise. Entretanto, raramente são observados efeitos clínicos agudos significativos da hipofosfatemia, e o tratamento de emergência geralmente não está indicado. Os efeitos em longo prazo incluem fraqueza muscular proximal e mineralização óssea anormal (osteomalacia). Por conseguinte, o desenvolvimento de hipofosfatemia deve ser evitado quando se usam formas de terapia passíveis de levar à hipofosfatemia (p. ex., agentes de ligação do fosfato, certos tipos de nutrição parenteral), e devem ser tratadas as condições que causam hipofosfatemia, como as várias formas de raquitismo hipofosfatêmico. As formas orais de fosfato já foram mencionadas.

DISTÚRBIOS ESPECÍFICOS ENVOLVENDO OS HORMÔNIOS DE REGULAÇÃO DO MINERAL ÓSSEO

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Essa doença comum, quando associada a sintomas e hipercalcemia significativa, é mais bem tratada com cirurgia. Tentou-se o uso de fosfato oral e bifosfonatos, porém essa forma de terapia não pode ser recomendada. Com frequência, os pacientes assintomáticos com doença leve não evoluem e podem não receber nenhum tratamento. O agente calcimimético cinacalcete, já abordado, foi aprovado para o hiperparatireoidismo secundário e está sendo objeto de estudos clínicos para o tratamento do hiperparatireoidismo primário. Se esses fármacos demonstrarem eficácia e custo satisfatório, o tratamento clínico dessa doença precisará ser reavaliado. O hiperparatireoidismo primário frequentemente está associado a baixos níveis de 25(OH)D, sugerindo que a deficiência leve de vitamina D pode contribuir para os níveis elevados de PTH. Nessas situações, a suplementação de vitamina D demonstrou ser segura quanto a elevações adicionais nos níveis séricos e urinários de cálcio; entretanto, o cálcio deve ser monitorado quando se administra vitamina D.

HIPOPARATIREOIDISMO

Na deficiência de PTH (hipoparatireoidismo idiopático ou cirúrgico) ou em caso de resposta anormal dos tecidos-alvo ao PTH (peudo-hipoparatireoidismo), os níveis séricos de cálcio caem, enquanto aumentam os de fosfato. Nesses pacientes, os níveis de $1,25(OH)_2D$ costumam estar baixos, refletindo, presumivelmente, a ausência de estímulo da produção de $1,25(OH)_2D$ pelo PTH. O esqueleto de pacientes com hipoparatireoidismo idiopático ou cirúrgico apresenta-se normal, exceto por uma taxa lenta de renovação. Alguns pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo parecem apresentar osteíte fibrosa, o que sugere que os níveis normais ou elevados de PTH encontrados nesses casos são capazes de atuar sobre o osso, mas não sobre os rins. A distinção entre pseudo-hipoparatireoidismo e hipoparatireoidismo idiopático é feita com base nos níveis normais ou elevados de PTH, porém resposta renal deficiente (i.e., excreção diminuída de AMPc ou de fosfato) em pacientes com pseudo-hipoparatireoidismo.

A principal meta terapêutica consiste em restaurar a normocalcemia e normofosfatemia. No passado, foram usados suplementos de vitamina D (D_2 ou D_3; 25.000 a 100.000 UI, três vezes por semana) e de cálcio dietético. Podem-se obter aumentos mais altos dos níveis séricos de cálcio com o calcitriol. Muitos pacientes tratados com vitamina D desenvolvem episódios de hipercalcemia e hipercalciúria. Essa complicação é mais rapidamente revertida com a interrupção da terapia com calcitriol do que com vitamina D. Esse aspecto é importante para o paciente no qual é comum a ocorrência de crises hipercalcêmicas. Foi desenvolvido o PTH de tamanho natural (produzido pela técnica de DNA recombinante) para o tratamento do hipoparatireoidismo e, em ensaios clínicos de fase 3, foi demonstrado que ele diminui a necessidade de grandes doses de cálcio e de calcitriol, com menor risco de hipercalciúria. Atualmente, está sendo avaliado pela FDA para essa condição.

DEFICIÊNCIA OU INSUFICIÊNCIA NUTRICIONAL DE VITAMINA D

O nível de vitamina D que se acredita ser necessário para uma boa saúde está sendo reexaminado com o reconhecimento de que essa vitamina atua sobre numerosos tipos de células, além daqueles responsáveis pelo metabolismo ósseo e mineral. É necessário um nível de 25(OH)D acima de 10 ng/mL para a prevenção do raquitismo ou da osteomalacia. Entretanto, dados epidemiológicos substanciais e alguns dados de estudos clínicos prospectivos indicam a necessidade de um nível mais alto, como 20 a 30 ng/mL, para otimizar a absorção intestinal de cálcio, o acréscimo e a manutenção da massa óssea, para reduzir quedas e fraturas, e para impedir o desenvolvimento de uma ampla variedade de doenças, inclusive diabetes melito, hiperparatireoidismo, doenças autoimunes e câncer. Recentemente, um grupo de especialistas do Institute of Medicine (IOM)

booksmedicos.org

recomendou um nível de 20 ng/mL (50 nM) como suficiente, embora um nível de até 50 ng/mL (125 nM) tenha sido considerado seguro. Para indivíduos entre 1 e 70 anos, 600 UI/dia de vitamina D foram considerados suficientes para alcançar essas metas, embora até 4.000 UI tenham sido consideradas seguras. Essas recomendações baseiam-se principalmente em dados de ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados (ECR), que avaliaram a ocorrência de quedas e fraturas; os dados que sustentam os efeitos não esqueléticos da vitamina D foram considerados muito preliminares para serem usados nas recomendações, devido à falta de ECR para essas outras ações. O nível mais baixo dessas recomendações foi considerado demasiado baixo, e a extremidade superior, muito restritiva por diversos especialistas em vitamina D. A Endocrine Society publicou um conjunto diferente de recomendações, sugerindo um valor de 30 ng/mL como um limite inferior mais apropriado. Todavia, é necessária a obtenção de melhores dados clínicos dos ECR, particularmente no que concerne às ações não esqueléticas. Essas diretrizes – pelo menos no que concerne aos níveis mais baixos recomendados de suplementação de vitamina D – provavelmente não irão corrigir a deficiência de vitamina D em indivíduos com obesidade, pele escura, capacidade limitada de exposição à luz solar e má absorção. A deficiência ou insuficiência de vitamina D podem ser tratadas com doses mais altas (D_2 ou D_3, 1.000 a 4.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana, durante várias semanas). Nenhum outro metabólito da vitamina D está indicado. Como a meia-vida dos metabólitos da vitamina D_3 no sangue é mais longa que a da vitamina D_2, há vantagens no uso de vitamina D_3 em lugar de suplementos de vitamina D_2, embora, quando administrada em um esquema diário ou semanal, essas diferenças possam ser discutíveis. A dieta também deve conter quantidades adequadas de cálcio, visto que diversos estudos indicam a existência de um sinergismo entre o cálcio e a vitamina D no que diz respeito a várias de suas ações.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

As principais sequelas da doença renal crônica que têm impacto na homeostasia do mineral ósseo consistem em produção deficiente de $1,25(OH)_2D$, retenção de fosfato com redução associada dos níveis de cálcio ionizado e desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário que resulta da resposta das glândulas paratireoides a uma redução do cálcio ionizado sérico e baixos níveis de FGF23. Os níveis de $1,25(OH)_2D$ também estão elevados nesse distúrbio, em parte devido ao aumento do fosfato, o que pode diminuir ainda mais a produção renal de $1,25(OH)_2D$. Embora ainda estejam em fase de pesquisa, os anticorpos dirigidos contra o FGF23 nos estágios iniciais da insuficiência renal resultam em normalização dos níveis de $1,25(OH)_2D$. Com o comprometimento da produção de $1,25(OH)_2D$, uma menor quantidade de cálcio é absorvida pelo intestino, e ocorre menos reabsorção óssea sob a influência de PTH. Em consequência, verifica-se habitualmente o desenvolvimento de hipocalcemia, favorecendo o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Os ossos exibem uma mistura de osteomalacia e osteíte fibrosa.

Em contraste com a hipocalcemia, com mais frequência associada à doença renal crônica, alguns pacientes podem desenvolver hipocalcemia em decorrência do tratamento excessivo com cálcio. Entretanto, a causa mais comum de hipocalcemia consiste no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário grave (algumas vezes designado como terciário). Nessas circunstâncias, os níveis sanguíneos de PTH estão muito elevados. Os níveis séricos de fosfatase alcalina também tendem a aumentar. Em consequência, o tratamento exige paratireoidectomia. Uma circunstância menos comum, que leva à hipercalcemia, consiste em uma forma de doença óssea, caracterizada por acentuada redução da atividade das células ósseas e perda da ação de tamponamento do cálcio do osso (doença óssea adinâmica). Na ausência de função renal, todo cálcio absorvido do intestino acumula-se no sangue. Esses pacientes mostram-se muito sensíveis à ação hipercalcêmica da $1,25(OH)_2D$. Em geral, esses indivíduos apresentam níveis séricos elevados de cálcio, porém níveis quase normais de fosfatase alcalina e PTH. Nesses pacientes, o osso pode apresentar um conteúdo de alumínio elevado, particularmente na frente de mineralização, o que bloqueia a mineralização normal do osso. Esses pacientes não respondem de modo favorável à paratireoidectomia. A desferroxamina, um agente usado na quelação do ferro (ver Capítulo 57), liga-se também ao alumínio e está sendo utilizada como forma de tratamento desse distúrbio. Entretanto, com a redução no uso de agentes que ligam o fosfato e contêm alumínio, a maioria dos casos de doença óssea adinâmica não está associada ao depósito de alumínio, porém atribuída a uma excessiva supressão da secreção de PTH.

Preparações de vitamina D

A escolha da preparação de vitamina D a ser utilizada no contexto da doença renal crônica depende do tipo e da extensão da doença óssea e do hiperparatireoidismo. Os indivíduos com deficiência ou insuficiência de vitamina D devem ter, em primeiro lugar, uma normalização dos níveis de 25(OH)D (20 a 30 ng/mL) com vitamina D. A $1,25(OH)_2D_3$ (**calcitriol**) corrige a hipocalcemia com rapidez e reverte, pelo menos em parte, o hiperparatireoidismo secundário e a osteíte fibrosa. Muitos pacientes com fraqueza muscular e dor óssea adquirem uma sensação de bem-estar.

Dois análogos do calcitriol — o **doxercalciferol** e o **paricalcitol** — foram aprovados nos Estados Unidos para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário da doença renal crônica. (No Japão, o maxacalcitol [22-oxa-calcitriol] e o falecalcitriol [$26,27\ F_6$-$1,25(OH)_2D_3$] foram aprovados para esse propósito.) Sua principal vantagem reside no fato de que ambos têm menos tendência do que o calcitriol a induzir hipercalcemia para qualquer redução do PTH (o que é menos verdadeiro para o falecalcitriol). Seu maior impacto é observado em pacientes nos quais o uso de calcitriol pode levar a níveis séricos de cálcio inaceitavelmente elevados.

Independentemente do fármaco empregado, é necessária uma cuidadosa atenção aos níveis séricos de cálcio e de fosfato. É conveniente ter um produto cálcio × fosfato (em mg/dL) inferior a 55, com o cálcio e o fosfato dentro da faixa normal. Devem-se efetuar ajustes do cálcio na dieta e no banho de diálise, bem como uma restrição de fosfato (dietética e com ingestão oral de agentes de ligação do fosfato), juntamente com metabólitos da vitamina D. A monitoração dos níveis séricos de PTH e de fosfatase alcalina é útil para determinar se a terapia está corrigindo o hiperparatireoidismo secundário ou impedindo o seu desenvolvimento. Em pacientes submetidos à diálise, um nível de PTH de aproximadamente duas vezes o limite superior da normalidade é considerado desejável para se evitar a doença óssea adinâmica. Apesar de não estarem geralmente disponíveis, as biópsias ósseas percutâneas para histomorfometria quantitativa podem ajudar na escolha da terapia apropriada e no acompanhamento de sua eficiência, sobretudo nos casos de suspeita de doença óssea adinâmica. Diferentemente das

booksmedicos.org

alterações rápidas observadas nos valores séricos, as mudanças na morfologia do osso levam meses a anos. A monitoração dos níveis séricos dos metabólitos da vitamina D mostra-se útil para se determinar a adesão do paciente ao tratamento, bem como a absorção e o metabolismo.

OSTEODISTROFIA INTESTINAL

Diversas doenças gastrintestinais e hepáticas resultam em comprometimento da homeostasia do cálcio e do fosfato, levando ao desenvolvimento de doença óssea. À medida que a cirurgia bariátrica está sendo realizada com mais frequência, esse problema tende a aumentar. Nesses pacientes, os ossos exibem uma combinação de osteoporose e osteomalacia. Não ocorre osteíte fibrosa, em contraste com a osteodistrofia renal. A característica comum importante nesse grupo de doenças parece ser a má absorção de cálcio e de vitamina D. Além disso, a doença hepática pode reduzir a produção de 25(OH)D a partir da vitamina D, embora a sua importância nos pacientes, à exceção dos que apresentam insuficiência hepática terminal, permaneça controversa. A má absorção de vitamina D provavelmente não se limita à vitamina exógena, visto que o fígado secreta, na bile, uma quantidade substancial de metabólitos da vitamina D e conjugados, que são reabsorvidos dentro da normalidade (presumivelmente) na porção distal do jejuno e no íleo. Qualquer interferência nesse processo pode causar depleção dos metabólitos endógenos da vitamina D, além de limitar a absorção da vitamina D dietética.

Nas formas leves de má absorção, a vitamina D em altas doses (25.000 a 50.000 UI, três vezes por semanas) deve ser suficiente para elevar os níveis séricos de 25(OH)D dentro da faixa normal. Muitos pacientes com doença grave não respondem à vitamina D. A experiência clínica com outros metabólitos é limitada, mas tanto o calcitriol como o calcifediol têm sido usados com sucesso em doses semelhantes àquelas recomendadas para o tratamento da osteodistrofia renal. Em tese, o calcifediol deve ser o fármaco de escolha nessas condições, visto que não há comprometimento do metabolismo renal da 25(OH)D a $1,25(OH)_2D$ e a $24,25(OH)_2D$. Todavia, o calcifediol não está mais disponível nos Estados Unidos. Tanto o calcitriol como a $24, 25(OH)_2D$ podem ser importantes na reversão da doença óssea. Uma forma alternativa de terapia consistiria em injeções intramusculares de vitamina D, porém no momento não se dispõe de nenhuma preparação intramuscular aprovada pela FDA nos Estados Unidos. A pele continua sendo uma boa fonte de produção de vitamina D, embora seja necessário um cuidado para evitar a exposição excessiva à UVB (i.e., evitar queimadura solar) para reduzir o risco de fotoenvelhecimento e câncer de pele.

Como no caso das outras doenças discutidas, o tratamento da osteodistrofia intestinal com vitamina D e seus metabólitos deve ser acompanhado de suplementação dietética apropriada de cálcio e monitoração dos níveis séricos de cálcio e de fosfato.

OSTEOPOROSE

A osteoporose é definida como uma perda anormal de osso, predispondo a fraturas. É mais comum em mulheres na pós-menopausa, mas também ocorre em homens. Nos Estados Unidos, o custo médico direto anual relacionado com fraturas em mulheres e homens idosos é estimado em pelo menos 20 bilhões de dólares por ano e está aumentando com o envelhecimento da população. A osteoporose costuma estar associada a uma perda da função gonadal, como na menopausa, mas também pode ocorrer como efeito colateral da administração em longo prazo de glicocorticoides e outros fármacos, inclusive os que inibem a produção de esteroides sexuais, como manifestação de doença endócrina, a tireotoxicose ou o hiperparatireoidismo; como característica da síndrome da má absorção; em consequência de abuso de álcool e do tabagismo; ou sem nenhuma causa óbvia (idiopática). A Figura 42-5 ilustra a capacidade de alguns agentes de reverter a perda óssea da osteoporose. A osteoporose da pós-menopausa pode ser acompanhada de níveis diminuídos de $1,25(OH)_2D$ e de redução do transporte intestinal de cálcio. Essa forma de osteoporose é causada pela redução da produção de estrogênio e pode ser tratada com este hormônio (associado a uma progestina em mulheres com útero para evitar o desenvolvimento de carcinoma endometrial). Entretanto, a preocupação de que o estrogênio aumente o risco de câncer de mama e não reduza o desenvolvimento de doença cardíaca e possa, na realidade, aumentá-lo, diminuiu o entusiasmo por essa forma de terapia, pelo menos em indivíduos idosos.

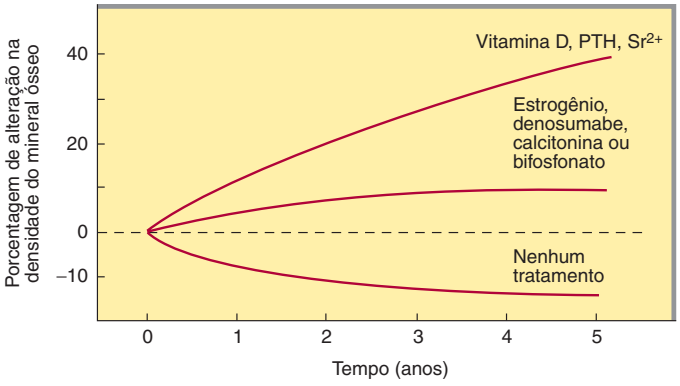


FIGURA 42-5 Alterações típicas na densidade do mineral ósseo com o decorrer do tempo após o início da menopausa, com e sem tratamento. Na condição não tratada, ocorre perda de osso durante o processo de envelhecimento em ambos os sexos. O estrôncio (Sr^{2+}), o PTH e a vitamina D promovem a formação de osso e podem aumentar a densidade do mineral ósseo em indivíduos que respondem a esses fármacos durante o período de tratamento, embora o PTH e a vitamina D em altas doses também ativem a reabsorção óssea. Em contrapartida, o estrogênio, a calcitonina, o denosumabe e os bifosfonatos bloqueiam a reabsorção óssea. Isso leva a um aumento transitório da densidade do mineral ósseo, visto que a formação óssea não é inicialmente diminuída. Todavia, com o passar do tempo, tanto a formação como a reabsorção óssea diminuem com esses agentes antirreabsortivos puros, e a densidade do mineral ósseo alcança um novo platô.

booksmedicos.org

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea. Aumentam a densidade do osso e reduzem o risco de fraturas no quadril, na coluna vertebral e em outros locais. O **alendronato**, o **risedronato**, o **ibandronato** e o **zoledronato** estão aprovados para uso no tratamento da osteoporose, em esquemas de doses diárias de alendronato (10 mg/dia), risedronato (5 mg/dia) ou ibandronato (2,5 mg/dia); ou de doses semanais de alendronato (70 mg/semana) ou risedronato (35 mg/semana); ou de doses mensais de ibandronato (150 mg/mês); ou trimestrais de ibandronato (injeções de 3 mg) ou anuais de zoledronato (infusões de 5 mg). Esses fármacos mostram-se efetivos em ambos os sexos, bem como no tratamento de várias causas de osteoporose.

Conforme assinalado, foram desenvolvidos SERM (moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, Capítulo 40) semelhantes ao estrogênio, que evitam o risco aumentado de câncer de mama e de útero associado ao estrogênio, ao passo que mantêm o benefício para o osso. O **raloxifeno** é um SERM aprovado para o tratamento da osteoporose. À semelhança do tamoxifeno, o raloxifeno reduz o risco de câncer de mama. O fármaco protege contra fraturas da coluna, mas não contra fraturas do quadril – ao contrário dos bifosfonatos, do denosumabe e da teriparatida, que protegem contra ambos os tipos de fraturas. O raloxifeno não impede a ocorrência de ondas de calor e está associado ao mesmo risco aumentado de tromboembolia venosa, em comparação com os estrogênios. Para contrabalancear o transporte intestinal reduzido do cálcio associado à osteoporose, utiliza-se com frequência a terapia com vitamina D, em associação com suplementos dietéticos de cálcio. Todavia, em vários estudos de grande porte, foi constatado que a suplementação de vitamina D (800 UI/dia) com cálcio melhora a densidade óssea, diminui as quedas e evita a ocorrência de fraturas. Foi também demonstrado que o calcitriol e seu análogo, a $1\alpha(OH)D_3$, aumentam a massa óssea e reduzem as fraturas. O uso desses agentes no tratamento da osteoporose ainda não está aprovado pela FDA, embora sejam utilizados com esse propósito em outros países.

A **teriparatida**, a forma recombinante do PTH 1-34, está aprovada para o tratamento da osteoporose. É administrada em uma dose de 20 mcg por via subcutânea, diariamente. A teriparatida estimula a formação de novo osso; entretanto, diferentemente do fluoreto, esse novo osso parece ter uma estrutura normal e está associado à redução substancial na incidência de fraturas. O fármaco foi aprovado por apenas 2 anos de uso. Estudos clínicos sobre o uso sequencial de teriparatida seguida de bifosfonato depois de 1 ou 2 anos estão em andamento e parecem promissores. A administração da teriparatida com um bifosfonato não demonstrou ter maior eficácia do que o bifosfonato isoladamente.

A calcitonina foi aprovada para uso no tratamento da osteoporose na pós-menopausa. Foi constatado que ela aumenta a massa óssea e reduz as fraturas, porém apenas na coluna. Não parece ser tão efetiva quanto os bifosfonatos ou a teriparatida.

O **denosumabe**, o inibidor do RANKL, foi recentemente aprovado para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa. É administrado por via subcutânea, a cada 6 meses em dose de 60 mg. À semelhança dos bifosfonatos, o denosumabe suprime a reabsorção óssea e, secundariamente, a formação óssea. O denosumabe diminui o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, com eficiência comparável à dos bifosfonatos potentes.

O **ranelato de estrôncio** não foi aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da osteoporose, porém está sendo usado na Europa, geralmente em uma dose de 2 g/dia.

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AO X E AUTOSSÔMICA DOMINANTE E DOENÇAS RELACIONADAS

Esses distúrbios manifestam-se geralmente na infância, na forma de raquitismo e hipofosfatemia, embora possam surgir pela primeira vez em adultos. Na hipofosfatemia tanto ligada ao X como autossômica dominante, ocorre acúmulo do FGF23 biologicamente ativo, levando à perda de fosfato na urina e à hipofosfatemia. Na hipofosfatemia autossômica dominante, mutações no gene do FGF23 substituem uma arginina necessária à proteólise, resultando em aumento da estabilidade do FGF23. A hipofosfatemia ligada ao X é causada por mutações de um gene que codifica a proteína PHEX, uma endopeptidase. Inicialmente, acreditava-se que o FGF23 fosse um substrato direto da PHEX, mas isso já não parece o caso. A osteomalacia induzida por tumor é uma síndrome fenotipicamente semelhante, porém adquirida em adultos, que resulta da expressão excessiva do FGF23 nas células tumorais. O conceito atual em todas essas doenças é o de que o FGF23 bloqueia a captação renal de fosfato, bem como a produção de $1,25(OH)_2D$, resultando em raquitismo nas crianças e em osteomalacia nos adultos. O fosfato é de grande importância para a mineralização normal do osso. Quando as reservas de fosfato estão deficientes, verifica-se o desenvolvimento de um quadro clínico e patológico que se assemelha ao raquitismo dependente de vitamina D. Todavia, as crianças acometidas não respondem às doses convencionais de vitamina D empregadas no tratamento do raquitismo nutricional. Um defeito na produção de $1,25(OH)_2D$ pelo rim contribui para o fenótipo, visto que os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ estão baixos em relação ao grau observado de hipofosfatemia. Essa combinação de baixos níveis séricos de fosfato e níveis séricos baixos ou normais baixos de $1,25(OH)_2D$ fornece a base racional para o tratamento dos pacientes com fosfato oral (1 a 3 g ao dia) e calcitriol (0,25 a 2 mcg ao dia). Os relatos sobre a terapia de associação são alentadores nessa doença debilitante nos demais aspectos, embora o tratamento prolongado com frequência leve ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário.

RAQUITISMO POR PSEUDODEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RAQUITISMO RESISTENTE À VITAMINA D HEREDITÁRIO

Essas doenças autossômicas recessivas nitidamente diferentes manifestam-se na forma de raquitismo infantil, que não responde a doses convencionais de vitamina D. O raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D é produzido por uma deficiência isolada na produção de $1,25(OH)_2D$ causada por mutações na 25(OH)-D-1α-hidroxilase (CYP27B1). Essa condição é tratada com calcitriol (0,25 a 0,5 mcg ao dia). O raquitismo resistente à vitamina D hereditário (RRVDH) é causado por mutações no gene do receptor de vitamina D. Os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$ estão muito elevados no RRVDH, porém inapropriadamente baixos para o nível de cálcio no raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D. O tratamento com grandes doses de calcitriol tem sido considerado efetivo para restaurar a normocalcemia em alguns pacientes com RRVDH, presumivelmente aqueles com receptor de vitamina D parcialmente funcional, embora muitos pacientes tenham uma resistência

booksmedicos.org

completa a todas as formas de vitamina D. Foi constatado que as infusões de cálcio e de fosfato corrigem o raquitismo em algumas crianças, de modo semelhante aos dados de estudos realizados em camundongos, nos quais foi efetuada uma deleção do gene *VDR*. Essas doenças são raras.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Os pacientes com síndrome nefrótica podem perder metabólitos da vitamina D na urina, presumivelmente por meio da perda da proteína de ligação da vitamina D. Esses pacientes podem apresentar níveis muito baixos de 25(OH)D. Alguns deles desenvolvem doença óssea. Ainda não está bem esclarecida a importância da terapia com vitamina D nesses pacientes, visto que ainda não foram conduzidos ensaios clínicos terapêuticos com vitamina D (ou com qualquer metabólito da vitamina D). Como o problema não está relacionado com o metabolismo da vitamina D, não se pode prever qualquer vantagem no uso de seus metabólitos, que são de maior custo, em lugar da própria vitamina.

HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Os indivíduos com hipercalciúria idiopática, caracterizada por hipercalciúria e nefrolitíase com níveis séricos normais de cálcio e de PTH, foram divididos em três grupos: (1) pacientes com hiperabsorção, isto é, absorção intestinal aumentada de cálcio, resultando em níveis séricos normais altos de cálcio, normais baixos de PTH e aumento secundário do cálcio urinário; (2) pacientes com perda renal de cálcio, que exibem redução primária da reabsorção renal de cálcio filtrado, resultando em níveis séricos normais baixos de cálcio e normais altos de PTH; (3) pacientes com perda renal de fosfato, que apresentam redução primária da reabsorção renal de fosfato, resultando em aumento da produção de $1,25(OH)_2D$, da absorção intestinal de cálcio e do nível sérico de cálcio ionizado, em níveis normais baixos de PTH e em aumento secundário do cálcio urinário. Existem algumas divergências no que concerne a essa classificação e, em muitos casos, os pacientes não são incluídos em uma das categorias. Muitos apresentam hipofosfatemia leve, e foi usado o fosfato oral com algum sucesso na redução da formação de cálcio. Entretanto, ainda não foi estabelecida nenhuma função bem definida para o fosfato no tratamento desse distúrbio.

Recomenda-se a terapia com hidroclorotiazida, em uma dose de até 50 mg, duas vezes ao dia, ou clortalidona, 50 a 100 mg ao dia. Os diuréticos de alça, como a furosemida e o ácido etacrínico, não devem ser usados, visto que aumentam a excreção urinária de cálcio. A principal toxicidade dos diuréticos tiazídicos, além de hipopotassemia, hipomagnesemia e hiperglicemia, consiste no desenvolvimento de hipercalcemia. Isso raramente representa mais do que uma observação bioquímica, a não ser que o paciente tenha alguma doença em que a renovação óssea esteja acelerada, como hiperparatireoidismo. Por conseguinte, deve-se proceder à triagem dos pacientes com esses distúrbios antes do início da terapia com tiazídicos e monitorar os níveis séricos e urinários de cálcio, uma vez iniciado o tratamento.

O alopurinol constitui uma alternativa aos tiazídicos. Alguns estudos indicam que a hiperuricosúria está associada à hipercalcemia idiopática, e que a existência de um pequeno nicho de cristais de urato pode levar à formação de cristais de oxalato de cálcio típica da hipercalcemia idiopática. O alopurinol, em uma dose diária de 100 a 300 mg, pode reduzir a formação de cálculos ao diminuir a excreção de ácido úrico.

OUTROS DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASIA DO MINERAL ÓSSEO

DOENÇA DE PAGET DO OSSO

A doença de Paget é um distúrbio ósseo localizado, que se caracteriza por reabsorção óssea osteoclástica descontrolada, com aumento secundário na formação de osso pouco organizado. A causa da doença de Paget permanece obscura, embora alguns estudos tenham sugerido a possível participação de um vírus relacionado ao sarampo. A doença é bastante comum, embora a sua manifestação óssea sintomática seja menos frequente. Estudos recentes indicam que essa infecção pode produzir um fator que aumenta a estimulação da reabsorção óssea pela $1,25(OH)_2D$. Os parâmetros bioquímicos de elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e de hidroxiprolina urinária são úteis para o estabelecimento do diagnóstico. Juntamente com os achados radiológicos e de cintilografia óssea típicos, essas determinações bioquímicas constituem indicadores apropriados para a continuação da terapia.

O tratamento tem como meta reduzir a dor óssea e estabilizar ou evitar outros problemas, como deformidade progressiva, perda da audição, insuficiência cardíaca de alto débito e hipercalcemia por imobilização. A calcitonina e os bifosfonatos constituem os agentes de primeira linha para essa doença. Os fracassos terapêuticos podem responder à plicamicina. A calcitonina é administrada por via subcutânea ou intramuscular, em doses de 50 a 100 unidades MRC (Medical Research Council), diariamente ou em dias alternados. A inalação nasal de 200 a 400 unidades por dia também é eficaz. Foi recomendado o uso de doses mais altas ou mais frequentes quando o esquema inicial não é eficaz. O alívio da dor óssea e a redução dos níveis séricos de fosfatase alcalina e da excreção urinária de hidroxiprolina exigem várias semanas a meses. Com frequência, os pacientes que respondem inicialmente perdem a resposta à calcitocina. Essa refratariedade não está relacionada com o desenvolvimento de anticorpos.

O etidronato de sódio, o alendronato, o risedronato e o tiludronato são os bifosfonatos atualmente aprovados nos Estados Unidos para uso clínico na doença de Paget do osso. Outros bifosfonatos, inclusive pamidronato, são empregados em outros países. As doses recomendadas de bifosfonatos são as seguintes: etidronato, 5 mg/kg/dia; alendronato, 40 mg/dia; risedronato, 30 mg/dia; tiludronato, 400 mg/dia. Espera-se uma remissão em longo prazo (meses a anos) em pacientes que respondem a um bifosfonato. O tratamento não deve ultrapassar 6 meses por ciclo, mas pode ser repetido depois de 6 meses, se houver necessidade. A principal toxicidade do etidronato consiste no desenvolvimento de osteomalacia e em incidência aumentada de fraturas quando se aumenta significativamente a dose acima de 5 mg/kg/dia. Os bifosfonatos mais recentes, como o risedronato e o alendronato, não compartilham esse efeito adverso. Alguns pacientes tratados com etidronato desenvolvem dor óssea de natureza semelhante à dor da osteomalacia. Essa complicação desaparece após a interrupção do fármaco. O principal efeito adverso do alendronato e dos bifosfonatos mais recentes consiste em irritação gástrica quando esses fármacos são administrados em altas doses. Esse efeito adverso é reversível com a suspensão do fármaco.

booksmedicos.org

O uso de um fármaco citotóxico potencialmente letal, como a plicamicina, em um distúrbio geralmente benigno, como a doença de Paget, só é recomendado quando outros agentes menos tóxicos (calcitonina, alendronato) não têm êxito e quando os sintomas são debilitantes. Os dados clínicos disponíveis sobre o uso em longo prazo da plicamicina são insuficientes para se estabelecer a utilidade do fármaco na terapia prolongada. Entretanto, foram usados pequenos ciclos com dose de 15 a 25 mcg/kg/dia por via intravenosa, durante 5 a 10 dias, seguidos de 15 mcg/kg por via intravenosa, a cada semana, para controlar a doença.

OXALÚRIA ENTÉRICA

Os pacientes com síndromes do intestino curto associadas à má absorção de gordura podem apresentar cálculos renais compostos de cálcio e oxalato. Esses pacientes apresentam níveis urinários normais ou baixos de cálcio, porém níveis elevados de oxalato. Acredita-se que existam duas razões para o desenvolvimento de oxalúria: em primeiro lugar, no lúmen intestinal, o cálcio (que está ligado à gordura) não consegue ligar-se ao oxalato e por isso não impede a sua absorção; em segundo lugar, a flora entérica, ao atuar sobre o suprimento aumentado de nutrientes que chegam ao cólon, produz maiores quantidades de oxalato. Embora se evite tratar um paciente portador de cálculos de oxalato de cálcio com suplementação de cálcio, esta é precisamente a conduta seguida em pacientes com oxalúria entérica. O cálcio intestinal aumentado liga-se ao excesso de oxalato, impedindo a sua absorção. Podem ser administrados 1 a 2 g de carbonato de cálcio ao dia, em doses fracionadas, com monitoração cuidadosa dos níveis urinários de cálcio e de oxalato, a fim de garantir uma redução do oxalato urinário sem aumento perigoso do cálcio urinário.

RESUMO Principais fármacos usados em doenças da homeostasia do mineral ósseo

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Toxicidades
VITAMINA D, METABÓLITOS ANÁLOGOS				
• Colecalciferol (D_3) • Ergocalciferol (D_2) • Calcitriol • Doxercalciferol • Paricalcitol • Calcipotrieno	Regulam a transcrição gênica por meio do receptor de vitamina D	Estimulam a absorção intestinal de cálcio, a reabsorção óssea, a reabsorção renal de cálcio e fosfato • diminuem o paratormônio (PTH) • promovem a imunidade inata • inibem a imunidade adaptativa	Osteoporose, osteomalacia, insuficiência renal, má absorção, psoríase	Hipercalcemia, hipercalciúria • as preparações de vitamina D têm meia-vida muito mais longa do que os metabólitos e análogos
BIFOSFONATOS				
• Alendronato • Risedronato • Ibandronato • Pamidronato • Zoledronato	Suprimem a atividade dos osteoclastos, em parte por meio da inibição da síntese de farnesil pirofosfato	Inibem a reabsorção óssea e, de forma secundária, a formação óssea	Osteoporose, metástases ósseas, hipercalcemia	Osso adinâmico, possível insuficiência renal, osteonecrose rara da mandíbula, fraturas subtrocantéricas raras (fêmur)
HORMÔNIOS				
• Teriparatida • Calcitonina	Atuam por meio de seus receptores acoplados à proteína G	A teriparatida estimula a renovação óssea • a calcitonina suprime a reabsorção óssea	Ambas são usadas na osteoporose • a calcitonina é usada na hipercalcemia	A teriparatida pode causar hipercalcemia e hipercalciúria
MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO (SERM)				
• Raloxifeno	Interage seletivamente com os receptores de estrogênio	Inibe a reabsorção óssea sem estimular hiperplasia endometrial ou da mama	Osteoporose	O raloxifeno não impede as ondas de calor • aumento do risco de tromboembolia venosa
INIBIDOR DO LIGANTE RANK (RANKL)				
• Denosumabe	Anticorpo monoclonal • liga-se ao RANKL e impede que ele estimule a diferenciação e função dos osteoclastos	Bloqueia a reabsorção óssea	Osteoporose	Possível aumento do risco de infecções
AGONISTA DOS RECEPTORES DE CÁLCIO				
• Cinacalcete	Ativa o receptor sensor de cálcio	Inibe a secreção de PTH	Hiperparatireoidismo	Náuseas
MINERAIS				
• Cálcio, fosfato • Estrôncio	Realizam múltiplas ações fisiológicas por meio da regulação de múltiplas vias enzimáticas	O estrôncio suprime a reabsorção óssea e aumenta a formação óssea • o cálcio e o fosfato são necessários para a mineralização do osso	Osteporose • osteomalacia • deficiência de cálcio ou de fosfato	Calcificação ectópica

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
VITAMINA D, METABÓLITOS E ANÁLOGOS
Calcitriol
Oral
Parenteral
Colecalciferol (D_3) (vitamina D_3)
Doxercalciferol
Ergocalciferol (D_2) (vitamina D_2, calciferol)
Paricalcitol
CÁLCIO
Acetato de cálcio (25% de cálcio)
Carbonato de cálcio (40% de cálcio)
Citrato de cálcio (21% de cálcio)
Cloreto de cálcio (27% de cálcio)
Fosfato tricálcico (39% de cálcio)
Glibionato de cálcio (6,5% de cálcio)
Gliceptato de cálcio (8% de cálcio)
Gliconato de cálcio (9% de cálcio)
Lactato de cálcio (13% de cálcio)

NOME GENÉRICO
FOSFATOS E AGENTES DE LIGAÇÃO DO FOSFATO
Carbonato de lantânio
Carbonato ou cloridrato de sevelâmer
Fosfato
Oral: solução
BIFOSFONATOS
Ácido zoledrônico
Alendronato de sódio
Etidronato dissódico
Ibandronato de sódio
Pamidronato dissódico
Risedronato de sódio
Tiludronato dissódico
OUTROS FÁRMACOS
Calcitonina de salmão
Cinacalcete
Denosumabe
Fluoreto de sódio
Nitrato de gálio
Plicamicina (mitramicina)
Teriparatida (segmento 1-34 ativo do PTH)

REFERÊNCIAS

Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA: The societal burden of osteoporosis. Curr Rheumatol Rep 2010;12:186.

Bhattacharyya N et al: Fibroblast growth factor 23: State of the field and future directions. Trends Endocrinol Metab 2012;23:610.

Bikle DD: Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metabol 2009; 94:26.

Clines GA: Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:339.

Cooper C et al: Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Curr Med Res Opin 2012;28:475.

Cummings SR et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756.

Favus MJ: Bisphosphonates for osteoporosis. N Engl J Med 2010;363:2027.

Fukagawa M et al: Vitamin D supplementation in renal disease: Is calcitriol all that is needed? Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:120.

Green J, Lipton A: Anticancer properties of zoledronic acid. Cancer Invest 2010;28:944.

Hagino H: Eldecalcitol: Newly developed active vitamin D3 analog for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother 2013;14:817.

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266.

Holick MF et al: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Sociey Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911.

Mosekilde L et al: The pathogenesis, treatment, and prevention of osteoporosis in men. Drugs 2013;73:15.

Neer RM et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434.

Nemeth EF, Shoback D: Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:373.

Pettifor JM: Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:537.

Qazi RA, Martin KJ: Vitamin D in kidney disease: Pathophysiology and the utility of treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39:355.

Rizzoli R et al: Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin 2013;29:305.

Ross AC et al: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53.

Zwolak P, Dudek AZ: Antineoplastic activity of zoledronic acid and denosumab. Anticancer Res 2013;33:2981.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Existem várias razões para a osteoporose do paciente, incluindo história de tabagismo, possível alcoolismo e doença inflamatória crônica tratada com glicocorticoides. Os níveis elevados de citocinas em consequência da inflamação crônica ativam os osteoclastos. Os glicocorticoides aumentam as perdas urinárias de cálcio, suprimem a formação óssea e inibem a absorção intestinal de cálcio, além de diminuírem a produção de gonadotrofinas, levando ao desenvolvimento de hipogonadismo. O tratamento deve incluir a determinação dos níveis séricos de testosterona, cálcio e 25(OH)D e dos níveis de cálcio e creatinina na urina de 24 horas (para verificar a integralidade da amostra), com tratamento apropriado para essas causas secundárias, juntamente da instituição da terapia com bifosfonatos ou denosumabe como tratamento primário.

booksmedicos.org

SEÇÃO VIII

Fármacos quimioterápicos

INTRODUÇÃO AOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os agentes antimicrobianos fornecem alguns dos exemplos mais notáveis dos avanços da medicina moderna. Muitas doenças infecciosas outrora consideradas incuráveis e letais são, hoje, passíveis de tratamento com algumas doses de antibióticos. A atividade notavelmente poderosa e específica dos fármacos antimicrobianos decorre de sua seletividade para alvos que são exclusivos dos microrganismos procariotas e dos fungos, ou que são muito mais importantes nesses microrganismos do que nos seres humanos. Entre esses alvos destacam-se as enzimas envolvidas na síntese da parede celular de bactérias e fungos (Capítulos 43 e 48), os ribossomos bacterianos (Capítulos 44 e 45), as enzimas necessárias para a síntese de nucleotídeos e a replicação do DNA (Capítulo 46), além da maquinaria da replicação dos vírus (Capítulo 49). O grupo especial de fármacos utilizados nas infecções micobacterianas é discutido no Capítulo 47. Os antissépticos citotóxicos e desinfetantes são discutidos no Capítulo 50. O Capítulo 51 trata dos usos clínicos de muitos agentes antimicrobianos.

O principal problema que ameaça o sucesso continuado dos fármacos antimicrobianos é o desenvolvimento de organismos resistentes. As bactérias "inventaram" os antibióticos há bilhões de anos, e a resistência resulta principalmente da adaptação das bactérias à exposição a antibióticos durante milênios. Os mecanismos de resistência aos antibióticos já existiam antes do uso clínico desses fármacos, até mesmo aos fármacos sintéticos que foram desenvolvidos no século XX. Como esses mecanismos de resistência já estão presentes na natureza, uma consequência inevitável do uso de antimicrobianos consiste na seleção de microrganismos resistentes, constituindo um dos exemplos mais evidentes da evolução em ação. Nesses últimos 70 anos, o uso dos antibióticos em pacientes e animais propiciou um acentuado aumento na prevalência de patógenos resistentes a fármacos. Nesses últimos anos, microrganismos Gram-negativos altamente resistentes com novos mecanismos de resistência são cada vez mais relatados. Algumas dessas cepas espalharam-se por grandes áreas geográficas, como resultado da busca de assistência médica em diferentes países.

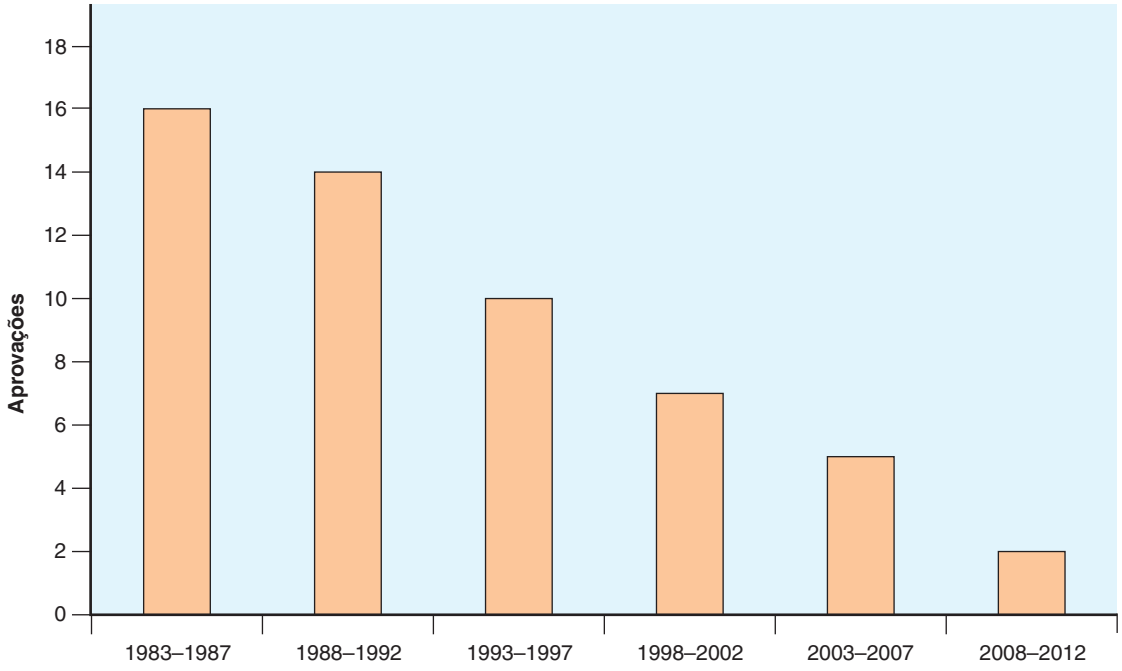
Muita atenção foi concentrada para eliminar o uso incorreto dos antibióticos, a fim de diminuir a onda de resistência. Os antibióticos são usados incorretamente de diversas maneiras, incluindo a sua administração a pacientes que provavelmente não têm infecções bacterianas, uso por períodos desnecessariamente prolongados e uso de múltiplos agentes ou agentes de amplo espectro quando não são necessários. Grandes quantidades de antibióticos têm sido usadas na agricultura para estimular o crescimento e evitar infecções na criação de animais, contribuindo para a pressão da seleção que leva ao desenvolvimento de microrganismos resistentes. Em dezembro de 2013, a FDA anunciou um programa para suprimir o uso não terapêutico dos antibióticos na pecuária. Entretanto, mesmo se esse programa tiver sucesso, serão necessários anos para que os benefícios se tornem evidentes.

A resistência aos antibióticos tem muitas consequências negativas. A prevalência de microrganismos resistentes estimula o uso de antibióticos de espectro mais amplo, menos eficazes ou mais tóxicos. Não é surpreendente que as infecções causadas por patógenos resistentes a antibióticos estejam associadas a maiores custos, morbidade e mortalidade. Nos Estados Unidos, a cada ano, pelo menos 2 milhões de pessoas adquirem infecções graves por bactérias resistentes. Pelo menos 23 mil pessoas morrem anualmente em consequência direta dessas infecções resistentes a antibióticos. O custo econômico total da resistência aos antibióticos para a economia norte-americana tem sido difícil de calcular. As estimativas variam, porém alcançam 20 bilhões de dólares, além dos custos diretos relacionados com os cuidados de saúde.

Lamentavelmente, à medida que aumentaram as necessidades nesses últimos anos, o desenvolvimento de novos antibióticos diminuiu. Várias das maiores companhias farmacêuticas abandonaram as pesquisas e o desenvolvimento desses fármacos, devido a uma redução do sucesso e dos lucros; a consequente redução na introdução de novos fármacos é mostrada na figura na página seguinte, que mostra novos agentes antibacterianos sistêmicos aprovados pela FDA num período de 5 anos

booksmedicos.org

até 2012. Foram identificados os alvos moleculares mais vulneráveis dos fármacos antimicrobianos, os quais foram, em muitos casos, cristalizados e caracterizados. Enquanto se aguarda a identificação de novos alvos e novos compostos, é bem provável que, no decorrer da próxima década, teremos de recorrer às famílias de fármacos atualmente disponíveis. Diante do contínuo desenvolvimento de resistência, serão necessários consideráveis esforços para manter a eficiência desses grupos de fármacos.



Declínio no número de novos fármacos antibacterianos sistêmicos aprovados pela FDA no decorrer de um período de 30 anos. (Reproduzida, com autorização, de Boucher HW et al: 10 × `20 progress – development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013;56:1685. By permission of Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. Modificada, com autorização, de Spellberg B et al: Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. Clin Infect Dis 2004;38:1279. Com a permissão de Oxford University Press.)

booksmedicos.org

CAPÍTULO

43

Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos é transportado de ambulância até o serviço de emergência do hospital local. A esposa relata que o marido estava com boa saúde até três dias atrás, quando apresentou febre e tosse produtiva. Nas últimas 24 horas, ele se queixou de cefaleia e foi constatado um estado de confusão crescente. A esposa declara que, na história clínica do marido, o único dado significativo é a hipertensão, para a qual ele toma hidroclorotiazida e lisinopril; além disso, ele é alérgico à amoxicilina. Segundo o relato da esposa, o paciente apresentou exantema há muitos anos, quando foi prescrito o uso de amoxicilina para tratamento de bronquite. No serviço de emergência, o paciente está febril (38,7°C), hipotenso (90/54 mmHg), taquipneico (36/min) e taquicárdico (110/min). Ele não apresenta qualquer sinal de meningismo, porém está orientado apenas para pessoas. Uma radiografia de tórax revela consolidação na parte inferior do pulmão esquerdo, compatível com pneumonia. O plano é iniciar antibióticos empíricos e efetuar uma punção lombar para excluir a possibilidade de meningite bacteriana. Qual o esquema antibiótico a ser prescrito para o tratamento tanto da pneumonia como da meningite? A história de exantema causada pela amoxicilina afeta a escolha dos antibióticos? Por que?

■ COMPOSTOS β-LACTÂMICOS

PENICILINAS

As penicilinas compartilham certas características químicas, mecanismo de ação, farmacologia e características imunológicas com as cefalosporinas, os monobactâmicos, os carbapenêmicos e os inibidores da β-lactamase. Todos são compostos β–lactâmicos, assim designados em virtude de seu anel lactâmico de quatro membros.

Química

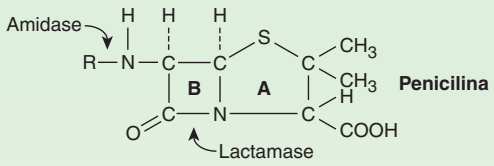
Todas as penicilinas apresentam a estrutura básica ilustrada na Figura 43-1. Um anel tiazolidínico (A) está fixado a um anel β-lactâmico (B), que transporta um grupo amino secundário (RNH–). Substituintes (R; com exemplos na Figura 43-2) podem ser fixados ao grupo amino. A integridade estrutural do núcleo do ácido 6-aminopenicilânico (anéis A e B) é essencial para a atividade biológica desses compostos. A hidrólise do anel β-lactâmico por β-lactamase bacteriana produz o ácido penicíloico, que não tem atividade antibacteriana.

A. Classificação

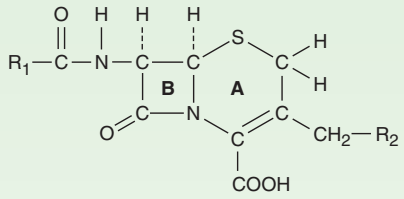
Os substituintes do ácido 6-aminopenicilânico determinam as propriedades farmacológicas e antibacterianas essenciais das moléculas resultantes. As penicilinas podem ser divididas em três grupos (ver adiante). Dentro de cada um desses grupos, estão incluídos compostos relativamente estáveis em relação ao ácido gástrico e apropriados para administração oral, por exemplo, a penicilina V, a dicloxacilina e a amoxicilina. A Figura 43-2 mostra as cadeias laterais de alguns representantes de cada grupo, com algumas características diferenciais.

*Os autores agradecem ao Dr. Henry F. Chambers, autor deste capítulo em edições anteriores, por suas contribuições.

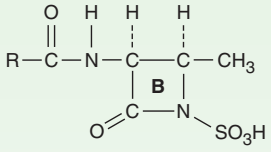
booksmedicos.org



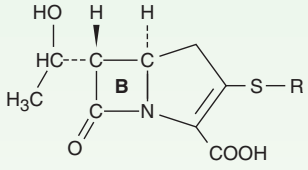
Ácido 6-aminopenicilânico substituído

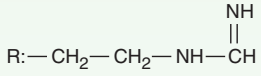


Ácido 7-aminocefalosporânico substituído



Ácido 3-amino-4-metilmonobactâmico substituído (aztreonam)



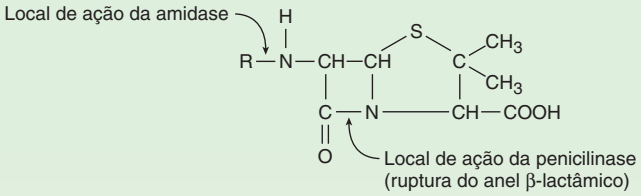


Ácido 3-hidroxietilcarbapenêmico substituído (imipeném)

FIGURA 43-1 Estruturas centrais de quatro famílias de antibióticos β-lactâmicos. O anel indicado com B em cada estrutura é o anel β-lactâmico. As penicilinas são sensíveis ao metabolismo bacteriano e à inativação por amidases e lactamases nos pontos assinalados. Os carbapênicos exibem uma configuração estereoquímica diferente no anel lactâmico, que confere resistência às β-lactamases mais comuns. Os substituintes para as famílias das penicilinas e das cefalosporinas são mostrados nas Figuras 43-2 e 43-6, respectivamente.

1. Penicilinas (p. ex., penicilina G) – Exibem maior atividade contra microrganismos Gram-positivos, cocos Gram-negativos e anaeróbios não produtores de β-lactamase. Entretanto, apresentam pouca atividade contra bastonetes Gram-negativos e são sensíveis à hidrólise pelas β-lactamases.

2. Penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., nafcilina) – Essas penicilinas mostram-se resistentes às β-lactamases estafilocócicas. Exibem atividade contra estafilococos e estreptococos, porém são inativas contra enterococos, bactérias anaeróbias e cocos e bastonetes Gram-negativos.



Ácido 6-aminopenicilânico

Cada uma das seguintes estruturas pode ser substituída em R para produzir uma nova penicilina

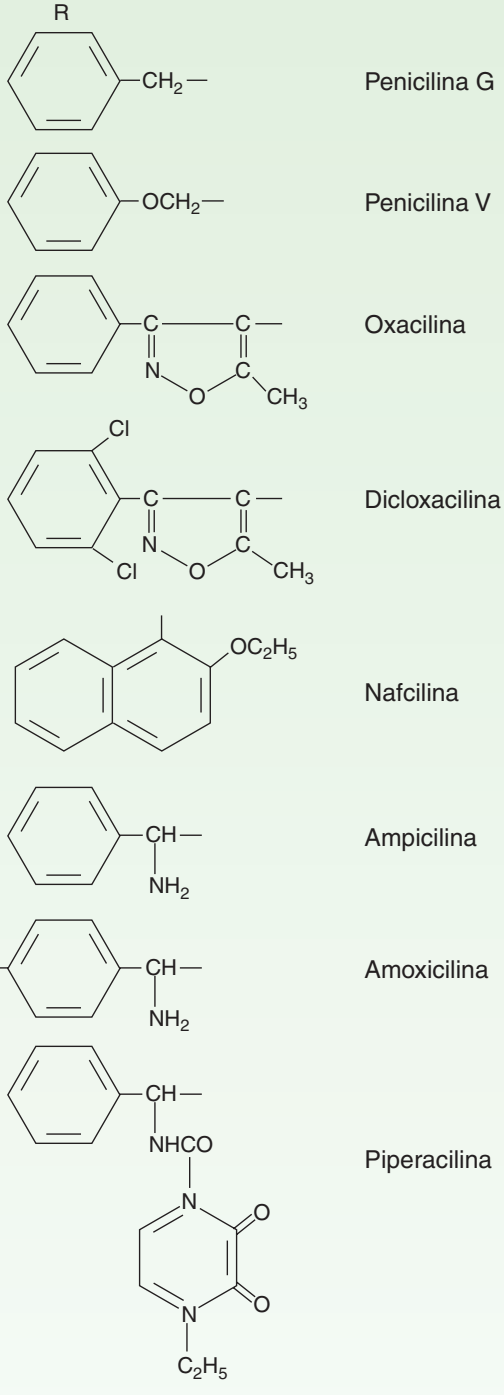


FIGURA 43-2 Cadeias laterais de algumas penicilinas (grupos R).

booksmedicos.org

3. Penicilinas de espectro ampliado (aminopenicilinas e penicilinas antipseudomonas) – Esses fármacos conservam o espectro antibacteriano da penicilina e apresentam maior atividade contra microrganismos Gram-negativos. Entretanto, à semelhança da penicilina, mostram-se relativamente sensíveis à hidrólise pelas β-lactamases.

B. Unidades e formulações da penicilina

A atividade da penicilina G foi inicialmente definida em unidades. A penicilina G sódica cristalina contém cerca de 1.600 unidades por mg (1 unidade = 0,6 mcg; 1 milhão de unidades de penicilina = 0,6 g). As penicilinas semissintéticas são prescritas por peso em vez de unidades. A **concentração inibitória mínima (CIM)** de qualquer penicilina (ou outro antimicrobiano) é expressa em mcg/mL. As penicilinas são formuladas, em sua maioria, como sal sódico ou potássico do ácido livre. A penicilina G potássica contém cerca de 1,7 mEq em K^+ por milhão de unidades de penicilina (2,8 mEq/g). A nafcilina contém Na^+, 2,8 mEq/g. Os sais de procaína e os de benzatina da penicilina G proporcionam formas de depósito para injeção intramuscular. Em sua forma cristalina seca, os sais de penicilina permanecem estáveis durante anos a 4ºC. As soluções perdem rapidamente a sua atividade (p. ex., 24 horas a 20ºC) e precisam ser preparadas pouco antes de sua administração.

Mecanismo de ação

As penicilinas, à semelhança de todos os antibióticos β-lactâmicos, inibem o crescimento das bactérias ao interferir na **reação de transpeptidação** da síntese da parede celular bacteriana. A parede celular é uma camada externa rígida que circunda totalmente a membrana citoplasmática (Figura 43-3), mantém o formato e a integridade da célula e impede a sua lise em consequência de pressão osmótica elevada. A parede celular é constituída de um polímero complexo de polissacarídeos e polipeptídeos de ligação cruzada, o peptidoglicano (também conhecido como mureina ou mucopeptídeo). O polissacarídeo contém aminoaçúcares alternados, *N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico (Figura 43-4). Existe um peptídeo de 5 aminoácidos ligado ao açúcar do ácido *N*-acetilmurâmico. Esse peptídeo termina em D-alanil-D-alanina. A proteína de ligação da penicilina (PBP, uma enzima) remove a alanina terminal no processo de formação de uma ligação cruzada com um peptídeo adjacente. As ligações cruzadas conferem à parede celular a sua rigidez estrutural. Os antibióticos β-lactâmicos, análogos estruturais do substrato D-Ala-D-Ala natural, ligam-se de modo covalente ao local das PBP. Essa ligação inibe a reação de transpeptidação (Figura 43-5) e interrompe a síntese de peptidoglicano, levando à morte da célula. O mecanismo exato responsável pela morte celular ainda não está totalmente elucidado, porém o processo

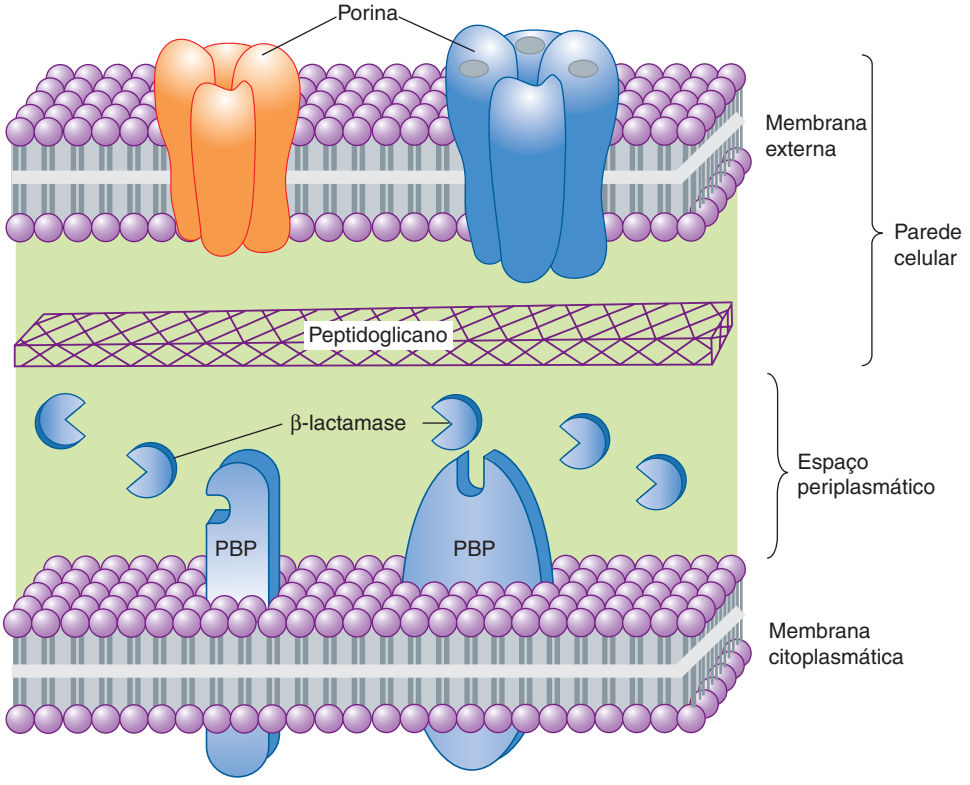


FIGURA 43-3 Diagrama simplificado do envoltório celular de uma bactéria Gram-negativa. Existe uma membrana externa, que consiste em uma bicamada lipídica nos microrganismos Gram-negativos, mas não nos Gram-positivos. Essa membrana é atravessada por porinas, isto é, proteínas que formam canais estabelecendo um acesso hidrofílico para a membrana citoplasmática. A camada de peptidoglicano, peculiar às bactérias, é muito mais espessa nos microrganismos Gram-positivos do que nos Gram-negativos. Em seu conjunto, a membrana externa e a camada de peptidoglicano constituem a parede celular. As proteínas de ligação da penicilina (PBP) são do tipo transmembrana e estabelecem ligações cruzadas com o peptidoglicano. As β-lactamases, quando presentes, localizam-se no espaço periplasmático ou sobre a superfície externa da membrana citoplasmática, onde podem destruir os antibióticos β-lactâmicos que penetram na membrana externa.

booksmedicos.org

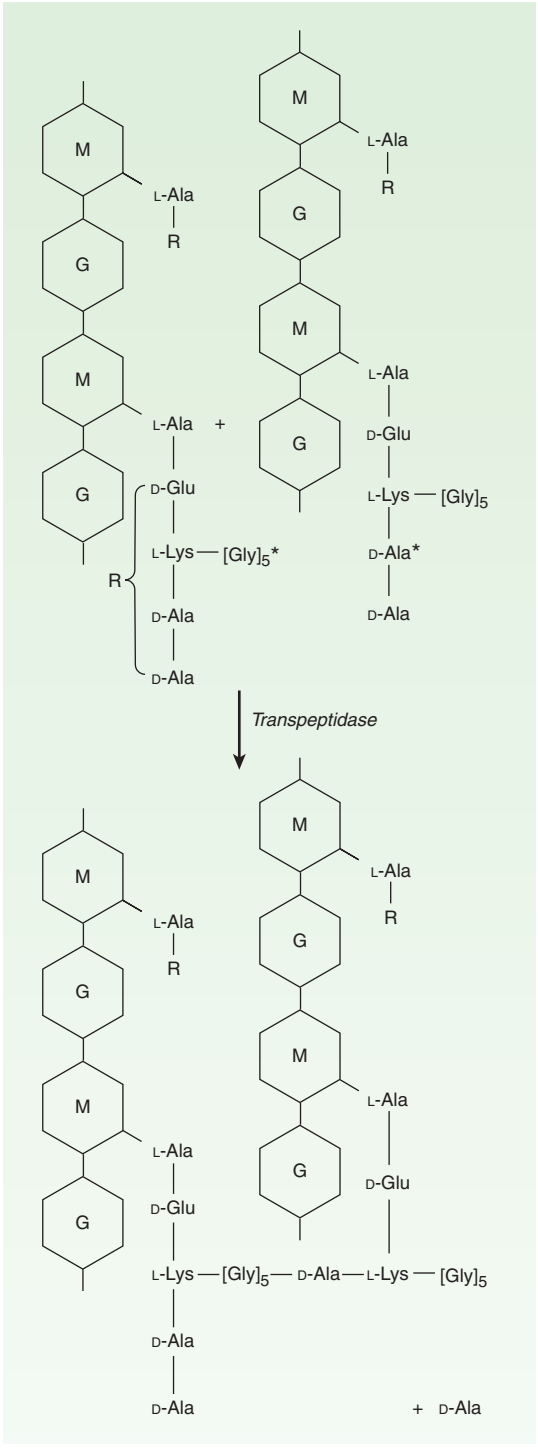


FIGURA 43-4 Reação de transpeptidação no *Staphylococcus aureus,* que é inibida por antibióticos β-lactâmicos. A parede celular das bactérias Gram-positivas é constituída de longas cadeias de polímeros de peptidoglicanos, que consistem nas amino-hexoses alternadas, *N*-acetilglicosamina (G) e ácido *N*-acetilmurâmico (M), com cadeias laterais pentapeptídicas ligadas (no *S. aureus*) por pontes de pentaglicina. A composição exata das cadeias laterais varia entre as espécies. O diagrama ilustra pequenos segmentos de duas dessas cadeias poliméricas e suas cadeias laterais de aminoácido. Esses polímeros lineares precisam ser ligados de modo cruzado por transpeptidação das cadeias laterais, nos pontos assinalados pelos asteriscos, a fim de adquirirem a força necessária à viabilidade da célula.

envolve autolisinas e ruptura da morfogênese da parede celular. Os antibióticos β-lactâmicos são bactericidas apenas quando as células bacterianas estão em crescimento ativo e sintetizando a sua parede celular.

Resistência

A resistência às penicilinas e outros β-lactâmicos é produzida por um de quatro mecanismos gerais: (1) inativação do antibiótico pela β-lactamase, (2) modificação das PBP-alvo, (3) penetração reduzida do fármaco até as PBP-alvo e (4) efluxo do antibiótico. A produção de β-lactamases constitui um mecanismo mais comum de resistência. Foram identificadas centenas de β-lactamases diferentes. Algumas delas, como as produzidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli*, apresentam especificidade de substrato relativamente estreita, preferindo as penicilinas às cefalosporinas. Outras β-lactamases, como a β-lactamase AmpC produzida por *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp., e as β-lactamases de espectro ampliado (ESBL), hidrolisam as cefalosporinas e as penicilinas. Os carbapenêmicos são muito resistentes à hidrólise pelas penicilinases e cefalosporinases, porém são hidrolisados por uma metalo-β-lactamase e por carbapenemases.

A alteração das PBP-alvo constitui a base da resistência à meticilina nos estafilococos e à penicilina nos pneumococos e enterococos. Esses microrganismos resistentes produzem PBP, que exibem baixa afinidade de ligação aos antibióticos β-lactâmicos, de modo que não são inibidos, exceto na presença de altas concentrações do fármaco, as quais com frequência não podem ser alcançadas clinicamente.

A resistência como resultado da penetração reduzida do antibiótico nas PBP-alvo só ocorre nas espécies Gram-negativas, devido à membrana externa impermeável de sua parede celular, que está ausente nas bactérias Gram-positivas. Os antibióticos β-lactâmicos atravessam a membrana externa e penetram nos microrganismos Gram-negativos por meio de canais de proteína da membrana externa, denominados porinas. A ausência do canal apropriado ou a infrarregulação de sua produção podem comprometer, de forma acentuada, a entrada do fármaco na célula. A penetração reduzida do fármaco por si só não é suficiente para conferir resistência, visto que uma quantidade adequada do antibiótico acaba penetrando na célula, inibindo o seu crescimento. Todavia, essa barreira pode tornar-se importante na presença de uma β-lactamase, mesmo uma relativamente inativa, contanto que ela possa hidrolisar o fármaco com mais rapidez do que o fármaco entra na célula. Os microrganismos Gram-negativos também produzem uma bomba de efluxo, que consiste em componentes proteicos citoplasmáticos e periplasmáticos que transportam de maneira eficiente alguns antibióticos β-lactâmicos do periplasma de volta à membrana externa.

Farmacocinética

A absorção após administração oral do fármaco difere muito entre as diversas penicilinas, dependendo, em parte, de sua estabilidade em ácido e da ligação às proteínas. A absorção gastrintestinal da nafcilina é errática, de modo que esse fármaco não é apropriado para administração oral. A dicloxacilina, a ampicilina e a amoxicilina são estáveis em ácido e relativamente bem absorvidas, produzindo concentrações séricas na faixa de 4 a 8 mcg/mL após uma dose oral de 500 mg. A absorção da maioria das penicilinas por via oral (à exceção da amoxicilina) é afetada

booksmedicos.org

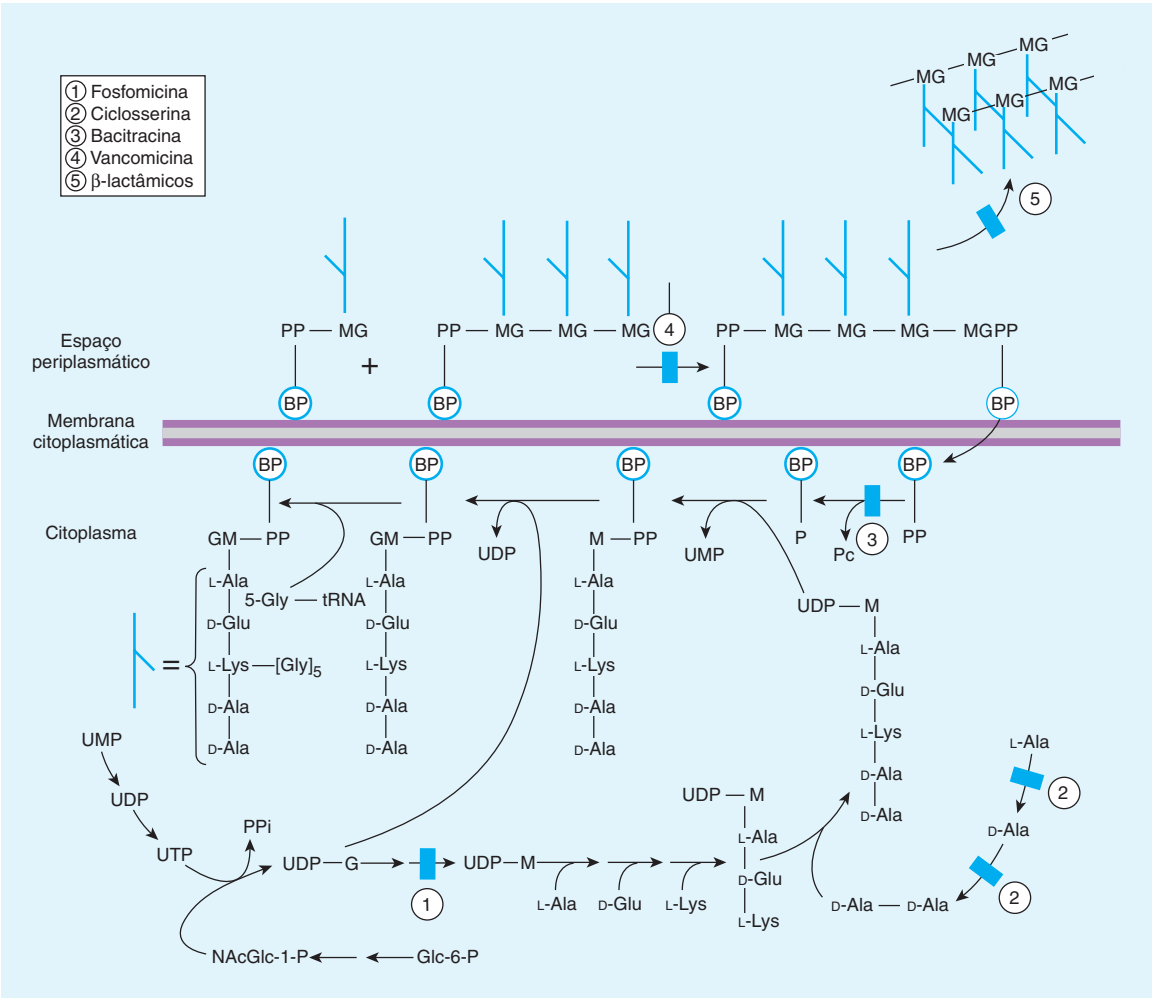


FIGURA 43-5 Biossíntese do peptidoglicano da parede celular, mostrando os locais de ação de cinco antibióticos (barras sombreadas; 1 = fosfomicina, 2 = ciclosserina, 3 = bacitracina, 4 = vancomicina, 5 = antibióticos β-lactâmicos). O bactoprenol (BP) é o carreador de membrana lipídico que transporta as unidades formadoras através da membrana citoplasmática; M, ácido N-acetilmurâmico; Glc, glicose; NAcGlc ou G, *N*-acetilglicosamina.

pelos alimentos, de modo que esses fármacos devem ser administrados pelo menos 1 a 2 horas antes ou depois das refeições.

A administração intravenosa de penicilina G é preferida à via intramuscular, devido à irritação e dor local produzidas pela injeção intramuscular de grandes doses. As concentrações séricas dentro de 30 minutos após uma injeção intravenosa de 1 g de penicilina G (equivalente a cerca de 1,6 milhão de unidades), são de 20 a 50 mcg/mL. Apenas uma fração do fármaco total no soro está presente na forma livre, cuja concentração é determinada pela ligação às proteínas. As penicilinas altamente ligadas às proteínas (p. ex., nafcilina) geralmente alcançam concentrações mais baixas do fármaco livre no soro do que as penicilinas ligadas com menos força às proteínas (p. ex., penicilina G ou ampicilina). A ligação às proteínas torna-se clinicamente relevante quando a fração ligada atinge cerca de 95% ou mais. As penicilinas distribuem-se nos líquidos corporais e tecidos, com poucas exceções. Tratam-se de moléculas polares, de modo que as concentrações intracelulares estão bem abaixo daquelas encontradas nos líquidos extracelulares.

As penicilinas benzatina e procaína são formuladas para retardar a absorção, resultando em concentrações prolongadas no sangue e nos tecidos. Uma única injeção intramuscular de 1,2 milhão de unidades de penicilina benzatina mantém os níveis séricos acima de 0,02 mcg/mL por 10 dias, o suficiente para tratar infecções por estreptococos β-hemolíticos. Depois de três semanas, os níveis ainda continuam superiores a 0,003 mcg/mL, o que é suficiente para prevenir uma infecção por estreptococos β-hemolíticos. Uma dose de penicilina procaína de 660.000 unidades produz concentrações máximas de 1 a 2 mcg/mL e clinicamente úteis durante 12 a 24 horas após uma única injeção intramuscular.

As concentrações de penicilina na maioria dos tecidos são iguais às do soro. A penicilina também é excretada no escarro e no leite, em níveis de 3 a 15% dos níveis presentes no soro. A penetração do fármaco no olho, na próstata e no sistema nervoso central (SNC) é precária. Todavia, na presença de inflamação ativa das meninges, como na meningite bacteriana, concentrações de penicilina de 1 a 5 mcg/mL podem ser alcançadas com uma dose parenteral diária de 18 a 24 milhões de unidades. Essas concentrações são suficientes para matar as cepas sensíveis de pneumococos e meningococos.

A penicilina é excretada pelos rins com rapidez, ao mesmo tempo em que pequenas quantidades são excretadas por outras vias. A secreção tubular responde por cerca de 90% da excreção

booksmedicos.org

TABELA 43-1 Diretrizes para a dosagem de algumas penicilinas de uso comum

Antibiótico (via de administração)	Dose para adultos	Dose pediátrica[1]	Dose neonatal[2]	Dose ajustada como porcentagem da dose normal na presença de insuficiência renal, com base na depuração da creatinina (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} de cerca de 50 mL/min	*Cl_{cr} de cerca de 10 mL/min*
Penicilinas					
Penicilina G (IV)	1-4 × 10^6 unidades cada 4-6 h	25.000-400.000 unidades/kg/dia em 4-6 doses	75.000-150.000 unidades/kg/dia em 2 ou 3 doses	50-75%	25%
Penicilina V (VO)	0,25-0,5 g 4 ×/dia	25-50 mg/kg/dia em 4 doses		Nenhuma	Nenhuma
Penicilinas antiestafilocócicas					
Cloxacilina, dicloxacilina (VO)	0,25-0,5 g 4 ×/dia	15-25 mg/kg/dia em 4 doses		100%	100%
Nafcilina (IV)	1-2 g, a cada 4-6 h	50-100 mg/kg/dia em 4-6 doses	50-75 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	100%	100%
Oxacilina V (IV)	1-2 g, a cada 4-6 h	50-100 mg/kg/dia em 4-6 doses	50-75 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	100%	100%
Penicilinas de espectro ampliado					
Amoxicilina (VO)	0,25-0,5 g, 3 ×/dia	20-40 mg/kg/dia em 3 doses		66%	33%
Amoxicilina/clavulanato de potássio (VO)	500/125 mg 3 ×/dia – 875/125 mg 2 ×/dia	20-40 mg/kg/dia em 3 doses		66%	33%
Piperacilina (IV)	3-4 g, a cada 4-6 h	300 mg/kg/dia em 4-6 doses	150 mg/kg/dia em 2 doses	50-75%	25-33%
Ticarcilina (IV)	3-4 g, a cada 4-6 h	200-300 mg/kg/dia em 4-6 doses	150-200 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	50-75%	25-33%

[1] A dose total não deve ultrapassar a do adulto.

[2] A dose indicada deve ser administrada durante a primeira semana de vida. A dose diária deve ser aumentada em cerca de 33 a 50% depois da primeira semana de vida. Deve-se usar a faixa de dosagem mais baixa para recém-nascido com peso inferior a 2 kg. Depois do primeiro mês de vida, é possível usar doses pediátricas.

renal, ao passo que a filtração glomerular é responsável pelo restante. A meia-vida normal da penicilina G é de cerca de 30 minutos; na insuficiência renal, pode atingir até 10 horas. A ampicilina e as penicilinas de espectro ampliado são secretadas mais devagar do que a penicilina G e apresentam meias-vidas de 1 hora. No caso das penicilinas depuradas pelos rins, a dose precisa ser ajustada de acordo com a função renal, com administração de aproximadamente 25 a 33% da dose normal se a depuração de creatinina for de 10 mL/min ou menos (Tabela 43-1).

A nafcilina é depurada sobretudo por excreção biliar. A oxacilina, a dicloxacilina e a cloxacilina são eliminadas por excreção tanto renal como biliar; não há necessidade de ajuste da dose desses fármacos na presença de insuficiência renal. Como a depuração das penicilinas é menos eficiente no recém-nascido, a administração de doses ajustadas apenas para o peso corporal resulta em concentrações sistêmicas mais altas por períodos mais longos do que no adulto.

Usos clínicos

À exceção da amoxicilina oral, as penicilinas devem ser administradas 1 a 2 horas antes ou depois de uma refeição; não devem ser tomadas com alimento para minimizar a ligação às proteínas alimentares e a sua ativação por ácido. A amoxicilina pode ser administrada sem considerar os horários das refeições. Os níveis sanguíneos de todas as penicilinas podem ser aumentados com a administração simultânea de probenecida, em uma dose de 0,5 g (10 mg/kg em crianças) a cada 6 horas, por via oral, que reduz a secreção tubular renal dos ácidos fracos, como os compostos β-lactâmicos. As penicilinas nunca devem ser utilizadas para infecções virais e só devem ser prescritas quando houver suspeita razoável ou documentação de infecção causada por microrganismos sensíveis.

A. Penicilina

A penicilina G constitui o fármaco de escolha no tratamento de infecções causadas por estreptococos, meningococos, alguns enterococos, pneumococos sensíveis à penicilina, estafilococos não produtores de β-lactamase, *Treponema pallidium* e algumas outras espiroquetas, espécies de *Clostridium*, *Actinomyces* e outros bastonetes Gram-positivos e microrganismos Gram-negativos anaeróbios não produtores de β-lactamase. Dependendo do microrganismo, do local e da gravidade da infecção, as doses eficazes variam entre 4 e 24 milhões de unidades por dia, administradas por via intravenosa, em 4 a 6 doses fracionadas. A penicilina G em altas doses também pode ser administrada em infusão intravenosa contínua.

A penicilina V, a forma oral de penicilina, só está indicada para infecções menores, em virtude de sua biodisponibilidade relativamente baixa, necessidade de administração 4 vezes ao dia e espectro antibacteriano estreito. Em seu lugar, costuma-se utilizar a amoxicilina (ver adiante).

A penicilina G benzatina e a penicilina G procaína para injeção intramuscular produzem níveis baixos, porém prolongados do fármaco. Uma única injeção intramuscular de 1,2 milhão de unidades de penicilina benzatina constitui um tratamento eficaz para a faringite causada por estreptococos β-hemolítico; quando

booksmedicos.org

administrada por via intramuscular, uma vez a cada 3 a 4 semanas, impede a ocorrência de reinfecção. A penicilina G benzatina, na dose de 2,4 milhões de unidades por via intramuscular, uma vez por semana, durante 1 a 3 semanas, mostra-se eficaz no tratamento da sífilis. A penicilina G procaína foi usada com frequência no tratamento de pneumonia pneumocócica e gonorreia não complicadas; entretanto, hoje em dia, é pouco prescrita, visto que muitas cepas gonocócicas são resistentes à penicilina, e numerosos pneumococos necessitam de doses mais altas de penicilina G ou do uso de β-lactâmicos mais potentes.

B. Penicilinas resistentes à β-lactamase estafilocócica (meticilina, nafcilina e isoxazolil-penicilinas)

Essas penicilinas semissintéticas estão indicadas para infecções por estafilococos produtores de β-lactamase, embora as cepas de estreptococos e pneumococos sensíveis à penicilina também sejam sensíveis a esses fármacos. *Listeria monocytogenes*, enterococos e cepas de estafilococos resistentes à meticilina são resistentes. Nesses últimos anos, o uso empírico dessas penicilinas diminuiu substancialmente, em virtude de taxas crescentes de resistência à meticilina nos estafilococos. Entretanto, para infecções causadas por cepas de estafilococos sensíveis à meticilina e resistentes à penicilina, as penicilinas semissintéticas são consideradas os fármacos de escolha.

Uma isoxazolil penicilina, como a oxacilina, a cloxacilina ou a dicloxacilina, em uma dose de 0,25 a 0,5 g por via oral, a cada 4 a 6 horas (15 a 25 mg/kg/dia para crianças), é apropriada para o tratamento das infecções estafilocócicas localizadas leves a moderadas. Esses fármacos são relativamente estáveis em ácidos e apresentam biodisponibilidade razoável. Todavia, o alimento interfere na sua absorção, de modo que esses fármacos devem ser administrados 1 hora antes ou depois das refeições.

A meticilina, a primeira penicilina antiestafilocócica a ser desenvolvida, não é mais usada clinicamente, devido às elevadas taxas de efeitos colaterais. A oxacilina e a nafcilina, em uma dose de 8 a 12 g/dia, administrada por infusão intravenosa intermitente de 1 a 2 g a cada 4 a 6 horas (50 a 100 mg/kg/dia para crianças), são consideradas os fármacos de escolha para as infecções estafilocócicas sistêmicas.

C. Penicilinas de espectro ampliado (aminopenicilinas, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas)

Esses fármacos apresentam maior atividade do que a penicilina contra bactérias Gram-negativas, em virtude de sua maior capacidade de penetrar na membrana externa dos microrganismos Gram-negativos. À semelhança da penicilina G, essas penicilinas são inativadas por muitas β-lactamases.

As aminopenicilinas, a ampicilina e a amoxicilina apresentam espectros de atividade muito semelhantes, porém a amoxicilina exibe melhor absorção oral. A amoxicilina, em uma dose de 250 a 500 mg, 3 vezes ao dia, equivale à mesma quantidade de ampicilina, administrada 4 vezes ao dia. A amoxicilina é administrada por via oral no tratamento das infecções do trato urinário, sinusite, otite e infecções das vias respiratórias inferiores. A ampicilina e a amoxicilina são as mais ativas entre os antibióticos β-lactâmicos orais contra pneumococos com CIM elevadas para a penicilina e constituem os antibióticos β-lactâmicos preferidos para o tratamento de infecções supostamente causadas por essas cepas. A ampicilina (mas não a amoxicilina) mostra-se efetiva na shigelose. A ampicilina, em doses de 4 a 12 g/dia por via intravenosa, mostra-se útil no tratamento de infecções graves causadas por microrganismos sensíveis, incluindo anaeróbios, enterococos, *L. monocytogenes* e cepas β-lactamase negativas de cocos e bacilos Gram-negativos, como *E. coli*, e espécies de *Salmonella*. As cepas de *H. influenzae* não produtoras de β-lactamase são geralmente sensíveis, porém estão surgindo cepas resistentes, devido a alterações das PBP. Devido à produção de β-lactamases por bacilos Gram-negativos, a ampicilina não pode ser mais usada no tratamento empírico das infecções do trato urinário e febre tifoide. A ampicilina não é ativa contra *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus* indol-positivos e outros aeróbios Gram-negativos comumente encontrados em infecções hospitalares. Esses microrganismos produzem intrinsecamente β-lactamases, que inativam a ampicilina.

A carbenicilina, a primeira carboxipenicilina antipseudomonas, não é mais usada nos Estados Unidos, visto que existem fármacos alternativos mais ativos e mais bem tolerados. A ticarcilina é uma carboxipenicilina, cuja atividade se assemelha à da carbenicilina. É menos ativa do que a ampicilina contra os enterococos. As ureidopenicilinas, a piperacilina, a mezlocilina e a azlocilina também são ativas contra bacilos Gram-negativos selecionados, como *Klebsiella pneumoniae*. Embora não se disponha de dados clínicos para sustentar a superioridade da terapia de combinação sobre a monoterapia, devido à tendência da *P. aeruginosa* a desenvolver resistência durante o tratamento, utiliza-se uma penicilina antipseudomonas em associação com um aminoglicosídeo ou com uma fluoroquinolona para as infecções causadas por pseudomonas fora do trato urinário.

A ampicilina, a amoxicilina, a ticarcilina e a piperacilina também estão disponíveis em associação com um dos vários inibidores da β-lactamase: **ácido clavulânico**, **sulbactam** ou **tazobactam**. Em geral, as penicilinas são bem toleradas, o que incentiva, infelizmente, o seu uso inapropriado. A adição de um inibidor da β-lactamase amplia a atividade dessas penicilinas, incluindo cepas de *S. aureus* produtoras de β-lactamase, bem como algumas bactérias Gram-negativas produtoras de β-lactamase (ver "Inibidores da β-lactamase", adiante).

Efeitos colaterais

Em geral, as penicilinas são bem toleradas, o que incentiva, infelizmente, o seu uso incorreto. Os efeitos colaterais devem-se, em sua maioria, à ocorrência de hipersensibilidade. Os determinantes antigênicos consistem em produtos de degradação das penicilinas, em particular o ácido peniciloico e produtos da hidrólise alcalina ligados às proteínas do hospedeiro. A obtenção de história de reação à penicilina não é confiável; cerca de 5 a 8% dos indivíduos fornecem esse tipo de história, porém apenas um pequeno número irá apresentar uma reação alérgica ao receber penicilina. Em menos de 1% dos indivíduos que receberam de forma prévia penicilina sem qualquer incidência, observa-se a ocorrência de reação alérgica por ocasião da administração de penicilina. Todavia, devido ao potencial de anafilaxia, a penicilina deve ser administrada com cautela, ou deve-se usar um fármaco substituto se houver alguma história de alergia grave à penicilina. Pode-se utilizar também o teste cutâneo de penicilina para avaliar a ocorrência de hipersensibilidade tipo 1. Se o teste cutâneo for negativo, pode-se administrar penicilina com segurança à maioria dos pacientes.

As reações alérgicas consistem em choque anafilático (muito raro – 0,05% dos pacientes); reações do tipo doença do soro (atualmente raras, como urticária, febre, edema articular, edema

booksmedicos.org

angioneurótico, prurido intenso e comprometimento respiratório que ocorrem dentro de 7 a 12 dias após a exposição); e uma variedade de exantemas cutâneos. Além disso, podem ocorrer lesões orais, febre, nefrite intersticial (reação autoimune a um complexo de penicilina-proteína), eosinofilia, anemia hemolítica, outros distúrbios hematológicos e vasculite. Na maioria dos casos, os pacientes alérgicos a penicilinas podem ser tratados com fármacos alternativos. Entretanto, se houver necessidade (p. ex., tratamento da endocardite enterocócica ou da neurossífilis em um paciente com alergia grave à penicilina), é possível proceder à dessensibilização com doses gradualmente crescentes de penicilina.

Em pacientes com insuficiência renal, a penicilina administrada em altas doses pode provocar crises convulsivas. A nafcilina está associada à neutropenia; a oxacilina pode causar hepatite; a meticilina provoca nefrite intersticial (e não é mais usada por esse motivo). Penicilinas administradas em grandes doses por via oral podem provocar desconforto gastrintestinal, particularmente náuseas, vômitos e diarreia. A ampicilina tem sido associada ao desenvolvimento de colite pseudomembranosa. Podem ocorrer infecções secundárias, como candidíase vaginal. A ampicilina e a amoxicilina podem estar associadas a exantemas cutâneos quando prescritas na presença de doenças virais, em particular durante a infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr; todavia, a incidência de exantema pode ser menor do que aquela relatada primeiro.

■ CEFALOSPORINAS E CEFAMICINAS

As cefalosporinas assemelham-se às penicilinas, porém são mais estáveis em relação a muitas β-lactamases bacterianas e, portanto, exibem um espectro de atividade mais amplo. Todavia, cepas de *E. coli* e *Klebsiella* sp. que expressam β-lactamase de espectro ampliado capazes de hidrolisar a maioria das cefalosporinas representam um problema clínico crescente. As cefalosporinas não são ativas contra *L. monocytogenes*, e, entre as cefalosporinas disponíveis, apenas a ceftarolina exibe alguma atividade contra enterococos.

Química

O núcleo das cefalosporinas, o ácido 7-aminocefalosporânico (Figura 43-6), exibe uma estreita semelhança com o ácido 6-aminopenicilânico (Figura 43-1). A atividade antimicrobiana intrínseca das cefaloporinas naturais é baixa, porém a ligação de vários grupos R_1 e R_2 produziu centenas de compostos potentes de baixa toxicidade. As cefaloporinas são classificadas em quatro grandes grupos ou gerações, dependendo principalmente do espectro de atividade antimicrobiana.

CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

As cefalosporinas de primeira geração consistem na **cefazolina**, **cefadroxila**, **cefalexina**, **cefalotina**, **cefapirina** e **cefradina**. Esses fármacos são muito ativos contra cocos Gram-positivos, como estreptococos e estafilococos. As cefalosporinas tradicionais não são ativas contra as cepas de estafilococos resistentes à meticilina; entretanto, foram desenvolvidos novos compostos que possuem atividade contra cepas resistentes à meticilina (ver adiante). Com frequência, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus mirabilis* são sensíveis, enquanto se observa pouca atividade

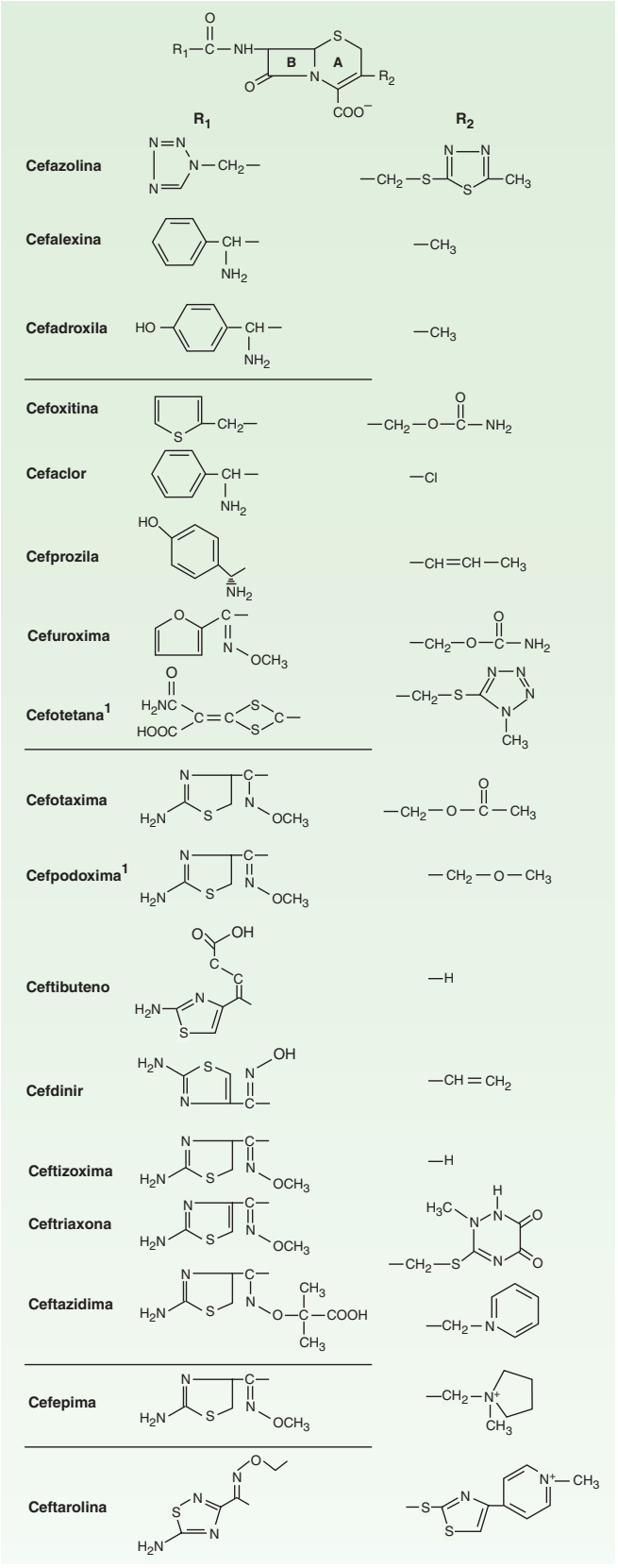


FIGURA 43-6 Estruturas de algumas cefalosporinas. As estruturas R_1 e R_2 são substituintes no núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico mostrado na parte superior. Outras estruturas (cefoxitina e outras abaixo) são completas. [1]Substituintes adicionais não indicados.

booksmedicos.org

contra *P. aeruginosa*, espécies de *Proteus* indol-positivas, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Citrobacter* sp. *e Acinetobacter* sp. Os cocos anaeróbios (p. ex., peptococos, peptoestreptococos) são geralmente sensíveis, exceto o *Bacteroides fragilis*.

Farmacocinética e dosagem

A. Oral

A cefalexina, a cefradina e a cefadroxila são absorvidas em graus variáveis pelo intestino. Após a administração de doses orais de 500 mg, os níveis séricos alcançam 15 a 20 mcg/mL. A concentração na urina costuma ser muito alta; todavia, na maioria dos tecidos, os níveis são variáveis e, em geral, inferiores aos do soro. A cefalexina e a cefradina são administradas por via oral, em doses de 0,25 a 0,5 g, quatro vezes ao dia (15 a 30 mg/kg/dia), já a cefadroxila é administrada em doses de 0,5 a 1 g, duas vezes ao dia. Esses fármacos são excretados sobretudo por filtração glomerular e secreção tubular na urina. Os agentes que bloqueiam a secreção tubular, como a probenecida, podem aumentar consideravelmente os níveis séricos. Em pacientes com comprometimento da função renal, é necessário reduzir a dose (Tabela 43-2).

TABELA 43-2 Diretrizes para a dosagem de algumas cefalosporinas comumente usadas e outros antibióticos inibidores da parede celular

Antibiótico (via de administração)	Dose para adultos	Dose pediátrica[1]	Dose neonatal[2]	Dose ajustada como porcentagem da dose normal na presença de insuficiência renal com base na depuração da creatinina (Cl_{cr})	
				Cl_{cr} de cerca de 50 mL/min	*Cl_{cr} de cerca de 10 mL/min*
Cefalosporinas de primeira geração					
Cefadroxila (VO)	0,5-1 g 1-2 ×/dia	30 mg/kg/dia em 2 doses		50%	25%
Cefalexina, cefradina (VO)	0,25-0,5 g 4 ×/dia	25-50 mg/kg/d em 4 doses		50%	25%
Cefazolina (IV)	0,5-2 g a cada 8 h	25-100 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		50%	25%
Cefalosporinas de segunda geração					
Cefoxitina (IV)	1-2 g a cada 6-8 h	75-150 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		50-75%	25%
Cefotetana (IV)	1-2 g a cada 12 h			50%	25%
Cefuroxima (IV)	0,75-1,5 g a cada 8 h	50-100 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses		66%	25-33%
Cefalosporinas de terceira e quarta gerações, inclusive ceftarolina fosamila					
Cefotaxima (IV)	1-2 g a cada 6-12 h	50-200 mg/kg/dia em 4-6 doses	100 mg/kg/dia em 2 doses	50%	25%
Ceftazidima (IV)	1-2 g a cada 8-12 h	75-100 mg/kg/dia em 3 doses	100-150 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses	50%	25%
Ceftriaxona (IV)	1-4 g a cada 24 h	50-100 mg/kg/dia em 1 ou 2 doses	50 mg/kg/dia 1 x/dia	Nenhuma	Nenhuma
Cefepima (IV)	0,5-2 g a cada 12 h	75-120 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses fracionadas		50%	25%
Ceftarolina fosamila (IV)	600 mg a cada 12 h			50-66%	33%
Carbapenêmicos					
Ertapeném (IM ou IV)	1 g a cada 24 h			100%[3]	50%
Doripeném	500 mg a cada 8 h			50%	33%
Imipeném (IV)	0,25-0,5 g a cada 6-8 h			75%	50%
Meropeném (IV)	1 g a cada 8 horas (2 g a cada 8 horas em caso de meningite)	60-120 mg/kg/dia em 3 doses (máximo de 2 g a cada 8 horas)		66%	50%
Glicopeptídeos					
Vancomicina (IV)	30-60 mg/kg/dia em 2-3 doses	40 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses	Dose de ataque de 15 mg/kg, a seguir, 20 mg/kg/dia em 2 doses	40%	10%
Lipopeptídeos (IV)					
Daptomicina	4-6 mg/kg IV ao dia			Nenhuma	50%
Telavancina	10 mg/kg IV ao dia			75%	50%

[1]A dose total não deve ultrapassar a do adulto.
[2]A dose indicada deve ser administrada durante a primeira semana de vida. A dose diária deve ser aumentada em cerca de 33-50% depois da primeira semana de vida. Deve-se usar a faixa de dosagem mais baixa para recém-nascido com peso inferior a 2 kg. Depois do primeiro mês de vida, é possível usar doses pediátricas.
[3]50% da dose para Cl_{cr} < 30 mL/min.

booksmedicos.org

B. Parenteral

A **cefazolina** é a única cefalosporina parenteral de primeira geração ainda em uso geral. Após uma infusão intravenosa de 1 g, o nível máximo de cefazolina é de 90 a 120 mcg/mL. A dose intravenosa habitual de cefazolina para adultos é de 0,5 a 2 g por via intravenosa, a cada 8 horas. A cefazolina também pode ser administrada por via intramuscular. A excreção ocorre pelo rim, e é preciso efetuar um ajuste da dose em caso de comprometimento da função renal.

Usos clínicos

Os fármacos orais podem ser usados para o tratamento das infecções do sistema urinário e infecções causadas por estafilococos ou estreptococos, inclusive celulite ou abscesso de tecidos moles. Entretanto, não se deve confiar nas cefalosporinas orais para o tratamento das infecções sistêmicas graves.

A cefazolina penetra bem na maioria dos tecidos. Trata-se de um fármaco de escolha para profilaxia cirúrgica. A cefazolina também pode constituir um fármaco de escolha em infecções para as quais ela seja o fármaco menos tóxico (p. ex., *E. coli* ou *K. pneumoniae* produtoras de penicilinase), bem como no caso de indivíduos com infecções estafilocócicas ou estreptocócicas com história de alergia à penicilina distinta da hipersensibilidade imediata. A cefazolina não penetra no sistema nervoso central e, portanto, não pode ser utilizada no tratamento da meningite. A cefazolina constitui uma alternativa da penicilina antiestafilocócica para pacientes que apresentam reações alérgicas leves à penicilina, e foi constatada a sua eficácia para infecções estafilocócicas graves, como a bacteremia.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Os membros das cefalosporinas de segunda geração incluem o **cefaclor**, o **cefamandol**, a **cefonicida**, a **cefuroxima**, a **cefprozila**, o **loracarbefe** e a **ceforamida**, bem como as cefamicinas estruturalmente relacionadas, **cefoxitina**, **cefmetazol** e **cefotetana**, que possuem atividade contra anaeróbios. Trata-se de um grupo heterogêneo de fármacos, com notáveis diferenças individuais, na atividade, farmacocinética e toxicidade. Em geral, as cefalosporinas de segunda geração mostram-se ativas contra microrganismos inibidos por fármacos de primeira geração; todavia, além disso, proporcionam uma cobertura ampliada contra microrganismos Gram-negativos. *Klebsiella* sp. (inclusive espécies resistentes à cefalotina) são habitualmente sensíveis. O cefamandol, a cefuroxima, a cefonicida, a ceforanida e o cefaclor são ativos contra o *H. influenzae*, mas não contra *Serratia* ou *B. fragilis*. Por outro lado, a cefoxitina, o cefmetazol e a cefotetana possuem atividade contra *B. fragilis* e contra algumas cepas de *Serratia*, porém são menos ativos contra o *H. influenzae*. À semelhança dos agentes de primeira geração, nenhum membro desse grupo exibe atividade contra enterococos ou *P. aeruginosa*. As cefalosporinas de segunda geração podem exibir atividade *in vitro* contra *Enterobacter* sp.; entretanto, observa-se a rápida seleção de mutantes resistentes que expressam constitutivamente uma β-lactamase cromossômica, que hidrolisa esses compostos (e as cefalosporinas de terceira geração), de modo que não devem ser usadas no tratamento das infecções causadas por *Enterobacter*.

Farmacocinética e dosagem

A. Oral

O cefaclor, a axetilcefuroxima, a cefprozila e o loracarbefe podem ser administrados por via oral. A dose habitual para adultos é de 10 a 15 mg/kg/dia, em 2 a 4 doses fracionadas; as crianças devem receber 20 a 40 mg/kg/dia, até uma dose máxima de 1 g/dia. À exceção da acetilcefuroxima, esses fármacos não são ativos contra pneumococos não sensíveis às penicilinas e, em geral, não são usados para infecções pneumocócicas. O cefaclor é mais suscetível à hidrólise por β-lactamase, em comparação com os outros agentes, por isso sua utilidade está correspondentemente diminuída.

B. Parenteral

Após uma infusão intravenosa de 1 g, os níveis séricos alcançam 75 a 125 mcg/mL para a maioria das cefalosporinas de segunda geração. A administração intramuscular é dolorosa e deve ser evitada. As doses e os intervalos entre elas variam, dependendo do agente específico (Tabela 43-2). Existem diferenças acentuadas na meia-vida, na ligação às proteínas e no intervalo entre as doses. Todas as cefalosporinas de segunda geração são depuradas pelos rins e exigem um ajuste nas doses na presença de insuficiência renal.

Usos clínicos

As cefalosporinas orais de segunda geração mostram-se ativas contra *H. influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* produtores de β-lactamase e têm sido utilizadas sobretudo no tratamento de sinusite, otite e infecções das vias respiratórias inferiores, nas quais esses microrganismos desempenham uma importante função. Em virtude de sua atividade contra anaeróbios (inclusive muitas cepas de *B. fragilis*) a cefoxitina, a cefotetana ou o cefmetazol podem ser usados no tratamento de infecções anaeróbias mistas, como peritonite, diverticulite e doença inflamatória pélvica. A cefuroxima é usada no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, em virtude de sua atividade contra *H. influenzae* e *H. pneumoniae* produtores de β-lactamase e também contra a maioria dos pneumococos. Apesar de a cefuroxima atravessar a barreira hematencefálica, é menos efetiva no tratamento da meningite do que a ceftriaxona ou a cefotaxima e, por isso, não deve ser usada.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Os agentes de terceira geração incluem **cefoperazona**, **cefotaxima**, **ceftazidima**, **ceftizoxima**, **ceftriaxona**, **cefixima**, **cefpodoxima proxetila**, **cefdinir**, **cefditoreno pivoxila**, **ceftibuteno** e **moxalactam**.

Atividade antimicrobiana

Em comparação com os agentes de segunda geração, esses fármacos proporcionam uma cobertura ampliada contra microrganismos Gram-negativos, e alguns deles têm a capacidade de atravessar a barreira hematencefálica. Os fármacos de terceira geração com frequência são ativos contra *Citrobacter*, *S. marcescens* e *Providencia*. Essas cefalosporinas também são efetivas contra cepas de *Haemophilus* e *Neisseria* produtoras de β-lactamase. A ceftazidima e a cefoperazona são as duas únicas cefalosporinas de terceira geração com atividade útil contra

booksmedicos.org

P. aeruginosa. À semelhança dos fármacos de segunda geração, as cefalosporinas de terceira geração são hidrolisadas pela β-lactamase AmpC constitutivamente produzida e não apresentam atividade confiável contra espécies de *Enterobacter*. As espécies de *Serratia*, *Providencia* e *Citrobacter* também produzem uma cefalosporinase codificada em nível cromossômico que, quando expressa de modo constitutivo, confere resistência às cefalosporinas de terceira geração. A ceftizoxima e o moxalactam mostram-se ativos contra *B. fragilis*. A cefixima, o cefdinir, o ceftibuteno e a cefpodoxima proxetila são agentes orais que apresentam atividades semelhantes, à exceção da cefixima e do ceftibuteno, que são muito menos ativos contra pneumococos e exibem pouca atividade contra *S. aureus*.

Farmacocinética e dosagem

A infusão intravenosa de 1 g de uma cefalosporina parenteral produz níveis séricos de 60 a 140 mcg/mL. As cefalosporinas de terceira geração penetram bem nos líquidos e tecidos corporais e, à exceção da cefoperazona e de todas as cefalosporinas orais, alcançam níveis no líquido cerebrospinal suficientes para inibir a maioria dos patógenos sensíveis.

As meias-vidas desses fármacos e o intervalo necessário entre as doses variam muito: a ceftriaxona (meia-vida de 7 a 8 horas) pode ser injetada a cada 24 horas, em uma dose de 15 a 50 mg/kg/dia. Uma dose única diária de 1g é suficiente para a maioria das infecções graves, e recomenda-se a administração de 2 g a cada 12 horas no tratamento da meningite. A cefoperazona (meia-vida de 2 horas) pode ser infundida a cada 8 a 12 horas, em uma dose de 25 a 100 mg/kg/dia. Os demais fármacos do grupo (meia-vida de 1 a 1,7 hora) podem ser infundidos a cada 6 a 8 horas, em doses de 2 a 12 g/dia, conforme a gravidade da infecção. A cefixima pode ser administrada por via oral (200 mg, duas vezes ao dia, ou 400 mg, uma vez ao dia) para o tratamento das infecções do trato urinário. Em virtude da resistência crescente, a cefixima não é mais recomendada para o tratamento da uretrite gonocócica e cervicite não complicadas. A ceftriaxona intramuscular, atualmente usada em associação com outro antibiótico, constitui o fármaco de escolha no tratamento das infecções gonocócicas. A dose de cefpodoxima proxetila e de cefditoreno pivoxila para adultos é de 200 a 400 mg, duas vezes ao dia; a de ceftibuteno, é de 400 mg, uma vez ao dia; a de cefdinir, de 300 mg, a cada 12 horas. A excreção de cefoperazona e ceftriaxona ocorre principalmente pelo trato biliar, e não há necessidade de ajuste da dose na presença de insuficiência renal. Os outros fármacos são excretados pelo rim e, portanto, exigem um ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

Usos clínicos

As cefalosporinas de terceira geração são usadas no tratamento de uma ampla variedade de infecções graves causadas por microrganismos resistentes à maioria dos outros fármacos. Entretanto, as cepas que expressam β-lactamases de espectro ampliado não são sensíveis. Deve-se evitar o uso de cefalosporinas de terceira geração no tratamento das infecções por *Enterobacter*, mesmo se o microrganismo isolado clínico for sensível *in vitro* – devido à emergência de resistência. A ceftriaxona e a cefotaxima foram aprovadas para o tratamento da meningite, inclusive da meningite causada por pneumococos, meningococos, *H. influenzae* e bastonetes Gram-negativos entéricos sensíveis, mas não por *L. monocytogenes*. A ceftriaxona e a cefotaxima constituem as cefalosporinas mais ativas contra cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina, e seu uso é recomendado para a terapia empírica de infecções graves que podem ser causadas por essas cepas. A meningite provocada por cepas de pneumococos com CIM de > 1 mcg/mL para a penicilina podem não responder até mesmo a esses fármacos, e recomenda-se a adição de vancomicina. Outras indicações potenciais incluem a terapia empírica da sepse no paciente tanto imunocompetente como imunocomprometido, bem como o tratamento de infecções para as quais uma cefalosporina constitui o fármaco menos tóxico disponível. Em pacientes imunocomprometidos com neutropenia e febre, a ceftazidima com frequência é usada em associação a outros antibióticos.

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

A cefepima é um exemplo de cefalosporina de quarta geração. É mais resistente à hidrólise por β-lactamases cromossômicas (p. ex., aquelas produzidas por *Enterobacter*). Entretanto, à semelhança dos compostos de terceira geração, é hidrolisada por β-lactamase de espectro ampliado. A cefepima apresenta boa atividade contra *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* e *S. pneumoniae*. Mostra-se altamente ativa contra *Haemophilus* sp. e *Neisseria* sp. Penetra bem no líquido cerebrospinal, é depurada pelos rins e apresenta meia-vida de 2 horas; suas propriedades farmacocinéticas assemelham-se bastante às da ceftazidima. Entretanto, ao contrário desta, a cefepima tem boa atividade contra a maioria das cepas de estreptococos não sensíveis à penicilina e mostra-se útil no tratamento das infecções causadas por *Enterobacter*.

Cefalosporinas ativas contra estafilococos resistentes à meticilina

Na atualidade, estão sendo desenvolvidos antibióticos β-lactâmicos com atividade contra estafilococos resistentes à meticilina. A **ceftarolina fosamila**, o profármaco do metabólito ativo ceftarolina, é o primeiro desses fármacos a receber aprovação para uso clínico nos Estados Unidos. A ceftarolina apresenta uma ligação aumentada à proteína de ligação da penicilina 2a, que medeia a resistência à meticilina nos estafilococos, resultando em atividade bactericida contra essas cepas. Possui alguma atividade contra enterococos e amplo espectro contra microrganismos Gram-negativos à semelhança da ceftriaxona. Não é ativa contra AmpC ou microrganismos produtores de β-lactamase de espectro ampliado. A ceftarolima está atualmente aprovada para o tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles e pneumonia adquirida na comunidade.

EFEITOS COLATERAIS DAS CEFALOSPORINAS

A. Alergia

As cefalosporinas produzem sensibilização e podem causar uma variedade de reações de hipersensibilidade idênticas àquelas observadas com as penicilinas, incluindo anafilaxia, febre, exantemas cutâneos, nefrite, granulocitopenia e anemia hemolítica. Os pacientes com anafilaxia documentada à penicilina correm risco aumentado de apresentar uma reação às cefalosporinas, em comparação com pacientes sem história de alergia à penicilina. Todavia, o núcleo químico das cefalosporinas difere o suficiente daquele das penicilinas, de modo que muitos indivíduos com história de alergia à penicilina toleram as cefalosporinas. De modo geral, a frequência de alergenicidade

booksmedicos.org

cruzada entre os dois grupos de fármacos é baixa (cerca de 1%). A alergenicidade cruzada parece ser mais comum com as penicilinas, as aminopenicilinas e as cefalosporinas mais antigas. A penicilina, as aminopenicilinas e as cefalosporinas mais antigas compartilham cadeias laterais R-1 semelhantes; acredita-se que isso aumente o risco de reatividade cruzada. Os pacientes com história de anafilaxia às penicilinas não devem receber cefalosporinas de primeira ou de segunda gerações, ao passo que as cefalosporinas de terceira e quarta gerações devem ser administradas com cautela, de preferência em ambiente monitorado.

B. Toxicidade

A irritação local pode produzir dor após injeção intramuscular e tromboflebite após injeção intravenosa. Foi demonstrada a ocorrência de toxicidade renal, inclusive nefrite intersticial e necrose tubular, com várias cefalosporinas, o que causou a retirada da cefaloridina do uso clínico.

As cefalosporinas que contêm um grupo metiltiotetrazol (cefamandol, cefmetazol, cefotetana e cefoperazona) podem causar hipoproteinemia e distúrbios hemorrágicos. A administração oral de vitamina K_1, 10 mg duas vezes por semana, pode impedir esse problema incomum. Os fármacos com o anel metiltiotetrazol também podem causar graves reações do tipo dissulfiram; por conseguinte, deve-se evitar o consumo de álcool, bem como o uso de medicações que contêm álcool.

OUTROS FÁRMACOS β-LACTÂMICOS

MONOBACTÂMICOS

Os monobactâmicos são fármacos com um anel β-lactâmico monocíclico (Figura 43-1). Seu espectro de atividade limita-se a bastonetes Gram-negativos aeróbios (inclusive *P. aeruginosa*). Diferentemente de outros antibióticos β-lactâmicos, não apresentam nenhuma atividade contra bactérias Gram-positivas ou contra anaeróbios. O **aztreonam** é o único monobactâmico disponível nos Estados Unidos. Apresenta semelhanças estruturais com a ceftazidima; por conseguinte, seu espectro contra microrganismos Gram-negativos assemelha-se ao das cefalosporinas de terceira geração. Mostra-se estável contra muitas β-lactamases, com as notáveis exceções das β-lactamases AmpC e de espectro ampliado. O fármaco tem boa penetração no líquido cerebrospinal. O aztreonam é administrado por via intravenosa a cada 8 horas, em uma dose de 1 a 2 g, produzindo níveis séricos máximos de 100 mcg/mL. A meia-vida é de 1 a 2 horas, sendo acentuadamente prolongada na presença de insuficiência renal.

Os pacientes alérgicos à penicilina toleram o aztreonam sem qualquer reação. Em certas ocasiões, ocorrem exantemas cutâneos e elevações dos níveis séricos das aminotransferases durante a administração do aztreonam, porém a ocorrência de toxicidade significativa é incomum. Em pacientes com história de anafilaxia à penicilina, o aztreonam pode ser usado para o tratamento de infecções graves, como pneumonia, meningite e sepse causada por patógenos Gram-negativos sensíveis.

INIBIDORES DA β-LACTAMASE (ÁCIDO CLAVULÂNICO, SULBACTAM E TAZOBACTAM)

Essas substâncias assemelham-se às moléculas β-lactâmicas (Figura 43-7), porém exibem ação antibacteriana muito fraca. Tratam-se de potentes inibidores de muitas β-lactamases bacterianas, mas não de todas, podendo proteger as penicilinas hidrolisáveis contra a inativação por essas enzimas. Os inibidores das β-lactamases são mais ativos contra as da classe A de Ambler (em particular, β-lactamases com elemento transponível [TEM] codificadas por plasmídeos), como aquelas produzidas por estafilococos, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* e *K. pneumoniae*. Não são inibidores adequados das β-lactamases da classe C, que geralmente são codificadas e induzíveis por cromossomos, produzidas por espécies de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* e *P. aeruginosa*; todavia, inibem as β-lactamases cromossômicas de *B. fragilis* e *M. catarrhalis*.

Os três inibidores diferem ligeiramente quanto a sua farmacologia, estabilidade, potência e atividade; todavia, essas diferenças têm pouca importância terapêutica. Os inibidores da β-lactamase estão apenas disponíveis em combinações fixas com penicilinas específicas. O espectro bacteriano da associação é determinado pela penicilina, e não pelo inibidor da β-lactamase. (As associações fixas disponíveis nos Estados Unidos estão relacionadas na seção "Preparações disponíveis".) Um inibidor amplia o espectro de determinada penicilina, contanto que a inatividade desta última se deva à destruição pela β-lactamase, e que o inibidor seja ativo contra a β-lactamase produzida. Por conseguinte, a associação ampicilina-sulbactam mostra-se ativa contra *S. aureus* e *H. influenzae* produtores de β-lactamase, mas não contra *Serratia*, que produz uma β-lactamase que não é inibida pelo sulbactam. De forma semelhante, se uma cepa de *P. aeruginosa* for resistente à piperacilina, também o será à associação piperacilina-tazobactam, visto que o tazobactam não inibe a β-lactamase cromossômica produzida por *P. aeruginosa*.

As indicações para as associações de penicilina-inibidor da β-lactamase consistem em terapia empírica para as infecções causadas por uma ampla variedade de patógenos potenciais em pacientes tanto imunocompetentes como imunocomprometidos, bem como no tratamento de infecções aeróbias e anaeróbias mistas, como as infecções intra-abdominais. As doses são iguais àquelas usadas para cada fármaco, com exceção da dose

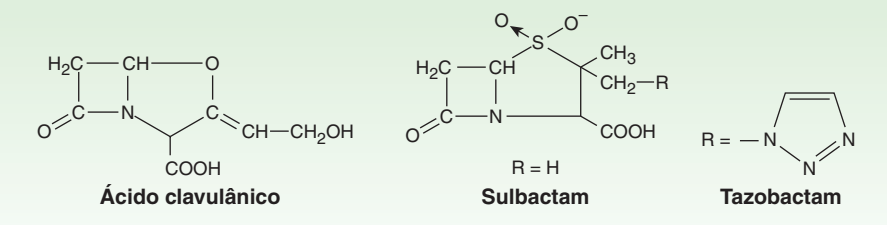


FIGURA 43-7 Inibidores da β-lactamase.

booksmedicos.org

recomendada de piperacilina na associação piperacilina-tazobactam, que é de 3 a 4 g a cada 6 horas. Deve-se efetuar um ajuste na presença de insuficiência renal, com base na penicilina.

CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos estão estruturalmente relacionados com outros antibióticos β-lactâmicos (Figura 43-1). O **doripeném**, o **ertapeném**, o **imipeném** e o **meropeném** foram aprovados para uso nos Estados Unidos. O imipeném, o primeiro fármaco dessa classe, exibe amplo espectro, com boa atividade contra numerosos bastonetes Gram-negativos, inclusive *P. aeruginosa*, microrganismos Gram-positivos e anaeróbios. Mostra-se resistente à maioria das β-lactamases, mas não às carbapenemases ou metalo-β-lactamases. *Enterococcus faecium*, as cepas de estafilococos resistentes à meticilina, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* são resistentes. O imipeném é inativado por desidropeptidases nos túbulos renais, resultando em baixas concentrações urinárias. Por conseguinte, é administrado em associação com um inibidor da desidropeptidase renal, a **cilastatina**, para uso clínico. O doripeném e o meropeném assemelham-se ao imipeném, porém exibem atividade um pouco maior contra aeróbios Gram-negativos e um pouco menor contra microrganismos Gram-positivos. Não sofrem degradação significativa pela desidropeptidase renal e não necessitam de inibidor. O ertapeném é menos ativo do que os outros carbapenêmicos contra *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. Não é degradado pela desidropeptidase renal.

Os carbapenêmicos penetram adequadamente nos tecidos e líquidos corporais, inclusive no líquido cerebrospinal. Eles sofrem depuração renal, e a sua dose precisa ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. A dose inicial de imipeném é de 0,25 a 0,5 g por via intravenosa, a cada 6 a 8 horas (meia-vida de 1 hora). A dose habitual de meropeném para adultos é de 0,5 a 1 g por via intravenosa, a cada 8 horas. A dose habitual de doripeném para adultos é de 0,5 g na forma de infusão que deve durar de 1 a 4 horas, a cada 8 horas. O ertapeném, que apresenta a meia-vida mais longa (4 horas), é administrado em dose única diária por via intravenosa ou intramuscular. O ertapeném intramuscular é irritante, e o fármaco é formulado com lidocaína a 1% para administração por essa via.

Indica-se o uso de um carbapenêmico para o tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis que são resistentes a outros fármacos disponíveis, como *P. aeruginosa*, e de infecções aeróbias e anaeróbias mistas. Os carbapenêmicos são ativos contra numerosas cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina. Os carbapenêmicos são altamente ativos no tratamento de infecções por *Enterobacter*, visto que resistem à destruição pela β-lactamase produzida por esses microrganismos. A experiência clínica sugere que os carbapenêmicos constituem o tratamento de escolha para as infecções causadas por bactérias Gram-negativas produtoras de β-lactamase de espectro ampliado. O ertapeném não é ativo suficiente contra *P. aeruginosa*, razão pela qual não deve ser um usado no tratamento de infecções causadas por esse microrganismo. O imipeném, o meropeném ou o doripeném, com ou sem um aminoglicosídeo, podem ser eficazes para o tratamento de pacientes neutropênicos com febre.

Os efeitos adversos mais comuns dos carbapenêmicos – que tendem a ser mais frequentes com o imipeném – consistem em náuseas, vômitos, diarreia, exantemas cutâneos e reações no local de infusão. A ocorrência de níveis excessivos de imipeném em pacientes com insuficiência renal pode provocar crises convulsivas. O meropeném, o doripeném e o ertapeném têm menos tendência a causar convulsões do que o imipeném. Os pacientes alérgicos às penicilinas podem ser alérgicos aos carbapenêmicos, porém a incidência de reatividade cruzada é baixa.

■ ANTIBIÓTICOS GLICOPEPTÍDICOS

VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico produzido pelo *Streptococcus orientalis* e *Amycolatopsis orientalis*. É ativa apenas contra bactérias Gram-positivas. A vancomicina é um glicopeptídeo com peso molecular de 1.500. É hidrossolúvel e muito estável.

Mecanismos de ação e base da resistência

A vancomicina inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação firme à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do pentapeptídeo peptoglicano nascente (Figura 43-5.). Essa ligação inibe a transglicosilase, impedindo o alongamento do peptidoglicano e a ligação cruzada. Em consequência, o peptidoglicano fica enfraquecido, e a célula torna-se suscetível à lise. A membrana celular também é danificada, contribuindo para o efeito antibacteriano.

A resistência à vancomicina nos enterococos deve-se a uma modificação D-Ala-D-Ala da unidade de formação do peptidoglicano, em que a D-Ala terminal é substituída por D-lactato. Essa alteração resulta na perda de uma ligação de hidrogênio crítica, que facilita a ligação de alta afinidade da vancomicina a seu alvo, com perda da atividade. Esse mecanismo também é observado em cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (CIM ≥ 16 mcg/mL), que adquiriram os determinantes de resistência dos enterococos. O mecanismo subjacente na redução da sensibilidade à vancomicina em cepas de *S. aureus* de resistência intermediária (CIM = 4 a 8 mcg/mL) não está totalmente elucidado. Todavia, essas cepas apresentam uma alteração do metabolismo da parede celular, que resulta em espessamento dessa parede, com número aumentado de resíduos de D-Ala-D-Ala, que atuam como sítios de ligação de extremidade fechada para a vancomicina. A vancomicina é sequestrada dentro da parede celular pelos alvos falsos e talvez não alcance seu local de ação.

Atividade antibacteriana

A vancomicina é bactericida para bactérias Gram-positivas, em concentrações de 0,5 a 10 mcg/mL. Os estafilococos patogênicos, inclusive os que produzem β-lactamase e aqueles resistentes à nafcilina e meticilina, são, em sua maioria, destruídos por 2 mcg/mL ou menos. A vancomicina mata os estafilococos de modo relativamente lento e apenas se as células estiverem em divisão ativa; a taxa é inferior à das penicilinas tanto *in vitro* como *in vivo*. A vancomicina é sinérgica *in vitro* com a gentamicina e estreptomicina contra cepas de *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, que não exibem altos níveis de resistência aos aminoglicosídeos. A vancomicina é ativa contra numerosos anaeróbios Gram-positivos, incluindo *C. difficile*.

Farmacocinética

A vancomicina é pouco absorvida pelo trato intestinal e administrada apenas por via oral para o tratamento da colite causada

booksmedicos.org

por *C. difficile*. As doses parenterais devem ser administradas por via intravenosa. Uma infusão intravenosa de 1 g com duração de 1 hora produz níveis sanguíneos de 15 a 30 mcg/mL durante 1 a 2 horas. O fármaco distribui-se amplamente pelo corpo. Se houver inflamação das meninges, são obtidos níveis no líquido cerebrospinal de 7 a 30% das concentrações séricas simultâneas. Ocorre excreção de 90% do fármaco por filtração glomerular. Na presença de insuficiência renal, pode ocorrer acúmulo acentuado de vancomicina (Tabela 43-2). Em pacientes funcionalmente anéfricos, a meia-vida da vancomicina é de 6 a 10 dias. Uma quantidade significativa (cerca de 50%) da vancomicina é removida durante uma sessão de hemólise convencional quando se utiliza uma membrana de alto fluxo moderna.

Usos clínicos

As principais indicações da vancomicina parenteral consistem em infecções da corrente sanguínea e endocardite causada por estafilococos resistentes à meticilina. Todavia, a vancomicina não é tão efetiva quanto uma penicilina contra os estafilococos para o tratamento de infecções graves, como endocardite causada por cepas sensíveis à meticilina. A vancomicina em associação com a gentamicina constitui um esquema alternativo para o tratamento da endocardite enterocócica em pacientes com alergia grave à penicilina. A vancomicina (em associação à cefotaxima, ceftriaxona ou rifampicina) também é recomendada para o tratamento da meningite suposta ou reconhecidamente causada por uma cepa de pneumococo resistente à penicilina (i.e., CIM para a penicilina > 1 mcg/mL). A dose recomendada para um paciente com função renal normal é de 30 a 60 mg/kg/dia, em 2 ou 3 doses fracionadas. O esquema tradicional em adultos com função renal normal é de 1 g a cada 12 horas (cerca de 30 mg/kg/dia); todavia, essa dose geralmente não alcança as concentrações mínimas (15 a 20 mcg/mL) recomendadas para infecções graves. No caso de infecções graves (ver adiante), deve-se administrar uma dose inicial de 45 a 60 mg/kg/dia, com titulação para atingir níveis mínimos de 15 a 20 mcg/mL. A dosagem para crianças é de 40 mg/kg/dia, em 3 ou 4 doses fracionadas. A depuração da vancomicina é diretamente proporcional à da creatinina, e deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal. Para pacientes submetidos à hemodiálise, um esquema posológico comum consiste em uma dose de ataque de 1 g, seguida de 500 mg depois de cada sessão de diálise. Nos pacientes que recebem um ciclo prolongado de terapia, devem-se verificar as concentrações mínimas de vancomicina. As concentrações mínimas recomendadas são de 10 a 15 mcg/mL para infecções leves a moderadas, como a celulite, e de 15 a 20 mcg/mL para infecções mais graves, como a endocardite, a meningite e a pneumonia necrosante.

A vancomicina oral, na dose de 0,125 a 0,25 g, a cada 6 horas, é utilizada no tratamento da colite causada por *C. difficile*. Em virtude da emergência de enterococos resistentes à vancomicina e da pressão seletiva potencial da vancomicina oral para esses microrganismos resistentes, o metronidazol vem sendo a terapia inicial preferida nas últimas duas décadas. Entretanto, o uso da vancomicina oral não parece constituir um fator de risco significativo para a aquisição de enterococos resistentes à vancomicina. Além disso, dados clínicos recentes sugerem que a vancomicina está associada a uma resposta clínica mais satisfatória do que o metronidazol nos casos mais graves de colite por *C. difficile*. Por conseguinte, a vancomicina oral pode ser usada como tratamento de primeira linha para casos graves ou que não respondem ao metronidazol.

Efeitos colaterais

São observadas reações adversas em cerca de 10% dos casos. As reações são, em sua maioria, relativamente menores e reversíveis. A vancomicina é irritante para os tecidos, resultando em flebite no local de injeção. Podem ocorrer calafrios e febre. A ototoxicidade é rara, e a nefrotoxicidade, incomum com o uso das preparações atuais. Entretanto, a administração da vancomicina com outro fármaco ototóxico ou nefrotóxico, como um aminoglicosídeo, aumenta o risco dessas toxicidades. Pode-se minimizar a ototoxicidade mantendo-se as concentrações séricas máximas abaixo de 60 mcg/mL. Entre as reações mais comuns, destaca-se a denominada síndrome do "homem vermelho". Essa ruborização relacionada à infusão é causada pela liberação de histamina. Pode ser evitada, em grande parte, pelo prolongamento do período de infusão para 1 a 2 horas ou por meio de pré-tratamento com anti-histamínico, como difenidramina.

TEICOPLANINA

A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico muito semelhante à vancomicina no seu mecanismo de ação e espectro antibacteriano. Ao contrário da vancomicina, pode ser administrada por via intramuscular, bem como por via intravenosa. A teicoplanina apresenta uma meia-vida longa (45 a 70 horas), possibilitando a sua administração em dose única por dia. O fármaco está disponível na Europa, porém ainda não foi aprovado para uso nos Estados Unidos.

TELAVANCINA

A telavancina é um lipoglicopeptídeo semissintético derivado da vancomicina. A telavancina mostra-se ativa contra bactérias Gram-positivas e possui atividade *in vitro* contra numerosas cepas com sensibilidade reduzida à vancomicina. A telavancina apresenta dois mecanismos de ação. À semelhança da vancomicina, a telavancina inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano na parede celular em crescimento. Além disso, altera o potencial de membrana da célula bacteriana e aumenta a permeabilidade da membrana. A meia-vida da telavancina é de aproximadamente 8 horas, permitindo a administração de uma dose intravenosa 1 vez por dia. O fármaco foi aprovado para o tratamento das infecções complicadas da pele e dos tecidos moles e da pneumonia hospitalar, em uma dose de 10 mg/kg intravenosa ao dia. Diferentemente da terapia com vancomicina, não há necessidade de monitorar os níveis séricos de telavancina. A telavancina é potencialmente teratogênica, de modo que a sua administração a mulheres grávidas deve ser evitada.

DALBAVANCINA

A dalbavancina é um lipoglicopeptídeo semissintético derivado da teicoplanina. A dalbavancina compartilha o mesmo mecanismo de ação da vancomicina e da teicoplanina, porém apresenta melhor atividade contra inúmeras bactérias Gram-positivas, inclusive *S. aureus* resistente à meticilina e de resistência intermediária à vancomicina. A dalbavancina não é ativa contra a maioria das cepas de enterococos resistentes à vancomicina. A dalbavancina tem uma meia-vida extremamente longa, de 6 a 11 dias, possibilitando a sua administração intravenosa uma vez por semana. A dalbavancina foi estudada para o tratamento das infecções da pele e dos tecidos moles e infecções da corrente sanguínea associadas a cateter. Está sendo revisada para aprovação nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

OUTROS AGENTES ATIVOS NA PAREDE E MEMBRANA CELULAR

DAPTOMICINA

A daptomicina é um novo produto de fermentação do lipopeptídeo cíclico do *Streptomyces roseosporus* (Figura 43-8). Seu espectro de atividade assemelha-se ao da vancomicina, exceto pela possibilidade de ser ativa contra cepas de enterococos e *S. aureus* resistentes à vancomicina. *In vitro*, a daptomicina possui atividade bactericida mais rápida do que a vancomicina. O mecanismo preciso de ação não está totalmente elucidado, porém sabe-se que a daptomicina liga-se à membrana celular pela inserção dependente de cálcio de sua cauda lipídica. Isso resulta em despolarização da membrana celular, com efluxo de potássio e rápida morte celular (Figura 43-9). A daptomicina é depurada pelos rins. As doses aprovadas são de 4 mg/kg/dose para o tratamento das infecções da pele e dos tecidos moles e de 6 mg/kg/dose para o tratamento da bacteriemia e da endocardite, uma vez ao dia nos pacientes com função renal normal e em dias alternados em pacientes com depuração da creatinina inferior a 30 mL/min. Para as infecções graves, muitos especialistas recomendam o uso de uma dose de 8 a 10 mg/kg. Essas doses mais altas parecem ser seguras e bem toleradas, embora não haja evidências para sustentar uma maior eficácia. Em estudos clínicos conduzidos para demonstrar não inferioridade, a daptomicina teve uma eficácia equivalente à da vancomicina. A daptomicina pode causar miopatia, e os níveis de creatina fosfocinase devem ser monitorados semanalmente. O surfactante pulmonar antagoniza a daptomicina, razão pela qual não deve ser usada no tratamento da pneumonia. A daptomicina também pode causar pneumonite alérgica em pacientes que recebem terapia prolongada (mais de duas semanas). Foram relatados casos de fracasso do tratamento em associação a um aumento da CIM da daptomicina durante a terapia. A daptomicina constitui uma alternativa efetiva para a vancomicina, e o sua função continua sendo estudada.

FOSFOMICINA

A fosfomicina trometamol, um sal estável da fosfomicina (fosfonomicina), inibe um estágio muito inicial da síntese da parede celular bacteriana (Figura 43-5). Trata-se de um análogo do fosfoenolpiruvato, que não tem nenhuma relação estrutural com qualquer outro agente antimicrobiano. A fosfomicina inibe a enzima citoplasmática, a enolpiruvato transferase, por meio de sua ligação covalente ao resíduo de cisteína do sítio ativo e por meio do bloqueio da adição do fosfoenolpiruvato à UDP-*N*-acetilglicosamina. Essa reação constitui a primeira etapa na formação do ácido UDP-*N*-acetilmurâmico, o precursor do ácido *N*-acetilmurâmico, encontrado apenas nas paredes celulares bacterianas. O fármaco é transportado para dentro da célula bacteriana por sistemas de transporte de glicerofosfato ou de glicose 6-fosfato. A resistência deve-se ao transporte inadequado do fármaco para o interior da célula.

A fosfomicina mostra-se ativa contra microrganismos tanto Gram-positivos como Gram-negativos, em concentrações de ≥ 125 mcg/mL. Devem-se efetuar testes de sensibilidade em meios de crescimento suplementados em glicose 6-fosfato, a fim de minimizar as indicações falso-positivas de resistência. Ocorre sinergismo *in vitro* quando a fosfomicina é associada a antibióticos β-lactâmicos, aminoglicosídeos ou fluoroquinolonas.

A fosfomicina trometamol está disponível em formulações tanto orais como parenterais, embora apenas a preparação oral esteja aprovada para uso nos Estados Unidos. A biodisponibilidade oral é de cerca de 40%. As concentrações séricas máximas são de 10 mcg/mL e 30 mcg/mL após uma dose oral de 2 e 4 g, respectivamente. A meia-vida é de cerca de 4 horas. O fármaco ativo é excretado pelos rins, e as concentrações urinárias ultrapassam a CIM para a maioria dos patógenos do trato urinário.

A fosfomicina está aprovada para uso em dose única de 3 g no tratamento das infecções não complicadas do trato urinário inferior em mulheres. O fármaco parece seguro para uso durante a gravidez.

BACITRACINA

A bacitracina é uma mistura peptídica cíclica obtida da cepa Tracy do *Bacillus subtilis* em 1943. Mostra-se ativa contra microrganismos Gram-positivos. A bacitracina inibe a formação da parede celular ao interferir na desfosforilação no ciclo do transportador lipídico, que transfere subunidades de peptidoglicano à parede celular em crescimento (Figura 43-5). Não há resistência cruzada entre a bacitracina e outros agentes antimicrobianos.

A bacitracina é muito nefrotóxica quando administrada por via sistêmica, sendo utilizada apenas topicamente (Capítulo 61). A bacitracina é pouco absorvida. A aplicação tópica resulta em atividade antibacteriana local, sem qualquer

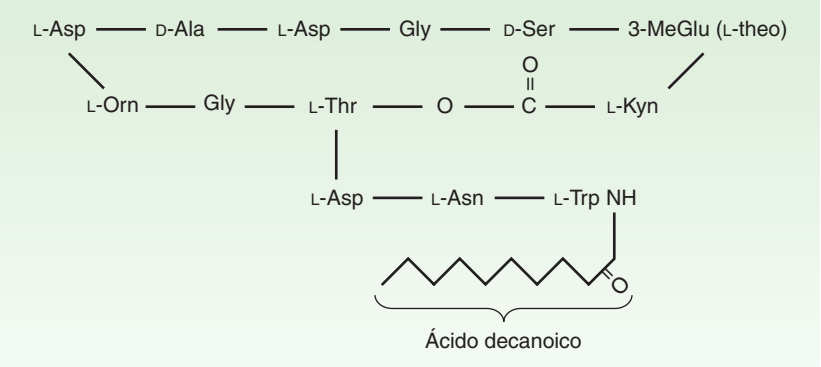


FIGURA 43-8 Estrutura da daptomicina. (Kyn, triptopano desaminado.)

booksmedicos.org

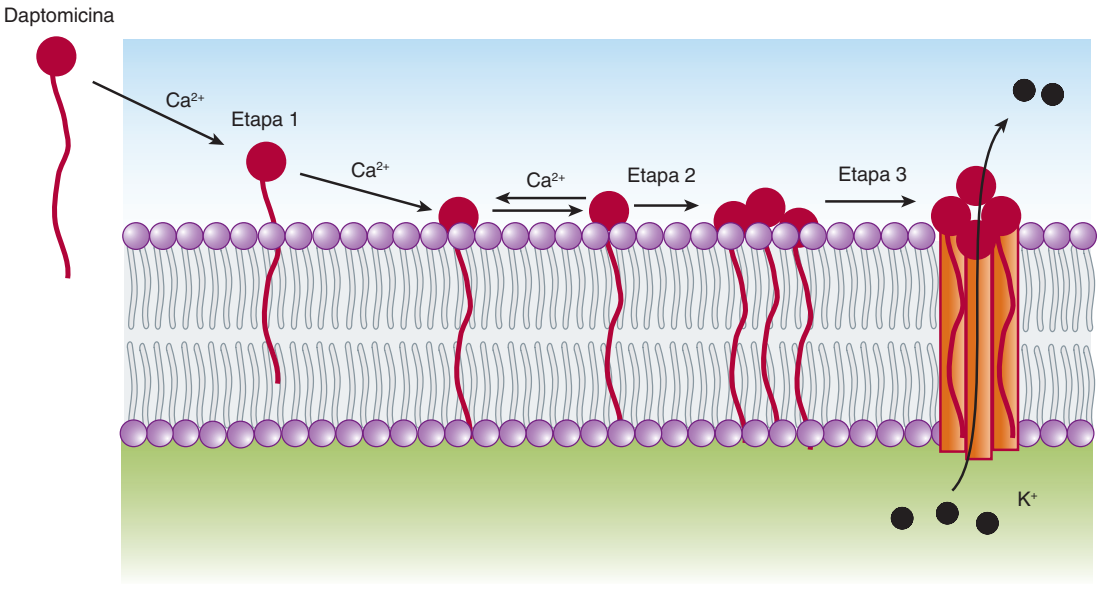


FIGURA 43-9 Mecanismo proposto de ação da daptomicina. Inicialmente, a daptomicina liga-se à membrana citoplasmática (etapa 1) e, em seguida, forma complexos de maneira dependente de cálcio (etapas 2 e 3). A formação de complexos provoca uma rápida perda do potássio celular, possivelmente pela formação de poros, bem como despolarização da membrana. Esse processo é seguido de interrupção na síntese de DNA, RNA e proteína, levando à morte celular. Não ocorre lise celular.

toxicidade sistêmica. A bacitracina, 500 unidades/g em pomada (frequentemente associada com polimixina ou neomicina), está indicada para a supressão da flora bacteriana mista em lesões superficiais da pele, em feridas ou nas mucosas. Podem-se utilizar soluções de bacitracina contendo 100 a 200 unidades/mL em soro fisiológico para irrigação de articulações, feridas ou cavidade pleural.

CICLOSSERINA

A ciclosserina é um antibiótico produzido por *Streptomyces orchidaceous*. É hidrossolúvel e muito instável em pH ácido. Inibe vários microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, porém é usada quase exclusivamente na tuberculose causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos agentes de primeira linha. A ciclosserina é um análogo estrutural da D-alanina e inibe a incorporação da D-alanina no pentapetídeo proteoglicano ao inibir a alanina racemase, que converte a L-alanina em D-alanina, e a D-alanil-D-alanina ligase (Figura 43-5). Após a ingestão de 0,25 g de ciclosserina, os níveis sanguíneos alcançam 20 a 30 mcg/mL – o suficiente para inibir muitas cepas de micobactérias e bactérias Gram-negativas. O fármaco distribui-se de forma ampla pelos tecidos. A maior parte é excretada na forma ativa na urina. A dose para o tratamento da tuberculose é de 0,5 a 1 g/dia, em duas ou três doses fracionadas.

A ciclosserina provoca grave toxicidade do sistema nervoso central relacionada com a dose, com cefaleias, tremores, psicose aguda e convulsões. Quando são mantidas doses abaixo de 0,75 g/dia, esses efeitos geralmente podem ser evitados.

RESUMO Antibióticos β-lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
PENICILINAS				
• Penicilina G	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de sua ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções estreptocócicas e meningocócicas, neurossífilis	Administração IV • depuração renal rápida (meia-vida de 30 min, exigindo, portanto, uma dose a cada 4 h). *Toxicidade:* hipersensibilidade imediata, exantema, crises convulsivas
• *Penicilina V: oral; os baixos níveis sistêmicos limitam o seu uso disseminado*				
• *Penicilina benzatina, penicilina procaína: formulações de ação longa por via intramuscular*				
• *Nafcilina, oxacilina: via intravenosa, estabilidade adicional à β-lactamase estafilocócica, depuração biliar*				
• *Ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, piperacilina: maior atividade contra bactérias Gram-negativas; a adição de um inibidor da β-lactamase restaura a atividade contra muitas bactérias produtoras de β-lactamase*				

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
CEFALOSPORINAS				
• Cefazolina	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de sua ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções da pele e dos tecidos moles, infecções do trato urinário, profilaxia cirúrgica	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1,5 h) • administrada a cada 8 h • pouca penetração no sistema nervoso central • *Toxicidade:* exantema, febre medicamentosa
• *Cefalexina: cefalosporina de primeira geração oral, usada no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles e infecções do trato urinário*				
• *Cefuroxima: cefalosporina de segunda geração, oral e intravenosa, com melhor atividade contra pneumococo e* H. influenzae				
• *Cefotetana, cefoxitina: fármacos de segunda geração administrados por via intravenosa; a sua atividade contra* B. fragilis *possibilita o seu uso em infecções abdominais/pélvicas*				
• *Ceftriaxona: cefalosporina de terceira geração intravenosa, depuração mista com meia-vida longa (6 horas), boa penetração no SNC, com muitas aplicações, incluindo pneumonia, meningite, pielonefrite e gonorreia*				
• *Cefotaxima: cefalosporina de terceira geração intravenosa, semelhante à ceftriaxona; todavia, a depuração é renal, com meia-vida de 1 hora*				
• *Ceftazidima: cefalosporina de terceira geração intravenosa, pouca atividade contra microrganismos Gram-positivos, boa atividade contra* Pseudomonas				
• *Cefepima: cefalosporina de quarta geração administrada por via intravenosa, com ampla atividade e melhor estabilidade à β-lactamase cromossômica*				
• *Ceftarolina: cefalosporina intravenosa ativa contra estafilococos resistentes à meticilina, ampla atividade contra microrganismos Gram-negativos, sem incluir* Pseudomonas				
CARBAPENÊMICOS				
• Imipeném-cilastatina	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de sua ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções graves, como pneumonia e sepse	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1 h), doses a cada 6 a 8 h, adição de cilastina para evitar a hidrólise pela desidropeptidase renal • *Toxicidade:* crises convulsivas, particularmente na presença de insuficiência renal e com altas doses (> 2 g/dia)
• *Meropeném, doripeném: administrados por via intravenosa, com atividade semelhante ao imipeném; estável à desidropeptidase renal, menor incidência de crises convulsivas*				
• *Ertapeném: administrado por via intravenosa; a meia-vida mais longa possibilita a administração de uma única dose ao dia; carece de atividade contra* Pseudomonas *e* Acinetobacter				
MONOBACTÂMICOS				
• Aztreonam	Impede a síntese da parede celular bacteriana por meio de sua ligação e inibição das transpeptidases da parede celular	Rápida atividade contra bactérias sensíveis	Infecções causadas por bactérias Gram-negativas em pacientes com hipersensibilidade imediata às penicilinas	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 1,5 h) • doses a cada 8 h • *Toxicidade:* nenhuma alergenicidade cruzada com as penicilinas
GLICOPEPTÍDEO				
• Vancomicina	Inibe a síntese da parede celular por meio de sua ligação à extremidade D-Ala-D-Ala do peptidoglicano nascente	Atividade contra bactérias sensíveis, destruição mais lenta do que os antibióticos β-lactâmicos	Infecções causadas por bactérias Gram-positivas, incluindo sepse, endocardite e meningite • colite causada por *C. difficile* (formulação oral)	Administração oral, IV • depuração renal (meia-vida de 6 h) • dose inicial de 30 mg/kg/dia em duas ou três doses fracionadas em pacientes com função renal normal • concentrações mínimas de 10 a 15 mcg/mL suficientes para a maioria das infecções. *Toxicidade:* síndrome do "homem vermelho" • nefrotoxicidade
• *Teicoplanina: administrada por via intravenosa, semelhante à vancomicina, exceto por sua meia-vida longa (45 a 70 horas) que possibilita a administração de uma dose ao dia*				
• *Dalbavancina: administrada por via intravenosa, com meia-vida muito longa (6 a 11 dias), permitindo a administração de uma dose uma vez por semana; mais ativa do que a vancomicina*				
• *Telavancina: administrada por via intravenosa, o seu duplo mecanismo de ação resulta em melhor atividade contra bactérias com sensibilidade reduzida à vancomicina, dose uma vez ao dia*				
LIPOPEPTÍDEO				
• Daptomicina	Liga-se à membrana celular, causando despolarização e rápida morte celular	Atividade contra bactérias sensíveis • ação bactericida mais rápida do que a da vancomicina	Infecções causadas por bactérias Gram-positivas, incluindo sepse e endocardite	Administração IV • depuração renal (meia-vida de 8 h) • dose administrada uma vez ao dia • inativada pelo surfactante pulmonar, de modo que não pode ser usada no tratamento da pneumonia • *Toxicidade:* miopatia • recomenda-se a monitoração semanal dos níveis de creatinofosfocinase

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
PENICILINAS
Amoxicilina
Amoxicilina/clavulanato de potássio[1]
Ampicilina
Ampicilina/sulbactam sódico[2]
Carbenicilina
Dicloxacilina
Nafcilina
Oxacilina
Penicilina G
Penicilina G benzatina
Penicilina G procaína
Penicilina V
Piperacilina
Piperacilina e tazobactam sódico[3]
Ticarcilina
Ticarcilina/clavulanato de potássio[4]
CEFALOSPORINAS E OUTROS β-LACTÂMICOS
Cefalosporinas de espectro estreito (de primeira geração)
Cefadroxila
Cefalexina
Cefazolina
Cefalosporinas de espectro intermediário (de segunda geração)
Cefaclor
Cefmetazol
Cefotetana
Cefoxitina
Cefprozila
Cefuroxima
Loracarbefe
Cefalosporinas de amplo espectro (de terceira e de quarta gerações)
Cefdinir
Cefditoreno
Cefepima
Cefixima
Cefotaxima
Cefpodoxima proxetila
Ceftarolina fosamila
Ceftazidima
Ceftibuteno
Ceftizoxima
Ceftriaxona
Monobactâmicos e carbapenêmicos
Aztreonam
Doripeném
Ertapeném
Imipeném/cilastatina
Meropeném
OUTROS FÁRMACOS DISCUTIDOS NESTE CAPÍTULO
Ciclosserina
Daptomicina
Fosfomicina
Telavancina
Vancomicina

[1]O conteúdo de clavulanato varia de acordo com a formulação; ver a bula.

[2]O conteúdo de sulbactam é metade do conteúdo de ampicilina.

[3]O conteúdo de tazobactam é de 12,5% do conteúdo de piperacilina.

[4]O conteúdo de clavulanato é de 0,1 g.

REFERÊNCIAS

Antibiotic resistance threats in the Unites States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.

Biek D et al: Ceftaroline fosamil: A novel broad-spectrum cephalosporin with expanded Gram-positive activity. J Antimicrob Chemother 2010;65 (Suppl 4):iv9.

Billeter M et al: Dalbavancin: A novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. Clin Infect Dis 2008;46:577.

Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004;38:994.

Chang C et al: Overview of penicillin allergy. Clinic Rev Allerg Immunol 2012; 43:84.

Chovel-Sella A et al: The incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. Pediatrics 2013;131:1424.

DePestel DD et al: Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. J Am Pharm Assoc 2008;48:530.

Fowler VG et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355:653.

Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new beta-lactamases. N Engl J Med 2005; 352:380.

Keating GM, Perry CM: Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2005;65:2151.

Leonard SN, Rybak MJ: Telavancin: An antimicrobial with a multifunctional mechanism of action for the treatment of serious gram-positive infections. Pharmacotherapy 2008;28:458.

Mandell L: Doripenem: A new carbapenem in the treatment of nosocomial infections. Clin Infect Dis 2009;49(Suppl 1):S1.

Noskin GA et al: National trends in Staphylococcus aureus infection rates: Impact on economic burden and mortality over a 6-year period. Clin Infect Dis 2007;45:1132.

Rybak M et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82.

Sievart DM et al: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006. Clin Infect Dis 2008;46:668.

Tamma PD et al: The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2013;57:781.

Zar FA et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2007;45:302.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Deve-se prescrever uma cefalosporina de terceira geração por via intravenosa (ceftriaxona ou cefotaxima) com penetração adequada nas meninges inflamadas, ativa contra as bactérias comuns que provocam pneumonia e meningite adquirida na comunidade (pneumococo, meningococo, *Haemophilus*). Deve-se administrar também vancomicina até a obtenção dos resultados de cultura e do antibiograma no caso de um paciente infectado por um pneumococo resistente. Embora o paciente tenha uma história pregressa de exantema como reação à amoxicilina, o quadro clínico não é compatível com reação anafilática. As aminopenicilinas estão frequentemente associadas a exantemas que não são causados por hipersensibilidade tipo I. Nesse caso, é improvável a ocorrência de reatividade cruzada com uma cefaslosporina – em particular com um fármaco de terceira geração –, e o paciente apresenta uma doença potencialmente fatal que exige uma cobertura antibiótica apropriada e comprovada.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

44 Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD

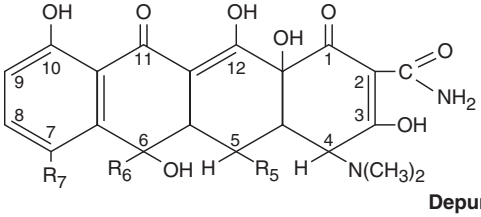
ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 19 anos sem história patológica pregressa significativa se apresenta no ambulatório de sua universidade com queixa de secreção vaginal com odor fétido há duas semanas. Ela nega qualquer febre ou dor abdominal, porém relata sangramento vaginal depois de relação sexual. Quando perguntada sobre sua atividade sexual, ela relata ter tido relação sexual vaginal, por vezes sem proteção, com dois homens nos últimos 6 meses. Procede-se a exame pélvico, positivo para a secreção mucopurulenta a partir do canal endocervical. Não há dor com a movimentação do colo uterino. Uma amostra de urina de jato inicial é obtida para ser testada para clamídias e gonorreia. Também foi solicitado teste de gravidez, pois a paciente relata que está com atraso menstrual. Com a pendência dos resultados, toma-se a decisão de tratá-la empiricamente para cervicite por gonococo e clamídia. Quais são as duas opções de tratamento para sua possível infecção por clamídia? Como sua possível gravidez afeta a decisão de tratamento?

Os medicamentos descritos neste capítulo inibem a síntese proteica bacteriana ao se ligarem e interferirem nos ribossomos. A maioria é bacteriostática, porém alguns são bactericidas contra determinados organismos. Em razão do seu uso excessivo, é comum a resistência à tetraciclina e aos macrolídeos. Exceto pela tigeciclina e pelas estreptograminas, esses antibióticos são, geralmente, administrados por via oral.

TETRACICLINAS

Todas as tetraciclinas possuem a estrutura básica mostrada à direita:



	R_7	R_6	R_5	Depuração renal (mL/min)
Clortetraciclina	—Cl	—CH_3	—H	35
Oxitetraciclina	—H	—CH_3	—OH	90
Tetraciclinas	—H	—CH3	—H	65
Demeclociclina	—Cl	—H	—H	35
Metaciclina	—H	=CH_2*	—OH	31
Doxiciclina	—H	—CH_3*	—OH	16
Minociclina	—$N(CH_3)_2$	—H	—H	10

*Não há – OH na posição 6 na metaciclina e na doxiciclina.

booksmedicos.org

As tetraciclinas livres são substâncias anfotéricas e cristalinas de baixa solubilidade. Estão disponíveis como cloridratos, que são mais solúveis. Essas soluções são ácidas e, com exceção da clortetraciclina, bastante estáveis. As tetraciclinas quelam íons metálicos bivalentes, o que pode interferir em sua absorção e atividade. Um novo análogo da tetraciclina, a tigeciclina, é uma glicilciclina e um derivado semissintético da minociclina.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro que inibem a síntese proteica. As tetraciclinas penetram nos microrganismos em parte por difusão passiva e em parte por um processo de transporte ativo dependente de energia. Os organismos suscetíveis concentram o medicamento no nível intracelular. Uma vez dentro da célula, as tetraciclinas se ligam de maneira reversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, bloqueando a ligação do aminoacil-tRNA ao sítio aceptor no complexo mRNA-ribossomo (Figura 44-1). Isso impede a adição de aminoácidos ao peptídeo em crescimento.

As tetraciclinas são ativas contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive determinados anaeróbios, riquétsias, clamídias e micoplasmas. A atividade antibacteriana é similar na maioria das tetraciclinas, exceto pelo fato de que as cepas resistentes à tetraciclina podem ser sensíveis à doxiciclina, à minociclina e à tigeciclina, que são substratos fracos para a bomba de efluxo se ela for o mecanismo da resistência. As diferenças na eficácia clínica para organismos sensíveis são menores e atribuíveis, em grande parte, a aspectos da absorção, distribuição e excreção de cada fármaco.

Resistência

Três mecanismos de resistência a análogos da tetraciclina foram descritos: (1) influxo comprometido ou efluxo aumentado por meio de uma bomba proteica transportadora ativa; (2) proteção do ribossomo em razão da produção de proteínas que interferem na ligação da tetraciclina com o ribossomo; (3) inativação enzimática. Os mais importantes são a produção de uma bomba de efluxo e a proteção do ribossomo. As espécies Gram-negativas que expressam a bomba de efluxo Tet(AE) são

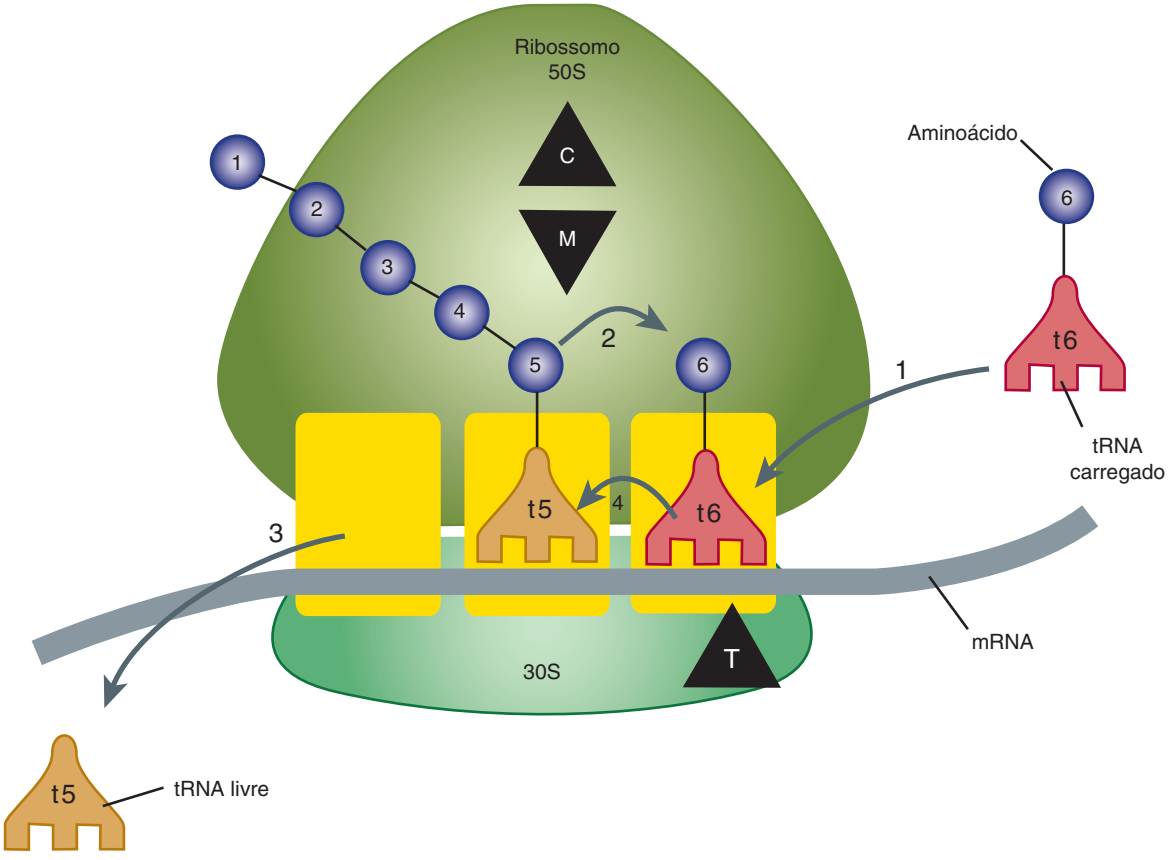


FIGURA 44-1 Etapas da síntese proteica bacteriana e alvos de diversos antibióticos. Os aminoácidos são apresentados como círculos numerados. O complexo 70S mRNA ribossomal está representado com suas subunidades 50S e 30S. Na etapa 1, a unidade do tRNA carregada que transporta o aminoácido 6 liga-se ao sítio aceptor no ribossomo 70S. O tRNA peptidil no sítio doador, com os aminoácidos 1 a 5, liga-se então à cadeia de aminoácido em crescimento ao aminoácido 6 (formação de ligação peptídica, etapa 2). O tRNA livre, deixado no sítio doador, é liberado (etapa 3), e a nova cadeia de 6 aminoácidos com seu tRNA se desloca até o sítio peptidil (translocação, etapa 4). Os sítios de ligação de antibióticos são apresentados esquematicamente como triângulos. O cloranfenicol (C) e os macrolídeos (M) ligam-se à subunidade 50S e bloqueiam a formação da ligação peptídica (etapa 2). As tetraciclinas (T) ligam-se à subunidade 30S e impedem a ligação da próxima unidade tRNA carregada (etapa 1).

booksmedicos.org

resistentes às antigas tetraciclinas, doxiciclina e minociclina. No entanto, são sensíveis à tigeciclina, que não é um substrato para essas bombas. De modo semelhante, a bomba de efluxo Tet(K) dos estafilococos confere resistência à tetraciclina, mas não à doxiciclina, à minociclina ou à tigeciclina, que não são substratos para a bomba. A proteína de proteção ribossomal Tet(M) expressa por Gram-positivos produz resistência à tetraciclina, à doxiciclina e à minociclina, mas não à tigeciclina, que, em razão de seu volumoso constituinte *t*-butilglicilamido, possui um efeito de bloqueio estérico sobre a Tet(M), que se liga ao ribossomo. A tigeciclina é um substrato para as bombas de efluxo codificadas por cromossomo das espécies de *Proteus* e *Pseudomonas aeruginosa* para múltiplos fármacos, responsáveis por sua resistência intrínseca a todas as tetraciclinas, inclusive a tigeciclina.

Farmacocinética

As tetraciclinas diferem em sua absorção após administração oral e em sua eliminação. A absorção após administração oral é de aproximadamente 30% para a clortetraciclina; de 60 a 70% para a tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina e metaciclina; e de 95 a 100% para a doxiciclina e minociclina. A tigeciclina é mal absorvida por via oral e deve ser administrada por via intravenosa. Uma parte da dose da tetraciclina administrada por via oral permanece no lúmen intestinal, altera sua flora e é excretada nas fezes. A absorção ocorre principalmente na parte superior do intestino delgado e é prejudicada por alimentos (exceto doxiciclina e minociclina), por cátions bivalentes (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+}), por laticínios e antiácidos, que contêm cátions multivalentes, e por pH alcalino. Há soluções de tetraciclina especialmente tamponadas preparadas para administração intravenosa.

As tetraciclinas ligam-se em 40 a 80% com as proteínas séricas. Doses orais de 500 mg de cloridrato de tetraciclina ou de oxitetraciclina a cada 6 horas produzem níveis sanguíneos máximos de 4 a 6 mcg/mL. As tetraciclinas administradas por via intravenosa fornecem níveis um pouco mais elevados, mas apenas de maneira temporária. Níveis máximos de 2 a 4 mcg/mL são alcançados com uma dose de 200 mg de doxiciclina ou minociclina. A concentração sérica máxima de tigeciclina no estado de equilíbrio é de 0,6 mcg/mL com a dose-padrão. As tetraciclinas distribuem-se amplamente por tecidos e líquidos orgânicos, exceto pelo líquido cerebrospinal, no qual as concentrações representam 10 a 25% daquelas no soro. A minociclina atinge concentrações muito altas nas lágrimas e na saliva, o que a torna útil na erradicação do estado de portador meningocócico. As tetraciclinas atravessam a placenta para alcançar o feto e também são excretadas no leite. Em consequência da quelação com o cálcio, as tetraciclinas se ligam – e lesionam – dentes e ossos em crescimento. Carbamazepina, fenitoína, barbitúricos e a ingestão crônica de álcool podem encurtar a meia-vida da doxiciclina em 50% por meio da indução das enzimas hepáticas que metabolizam o fármaco.

As tetraciclinas são excretadas principalmente na bile e na urina. As concentrações na bile superam em dez vezes às do soro. Parte do fármaco excretado na bile é reabsorvido no intestino (circulação entero-hepática) e pode contribuir para a manutenção dos níveis séricos. De 10 a 50% de diversas tetraciclinas são excretadas na urina, sobretudo por filtração glomerular. De 10 a 40% do fármaco é excretado nas fezes. A doxiciclina e a tigeciclina, em contraste com outras tetraciclinas, são eliminadas por mecanismos não renais, não se acumulam de forma significativa e não precisam de ajuste de dose na insuficiência renal.

As tetraciclinas são classificadas como de ação curta (clortetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina), intermediária (demeclociclina e metaciclina) ou longa (doxiciclina e minociclina) com base nas meias-vidas séricas de 6 a 8, 12, e 16 a 18 horas, respectivamente. A tigeciclina tem meia-vida de 36 horas. A absorção quase completa e a excreção lenta da doxiciclina e da minociclina permitem dose única diária em determinadas indicações, mas, por convenção, os dois fármacos são geralmente administrados duas vezes ao dia.

Usos clínicos

Uma tetraciclina é o fármaco de escolha no tratamento de infecções provocadas por riquétsias. As tetraciclinas também são excelentes para tratamento de *Mycoplasma pneumoniae*, clamídias e de alguns espiroquetas. São empregadas em combinação com outros medicamentos no tratamento da doença ulcerosa gástrica e duodenal por *Helicobacter pylori*. Podem ser utilizadas em diversas infecções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive infecções por *Vibrio*, desde que o microrganismo não seja resistente. Na cólera, as tetraciclinas interrompem rapidamente a disseminação dos vibriões, mas houve resistência ao medicamento durante epidemias. As tetraciclinas permanecem eficazes na maioria das infecções por clamídia, inclusive as sexualmente transmitidas. A doxiciclina, em associação com ceftriaxona, é uma alternativa para o tratamento de doença gonocócica. Uma tetraciclina – em combinação com outro antibiótico – está indicada no tratamento de peste, tularemia e brucelose. As tetraciclinas são por vezes utilizadas no tratamento ou na profilaxia de infecções por protozoários, por exemplo, aquelas decorrentes do *Plasmodium falciparum* (ver o Capítulo 52). Os outros usos incluem tratamento de acne, crises de bronquite, pneumonia adquirida na comunidade, doença de Lyme, febre recidivante, leptospirose e algumas infecções por micobactérias não tuberculosas (p. ex., *Mycobacterium marinum*). As tetraciclinas já foram usadas no tratamento de diversas infecções comuns, inclusive gastrenterite bacteriana e infecções do trato urinário. Contudo, muitas cepas de bactérias causadoras de infecções tornaram-se resistentes, e outros agentes superaram em muito as tetraciclinas.

A **minociclina**, 200 mg/dia por via oral durante 5 dias, pode erradicar o estado de portador meningocócico, mas, em razão dos efeitos colaterais e da resistência de muitas cepas meningocócicas, dá-se preferência à rifampicina. A **demeclociclina** inibe a ação do hormônio antidiurético no túbulo renal e tem sido utilizada no tratamento da secreção inadequada de hormônio antidiurético ou peptídeos similares por determinados tumores (ver o Capítulo 15).

A **tigeciclina**, a primeira glicilciclina utilizada na prática clínica, possui várias características peculiares em relação às tetraciclinas mais antigas. Muitas cepas resistentes às tetraciclinas são suscetíveis à tigeciclina, já que ela não é afetada pelos determinantes comuns da resistência. Seu espectro de ação é muito amplo. São sensíveis à tigeciclina, sem exceção, os estafilococos coagulase-negativos e o *Staphylococcus aureus*, inclusive cepas resistentes à meticilina, cepas intermediárias e resistentes à vancomicina; estreptococos, sensíveis e resistentes

booksmedicos.org

à penicilina; enterococos, inclusive as cepas resistentes à vancomicina; bastonetes Gram-positivos; enterobactérias; cepas de *Acinetobacter* sp. resistentes a múltiplos fármacos; anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos; riquétsias, *Chlamydia* sp. e *Legionella pneumophila*, e micobactérias de crescimento rápido. Contudo, *Proteus* sp. *e P. aeruginosa* são intrinsicamente resistentes.

A tigeciclina, com apresentação apenas para via intravenosa, é administrada com uma dose de ataque de 100 mg, seguida por doses de 50 mg a cada 12 horas. Da mesma maneira que todas as tetraciclinas, a penetração tecidual e intracelular é excelente; por conseguinte, o volume de distribuição é bastante grande, e as concentrações séricas máximas são baixas. A eliminação ocorre sobretudo por via biliar, e não há necessidade de qualquer ajuste da dose para os pacientes com insuficiência renal. Além dos efeitos da classe das tetraciclinas, o principal efeito colateral da tigeciclina é a náusea, que ocorre em até um terço dos pacientes, com vômitos ocasionais. Nem as náuseas nem os vômitos exigem a interrupção do medicamento.

A tigeciclina está aprovada para tratamento de infecção cutânea e da estrutura cutânea, infecções intra-abdominais e pneumonia adquirida na comunidade. Entretanto, em uma metanálise de ensaios clínicos, a tigeciclina foi associada a aumento pequeno mas significativo no risco de morte em comparação a outros antibióticos usados para tratar essas infecções. Esse fato levou a FDA a publicar uma advertência de que a tigeciclina deve ser reservada para situações em que não haja a possibilidade de tratamentos alternativos. Como as concentrações do medicamento ativo na urina são relativamente baixas, a tigeciclina pode não ser efetiva para as infecções do trato urinário e não está indicada para essa finalidade. A tigeciclina demonstrou atividade *in vitro* contra uma variedade de patógenos nosocomiais multirresistentes (p. ex., *S. aureus* resistente à meticilina, Gram-negativos produtores de β-lactamase de espectro estendido e espécies de *Acinetobacter*); contudo, sua eficácia clínica nas infecções por microrganismos multirresistentes em comparação a outros agentes não foi comprovada.

A. Dosagem oral

A posologia oral das tetraciclinas rapidamente excretadas, equivalente ao cloridrato de tetraciclina, é de 0,25 a 0,5 g, quatro vezes ao dia, para adultos e de 20 a 40 mg/kg/dia para crianças (a partir de 8 anos). Nas infecções sistêmicas graves, indicam-se doses mais altas, pelo menos durante os primeiros dias. A dose diária é de 600 mg de demeclociclina ou metaciclina, 100 mg 1 a 2 vezes ao dia de doxiciclina e 100 mg 2 vezes ao dia de minociclina. A doxiciclina é a tetraciclina oral preferencial porque pode ser administrada duas vezes ao dia, e sua absorção não é afetada de forma significativa pelo alimento. Todas as tetraciclinas são queladas por metais, e nenhuma deve ser administrada por via oral com leite, antiácidos ou sulfato ferroso. Para evitar a deposição nos dentes ou ossos em crescimento, as tetraciclinas devem ser evitadas nas mulheres grávidas e em crianças com menos de 8 anos.

B. Dosagem parenteral

Diversas tetraciclinas estão disponíveis na forma de injeção intravenosa em doses de 0,1 a 0,5 g a cada 6 a 12 horas (semelhante às doses orais), porém a doxiciclina é o agente comumente preferido, na dose de 100 mg a cada 12 a 24 horas. A injeção intramuscular não é recomendada por causa da dor e da inflamação no local da aplicação.

Efeitos colaterais

Reações de hipersensibilidade (febre medicamentosa, erupções cutâneas) às tetraciclinas são incomuns. Muitos efeitos colaterais se devem à toxicidade direta do fármaco ou à alteração da flora microbiana.

A. Efeitos colaterais gastrintestinais

Náusea, vômitos e diarreia são os motivos mais comuns de interrupção das tetraciclinas. Esses efeitos são atribuíveis à irritação local direta do trato intestinal. Náuseas, anorexia e diarreia geralmente podem ser controlados com a administração do fármaco com alimento ou com carboximetilcelulose, com redução da dose ou com suspensão do medicamento.

As tetraciclinas alteram a flora gastrintestinal normal, com supressão dos coliformes sensíveis e crescimento excessivo de pseudomonas, *Proteus*, estafilococos, coliformes resistentes, clostrídeos e *Candida*. Isso pode resultar em distúrbios funcionais intestinais, prurido anal, candidíase vaginal ou oral, ou colite associada ao *Clostridium difficile.* Entretanto, o risco de colite por *C. difficile* talvez seja menor com as tetraciclinas do que com outros antibióticos.

B. Estruturas ósseas e dentes

As tetraciclinas ligam-se de imediato ao cálcio depositado no osso ou no dente recentemente formado em crianças pequenas. Quando uma tetraciclina é administrada durante a gravidez, ela pode se depositar nos dentes fetais, causando fluorescência, alteração na cor e displasia de esmalte. Também pode se depositar nos ossos onde é possível que cause deformidade ou inibição do crescimento. Em razão desses efeitos, as tetraciclinas geralmente são evitadas na gravidez. Quando o medicamento é administrado por longos períodos a crianças com menos de 8 anos, podem ocorrer alterações similares.

C. Outras toxicidades

As tetraciclinas podem comprometer a função hepática, principalmente durante a gravidez, em pacientes com insuficiência hepática preexistente e quando doses altas são administradas por via intravenosa. Há relatos de necrose hepática com doses diárias de 4 g ou mais por via intravenosa.

Acidose tubular renal e síndrome de Fanconi foram atribuídas à administração de preparações de tetraciclina fora da validade. As tetraciclinas administradas com diuréticos podem causar nefrotoxicidade. As tetraciclinas, exceto a doxiciclina, podem se acumular até níveis tóxicos em pacientes com função renal comprometida.

A injeção intravenosa pode causar trombose venosa. A injeção intramuscular produz irritação local dolorosa e deve ser evitada.

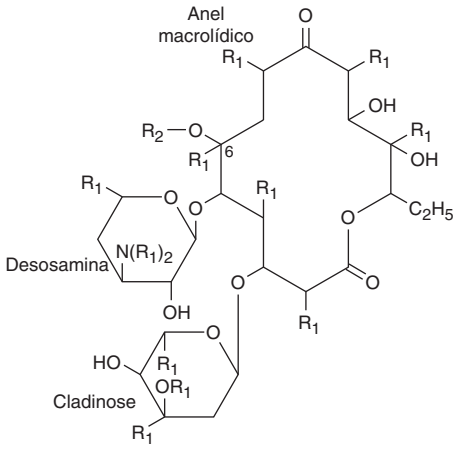
A tetraciclina administrada por via sistêmica, em especial a demeclociclina, pode induzir sensibilidade à luz solar ou ultravioleta, em particular nas pessoas de pele clara.

Tontura, vertigem, náusea e vômitos foram observados, particularmente com minociclina. Com dose entre 200 a 400 mg/dia de minociclina, 35 a 70% dos pacientes apresentam essas reações. Esses sintomas também podem ocorrer com doses maiores de doxiciclina.

booksmedicos.org

MACROLÍDEOS

Os macrolídeos formam um grupo de compostos intimamente correlacionados caracterizados por um anel de lactona macrocíclico (geralmente com 14 ou 16 átomos), ao qual se ligam desoxiaçúcares. O fármaco protótipo, a eritromicina, que consiste em duas moléculas de açúcar presas a um anel de lactona com 14 átomos, foi obtido em 1952, a partir do *Streptomyces eritreus*. A claritromicina e a azitromicina são derivados semissintéticos da eritromicina.



Eritromicina (R_1 = CH_3, R_2 = H)
Claritromicina (R_1, R_2 = CH_3)

ERITROMICINA

Química

A estrutura geral da eritromicina está ilustrada com o anel macrolídeo e com os açúcares desosamina e cladinose. Ela é pouco solúvel em água (0,1%), porém se dissolve de imediato em solventes orgânicos. As soluções são bastante estáveis a 4°C, porém perdem rapidamente a atividade a 20°C e em pH ácido. As eritromicinas geralmente são dispensadas como ésteres e sais diversos.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

A ação antibacteriana da eritromicina e de outros macrolídeos pode ser inibitória ou bactericida, principalmente em concentrações mais elevadas, para os organismos sensíveis. A atividade é aumentada em pH alcalino. A inibição da síntese proteica ocorre por meio da ligação ao RNA ribossomal 50S. O sítio de ligação é próximo ao centro da peptidiltransferase, sendo o alongamento da cadeia peptídica (i.e., transpeptidação) impedido pelo bloqueio do túnel de saída do polipeptídeo. Em consequência, o peptidil-tRNA é dissociada do ribossomo. A eritromicina também inibe a formação da subunidade ribossomal 50S (Figura 44-1).

A eritromicina é ativa contra as cepas suscetíveis de organismos Gram-positivos, principalmente pneumococos, estreptococos, estafilococos e corinebactérias. Também são sensíveis *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae*, *H. pylori*, *Listeria monocytogenes,* e algumas micobactérias *(Mycobacterium kansasii, Mycobacterium scrofulaceum).* Organismos Gram-negativos, como *Neisseria* sp., *Bordetella pertussis, Bartonella henselae,* e *Bartonella quintana* e algumas espécies de *Rickettsia*, *Treponema pallidum*, e espécies de *Campylobacter* são sensíveis. O *Haemophilus influenzae* é um pouco menos sensível.

Em geral, a resistência à eritromicina é codificada por plasmídeo. Foram identificados três mecanismos: (1) permeabilidade reduzida da membrana celular ou efluxo ativo; (2) produção (por enterobactérias) de esterases que hidrolisam macrolídeos; (3) modificação do sítio de ligação ribossomal (a chamada proteção ribossomal) por mutação cromossomal ou por metilase constitucional ou indutível por macrolídeo. O efluxo e a produção de metilase são os dois mecanismos de resistência mais importantes nos organismos Gram-positivos. A resistência cruzada é total entre a eritromicina e os outros macrolídeos. A produção própria de metilase também confere resistência a compostos estruturalmente desconexos, mas similares do ponto de vista mecânico, como a clindamicina e a estreptogramina B (a chamada resistência a macrolídeo-lincosamida-estreptogramina ou do tipo MLS-B), que compartilham o mesmo sítio de ligação ribossomal. Como os não macrolídeos são indutores fracos da metilase, as cepas que expressam uma metilase indutível parecem suscetíveis *in vitro*. No entanto, mutantes constitucionais resistentes podem ser selecionados e surgir durante a terapia com clindamicina.

Farmacocinética

A eritromicina base é destruída pelo ácido gástrico e deve ser administrada com revestimento entérico. O alimento interfere na absorção. Os estearatos e os ésteres apresentam resistência razoável ao ácido e são um pouco mais bem absorvidos. O sal lauril do éster propionílico da eritromicina (estolato de eritromicina) é a preparação oral mais bem absorvida. A dose oral de 2 g/dia resulta em concentrações séricas de eritromicina base e éster de aproximadamente 2 mcg/mL. No entanto, apenas a base é ativa do ponto de vista microbiológico, e sua concentração tende a ser similar, independentemente da formulação. A dose intravenosa de 500 mg de lactobionato de eritromicina produz concentrações séricas de 10 mcg/mL uma hora após a administração. A meia-vida sérica é de cerca de uma hora e meia, normalmente, e de cinco horas em pacientes com anúria. Não há necessidade de ajuste na insuficiência renal. A eritromicina não é removida por diálise. Grandes quantidades da dose administrada são excretadas na bile e perdidas nas fezes, excretando-se apenas 5% na urina. O medicamento absorvido distribui-se amplamente, exceto para cérebro e líquido cerebrospinal. A eritromicina é capturada por leucócitos polimorfonucleares e macrófagos. Ela atravessa a placenta e alcança o feto.

Usos clínicos

A eritromicina é o medicamento preferencial tradicional nas infecções por corinebactérias (difteria, sepse por corinebactéria, eritrasma) e nas infecções respiratória, neonatal, ocular ou genital por clamídias. Embora tenha sido usada no tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade em razão do seu espectro de ação incluir pneumococos, *M. pneumoniae* e *L. pneumophila*, os novos macrolídeos atualmente são mais usados.

booksmedicos.org

A resistência aos macrolídeos também tem aumentado em pneumococos e *M. pneumoniae*. A eritromicina também foi usada em substituição à penicilina em indivíduos alérgicos à penicilina com infecção causada por estafilococos e estreptococos. O surgimento de resistência à eritromicina nos estafilococos e em cepas de estreptococos do grupo A tornou menos interessante o uso dos macrolídeos como agentes de primeira linha no tratamento de faringites e infecções de pele e tecidos moles. A eritromicina tem sido recomendada para profilaxia de endocardite durante procedimentos dentários em indivíduos com cardiopatia valvar, embora a clindamicina, mais bem tolerada, a tenha substituído em grande parte. Embora seja o sal mais bem absorvido, o estolato de eritromicina impõe o maior risco de reações adversas. Por conseguinte, os sais de estearato ou de succinato talvez tenham preferência.

A dose oral de eritromicina base, na forma de estearato ou de estolato, é de 0,25 a 0,5 g a cada 6 horas (para crianças, 40 mg/kg/dia). A dose de etilsuccinato de eritromicina é de 0,4 a 0,6 g a cada 6 horas. A eritromicina base oral (1 g) é por vezes combinada à neomicina ou à canamicina oral para o preparo pré-operatório do cólon. A dose intravenosa de gluceptato ou lactobionato de eritromicina é de 0,5 a 1 g a cada 6 horas para adultos e de 20 a 40 mg/kg/dia para crianças. Recomenda-se a dose mais alta no tratamento de pneumonia causada por *L. pneumophila*.

Efeitos colaterais

Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia são comuns. A intolerância gastrintestinal, causada por estimulação direta da motilidade intestinal, é o motivo mais comum para interrupção da eritromicina e substituição por outro antibiótico.

As eritromicinas, principalmente o estolato, podem produzir hepatite colestática aguda (febre, icterícia, comprometimento da função hepática), provavelmente como reação de hipersensibilidade. Muitos pacientes se recuperam, mas a hepatite reincide quando o fármaco é novamente administrado. As outras reações alérgicas são febre, eosinofilia e exantemas.

Os metabólitos da eritromicina inibem enzimas do citocromo P450 e, assim, aumentam as concentrações séricas de inúmeros fármacos, inclusive teofilina, varfarina, ciclosporina e metilprednisolona. A eritromicina aumenta as concentrações séricas da digoxina oral ao aumentar sua biodisponibilidade.

CLARITROMICINA

A claritromicina é derivada da eritromicina por adição de um grupo metila, o que aumentou a estabilidade ácida e a absorção oral. Seu mecanismo de ação é idêntico ao da eritromicina. A claritromicina e a eritromicina assemelham-se em relação à atividade antibacteriana, exceto pelo fato de que a claritromicina é mais ativa contra o complexo *Mycobacterium avium* (ver Capítulo 47). A claritromicina também apresenta atividade contra *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma gondii,* e *H. influenzae*. Os estreptocos e estafilocos resistentes à eritromicina também são resistentes à claritromicina.

Uma dose de 500 mg de claritromicina produz concentrações séricas de 2 a 3 mcg/mL. A meia-vida mais longa da claritromicina (6 horas) em comparação com a eritromicina permite a administração duas vezes ao dia. A dose recomendada é 250 a 500 mg, duas vezes ao dia, ou 1.000 mg da formulação de liberação prolongada uma vez ao dia. A claritromicina penetra bem na maioria dos tecidos, com concentrações iguais ou superiores às séricas.

A claritromicina é metabolizada no fígado. O principal metabólito é a 14-hidroxiclaritromicina, que também apresenta atividade antibacteriana. Partes do fármaco ativo e este metabólito principal são eliminados na urina, recomendando-se a redução da dosagem (p. ex., uma dose de ataque de 500 mg, seguida por 250 mg 1 ou 2 vezes ao dia) para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min. A claritromicina possui interações medicamentosas similares às descritas para a eritromicina.

As vantagens da claritromicina em comparação com a eritromicina são menor incidência de intolerância gastrintestinal e administração menos frequente.

AZITROMICINA

A azitromicina, um composto macrolídeo com anel de lactona de 15 átomos, deriva da eritromicina por meio da adição de um nitrogênio metilado no anel de lactona. Seus espectros de ação, mecanismo de ação e usos clínicos são similares aos da claritromicina. A azitromicina é ativa contra o complexo *M. avium* e contra o *T. gondii*. A azitromicina é um pouco menos ativa do que a eritromicina e a claritromicina contra estafilococos e estreptococos, mas um pouco mais ativa contra o *H. influenzae*. A azitromicina é bastante ativa contra espécies de *Chlamydia*.

A azitromicina difere da eritromicina e da claritromicina principalmente nas propriedades farmacocinéticas. Uma dose de 500 mg de azitromicina produz concentrações séricas relativamente baixas de cerca de 0,4 mcg/mL. No entanto, a azitromicina penetra muito bem na maioria dos tecidos (exceto no líquido cerebrospinal) e nas células fagocíticas, e as concentrações no tecido excedem as do soro em 10 a 100 vezes. O fármaco é liberado lentamente dos tecidos (meia-vida tecidual de 2 a 4 dias) o que resulta em uma meia-vida de eliminação de cerca de três dias. Essas propriedades peculiares permitem a administração de dose única diária e, em muitos casos, o encurtamento da duração do tratamento. Por exemplo, uma única dose de 1 g de azitromicina é tão efetiva quanto uma série de 7 dias de doxiciclina no tratamento de uretrite e cervicite por clamídia. A pneumonia adquirida na comunidade pode ser tratada com azitromicina administrada como uma dose de ataque de 500 mg, seguida por uma dose única diária de 250 mg nos quatro dias seguintes.

A azitromicina é rapidamente absorvida e bem tolerada por via oral. Deve ser administrada uma hora antes ou duas horas após as refeições. Antiácidos à base de alumínio e magnésio não alteram a biodisponibilidade, porém retardam a absorção e reduzem as concentrações séricas máximas. Como possui um anel de lactona de 15 componentes (não de 14), a azitromicina não inativa as enzimas do citocromo P450 e, por conseguinte, está livre das interações medicamentosas que ocorrem com a eritromicina e com a claritromicina.

Os antibióticos macrolídeos prolongam o intervalo QT em razão do efeito sobre os canais de potássio. O prolongamento do intervalo QT pode causar arritmia tipo *torsades de pointes*. Trabalhos recentes sugerem que a azitromicina pode estar associada a um pequeno aumento no risco de morte cardíaca.

booksmedicos.org

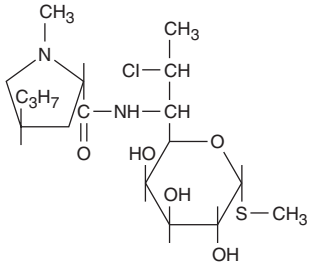
CETOLÍDEOS

Os cetolídeos são macrolídeos semissintéticos com anéis de 14 componentes, que diferem da eritromicina em razão da substituição de um grupamento 3-ceto por um açúcar 1-cladinose neutro. A **telitromicina** está aprovada para uso clínico limitado. É ativa *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* sp., *L. pneumophila, Chlamydia* sp., *H. pylori, Neisseria gonorrhoeae, B. fragilis, T. gondii,* e algumas micobactérias não tuberculosas. Muitas cepas resistentes a macrolídeos são suscetíveis aos cetolídeos, porque a modificação estrutural desses compostos os torna substratos pobres para a resistência mediada por bomba de efluxo; ligam-se aos ribossomos de algumas espécies bacterianas com afinidade maior do que os macrolídeos.

A biodisponibilidade oral da telitromicina é de 57%; em geral, a penetração tecidual e intracelular é boa. A telitromicina é metabolizada no fígado e eliminada por uma combinação das vias de excreção biliar e urinária. Ela é administrada como uma dose única diária de 800 mg, o que resulta em concentrações séricas máximas de aproximadamente 2 mcg/mL. Trata-se de inibidor reversível do sistema enzimático CYP3A4 que pode prolongar ligeiramente o intervalo QT_c. Nos Estado Unidos, a telitromicina atualmente é indicada apenas para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. Outras infecções do trato respiratório foram retiradas das indicações quando se descobriu que o uso da telitromicina pode resultar em hepatite e insuficiência hepática. A telitromicina também está contraindicada em pacientes com *miastenia gravis*, já que pode agravar a doença.

CLINDAMICINA

A clindamicina é um derivado da **lincomicina** com substituição do cloro, um antibiótico que é produzido pelo *Streptomyves lincolnensis*.



Clindamicina

Mecanismo de ação e atividade antibacteriana

A clindamicina, assim como a eritromicina, inibe a síntese proteica ao interferir na formação de complexos de iniciação e nas reações de translocações aminoacil. O sítio de ligação da clindamicina na subunidade 50S do ribossomo bacteriano é idêntico ao da eritromicina. Estreptococos, estafilococos e pneumococos são inibidos pela clindamicina, 0,5 a 5 mcg/mL. Enterococos e organismos aeróbios Gram-negativos são resistentes. *Bacteroides* sp. e outros anaeróbios, Gram-positivos e Gram-negativos, geralmente são sensíveis. A resistência à clindamicina, que geralmente confere resistência cruzada com os macrolídeos, deve-se (1) à mutação do sítio do receptor ribossomal, (2) à modificação do receptor por uma metilase expressa em nível constitucional (ver "Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana", p. 792) e (3) à inativação enzimática da clindamicina. Espécies Gram-negativas apresentam resistência intrínseca em razão da baixa permeabilidade da membrana externa.

Farmacocinética

As doses orais de clindamicina, 0,15 a 0,3 g a cada 8 horas (10 a 20 mg/kg/dia para crianças), proporcionam níveis séricos de 2 a 3 mcg/mL. Quando administrada por via intravenosa, 600 mg de clindamicina a cada 8 horas propiciam níveis de 5 a 15 mcg/mL. O fármaco apresenta ligação proteica de aproximadamente 90%. A clindamicina penetra bem na maioria dos tecidos, sendo o cérebro e o líquido cerebrospinal importantes exceções. Ela penetra bem em abscessos e é ativamente captada e concentrada por células fagocíticas. A clindamicina é metabolizada pelo fígado; o fármaco ativo e os metabólitos ativos são excretados na bile e na urina. Sua meia-vida é de aproximadamente 2 horas e meia nos indivíduos normais, aumentando para 6 horas em pacientes com anúria. Nenhum ajuste de dose é necessário em caso de insuficiência renal.

Usos clínicos

A clindamicina está indicada para tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles provocadas por estreptococos e estafilococos. Com frequência, é ativa contra cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina adquiridas na comunidade, causa cada vez mais comum de infecções na pele e em tecidos moles. A clindamicina também está indicada para tratamento de infecções anaeróbias causadas por *Bacteroides* sp. e outros anaeróbios. A clindamicina, por vezes em combinação com um aminoglicosídeo ou com cefalosporina, é empregada para tratar lesões perfurantes do abdome e do intestino, infecções no trato genital feminino (p. ex., aborto séptico, abscessos pélvicos ou doença inflamatória pélvica) e abscessos pulmonares. Atualmente, recomenda-se a clindamicina em lugar da eritromicina para profilaxia da endocardite em pacientes com cardiopatia valvar que serão submetidos a determinados procedimentos odontológicos e que sejam significativamente alérgicos à penicilina. A clindamicina associada à primaquina é uma alternativa efetiva para a associação sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento de pneumonia moderada a grave por *Pneumocystis jiroveci* em pacientes com Aids. Também é utilizada com a pirimetamina no tratamento da toxoplasmose cerebral relacionada à Aids.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais comuns são diarreia, náuseas e exantema cutâneo. Por vezes ocorrem comprometimento da função hepática (com ou sem icterícia) e neutropenia. A administração de clindamicina representa fator de risco de diarreia e colite causada por *C. difficile*.

ESTREPTOGRAMINAS

Mecanismo de ação e atividade antibacteriana

A associação **quinupristina-dalfopristina** combina duas estreptograminas – quinupristina, uma estreptogramina B, e dalfopristina, uma estreptogramina A – na proporção de 30:70.

booksmedicos.org

As estreptograminas compartilham o mesmo sítio de ligação ribossomal com os macrolídeos e com a clindamicina; assim, inibem a síntese proteica de maneira idêntica. Essa associação forma um agente bactericida de ação rápida contra a maioria dos organismos sensíveis, com a exceção do *Enterococcus faecium*, que é eliminado lentamente. É ativa contra cocos Gram-positivos, inclusive cepas de estreptococos resistentes a diversos fármacos, cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, cepas de estafilococos resistentes e sensíveis à meticilina, e *E. faecium* (mas não contra o *Enterococcus faecalis*). A resistência deve-se à modificação do sítio de ligação da quinupristina (resistência do tipo MLS-B), inativação enzimática da dalfopristina ou efluxo.

Farmacocinética

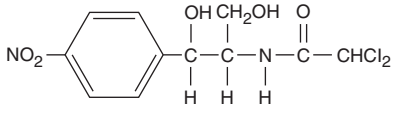
A associação quinupristina-dalfopristina é administrada por via intravenosa na posologia de 7,5 mg/kg a cada 8 a 12 horas. As concentrações séricas máximas após infusão de 7,5 mg/kg durante 60 minutos são de 3 mcg/mL para a quinupristina e de 7 mcg/mL para a dalfopristina. A quinupristina e a dalfopristina são metabolizadas rapidamente, com meias-vidas de 0,85 e 0,7 hora, respectivamente. A eliminação ocorre sobretudo por via fecal. Não há necessidade de ajuste de dose em caso de insuficiência renal, diálise peritonial ou hemodiálise. No entanto, pacientes com insuficiência hepática podem não tolerar o fármaco nas doses usuais em razão do aumento da área sob a curva de concentração da substância principal e dos metabólitos. Talvez isso exija redução da dose para 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou para 5 mg/kg a cada 8 horas. A quinupristina e a dalfopristina inibem de modo significativo a CYP3A4, que metaboliza a varfarina, o diazepam, o astemizol, a terfenadina, a cisaprida, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e a ciclosporina, entre outros fármacos. Talvez haja necessidade de reduzir a dose de ciclosporina.

Usos clínicos e efeitos colaterais

A associação quinupristina-dalfopristina está aprovada para tratamento das infecções provocadas por estafilococos ou por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina, mas não por *E. faecalis*, que apresenta resistência intrínseca, provavelmente em razão de mecanismo de resistência do tipo efluxo. As principais toxicidades são os eventos relacionados com a infusão, como dor local e uma síndrome de artralgia-mialgia.

CLORANFENICOL

O cloranfenicol cristalino é um composto estável e neutro, com a seguinte estrutura:



Cloranfenicol

É solúvel em álcool, porém pouco solúvel em água. O succinato de cloranfenicol, empregado para a administração parenteral, é altamente hidrossolúvel. É hidrolisado *in vivo* com liberação de cloranfenicol livre.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

O cloranfenicol é um potente inibidor da síntese proteica bacteriana. Liga-se de forma reversível à subunidade 50S do ribossomo bacteriano (Figura 44-1) e inibe a formação da ligação peptídica (etapa 2). O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro ativo contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios. Também é ativo contra *Rickettsiae*, mas não contra *Chlamydiae*. A maior parte das bactérias Gram-positivas sofre inibição em concentrações de 1 a 10 mcg/mL, e muitas bactérias Gram-negativas são inibidas por concentrações de 0,2 a 0,5 mcg/mL. *H. influenzae, Neisseria meningitidis,* e algumas cepas de bacteroides são altamente sensíveis; no caso destes organismos, o cloranfenicol pode ser bactericida.

É possível o surgimento de baixa resistência ao cloranfenicol a partir de grandes populações de células sensíveis ao fármaco por seleção de mutantes menos permeáveis à substância. A resistência clinicamente significativa se deve à produção de cloranfenicol acetiltransferase, uma enzima codificada por plasmídeo que inativa a substância.

Farmacocinética

A dose-padrão para o cloranfenicol é 50 a 100 mg/kg/dia. Com administração oral, o cloranfenicol cristalino é absorvido de forma rápida e completa. Uma dose oral de 1 g produz níveis sanguíneos entre 10 e 15 mcg/mL. O palmitato de cloranfenicol é um profármaco hidrolisado no intestino que libera cloranfenicol livre. A apresentação de uso parenteral é um profármaco, o succinato de cloranfenicol, que é hidrolisado liberando cloranfenicol livre e produzindo níveis sanguíneos um pouco mais baixos do que aqueles obtidos com a administração oral do medicamento. O cloranfenicol distribui-se amplamente em quase todos os tecidos e líquidos orgânicos, inclusive o sistema nervoso central e o líquido cerebrospinal, de modo que a concentração de cloranfenicol no tecido cerebral pode ser igual àquela no soro. O fármaco penetra de imediato nas membranas celulares.

A maior parte do fármaco é inativada por conjugação com o ácido glicurônico (principalmente no fígado) ou por redução para inativar as aril aminas. O cloranfenicol ativo (cerca de 10% da dose total administrada) e seus produtos de degradação inativos são eliminados na urina. Uma pequena quantidade do fármaco ativo é excretado na bile e nas fezes. A dose sistêmica de cloranfenicol não precisa ser modificada na insuficiência renal, porém deve ser bastante reduzida na insuficiência hepática. Os neonatos com menos de uma semana de vida e os lactentes prematuros também depuram o cloranfenicol de maneira menos apropriada, por isso a dose deve ser reduzida para 25 mg/kg/dia.

Usos clínicos

Em razão do seu potencial tóxico, da resistência bacteriana e da disponibilidade de muitas outras alternativas efetivas, o cloranfenicol raramente é empregado nos Estados Unidos. O medicamento pode ser considerado no tratamento de infecções graves por riquétsias, como tifo e febre maculosa das montanhas rochosas. É uma alternativa aos antibióticos β-lactâmicos no tratamento da meningite bacteriana em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade graves à penicilina. Administram-se 50 a 100 mg/kg/dia fracionados em quatro doses.

booksmedicos.org

O cloranfenicol é usado topicamente no tratamento de infecções oculares considerando seu amplo espectro e sua penetração nos tecidos oculares e no humor aquoso. Ele não é eficaz para infecções por clamídias.

Efeitos colaterais

Ocasionalmente, os adultos evoluem com distúrbios gastrintestinais, inclusive náuseas, vômitos e diarreia. Esses sintomas são raros em crianças. É possível ocorrer candidíase oral ou vaginal em consequência de alteração na flora microbiana normal.

Comumente, o cloranfenicol produz supressão reversível da produção de eritrócitos relacionada à dose, quando superior a 50 mg/kg/dia após 1 a 2 semanas. A anemia aplásica, uma consequência rara (1 em 24.000 a 40.000 séries de terapia) da administração de cloranfenicol por qualquer via, é uma reação idiopática não relacionada à dose, embora ocorra com mais frequência em função do uso prolongado. A anemia tende a ser irreversível e pode ser fatal, embora possa responder ao transplante de medula óssea ou à terapia imunossupressora.

Os neonatos carecem do mecanismo de conjugação do ácido glicurônico efetivo para a degradação e destoxificação do cloranfenicol. Por conseguinte, quando os lactentes recebem dosagens superiores a 50 mg/kg/dia, o fármaco pode se acumular, resultando na **síndrome do bebê cinzento**, com vômitos, flacidez, hipotermia, coloração acinzentada, choque e colapso vascular. Para evitar esse efeito tóxico, o cloranfenicol deve ser empregado com cautela em lactentes, e a dosagem, limitada a 50 mg/kg/dia nos lactentes a termo com mais de uma semana de vida (ou menos durante a primeira semana de vida) e a 25 mg/kg/dia nos prematuros.

O cloranfenicol inibe as enzimas microssomais hepáticas que metabolizam diversos fármacos. As meias-vidas são prolongadas, e as concentrações séricas da fenitoína, tolbutamida, clorpropamida e varfarina, aumentadas.

OXAZOLIDINONAS

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

A **linezolida** é um membro das oxazolidinonas, uma nova classe de antibióticos sintéticos. É ativa contra microrganismos Gram-positivos, inclusive estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaeróbios gram-positivos e bastonetes Gram-positivos como as corinebactérias, *Nocardia* sp., e *L. monocytogenes*. Trata-se de um agente primariamente bacteriostático, mas com ação bactericida contra estreptococos. Também é ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

A linezolida inibe a síntese proteica ao impedir a formação do complexo ribossomal que a inicia. Seu sítio de ligação peculiar, localizado no RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, faz não haver resistência cruzada com outras classes de fármacos. A resistência é causada por mutações do sítio de ligação da linezolida no RNA ribossomal 23S.

Farmacocinética

A linezolida apresenta biodisponibilidade de 100% após administração oral com meia-vida de 4 a 6 horas. É metabolizada pela via oxidativa, proporcionando dois metabólitos inativos. Não é indutora nem inibidora das enzimas do citocromo P450. As concentrações séricas máximas alcançam em média 18 mcg/mL após uma dose oral de 600 mg. A dose recomendada para a maioria das indicações é 600 mg duas vezes ao dia por via oral ou intravenosa.

Usos clínicos

A linezolida está aprovada para as infecções por *E. faecium* resistentes à vancomicina, pneumonia associada aos serviços de saúde, pneumonia adquirida na comunidade e infecções de pele e tecidos moles complicadas ou não complicadas por bactérias Gram-positivas sensíveis. Entre as indicações não indicadas na bula (*off label*) estão tratamento de tuberculose multirresistente e de infecções por *Nocardia*.

Efeitos colaterais

A principal toxicidade da linezolida é hematológica; os efeitos são reversíveis e geralmente leves. A trombocitopenia é a manifestação mais comum (observada em cerca de 3% dos tratamentos), em particular quando o medicamento é administrado por mais de 2 semanas. Também é possível ocorrer anemia e neutropenia, com maior frequência em pacientes com predisposição à ou supressão subjacente da medula óssea. Casos de neuropatia óptica e periférica e de acidose láctica foram relatados com cursos prolongados de linezolida. Acredita-se que esses efeitos colaterais estejam relacionados à inibição da síntese proteica mitocondrial induzida pela linezolida. Há relatos de síndrome serotoninérgica em casos em que a linezolida foi administrada em conjunto com com fármacos serotoninérgicos, mais comumente antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A FDA publicou uma advertência acerca do uso desse fármaco com agentes serotoninérgicos.

A **tedizolida** é a fração ativa do profármaco fosfato de tedizolida, a próxima geração da oxazolidinona, com grande potência contra bactérias Gram-positivas, incluindo o *S. aureus* resistente à meticilina. Está atualmente nas últimas etapas do desenvolvimento clínico para tratamento de infecção de pele e tecidos moles e de pneumonia associada aos cuidados de saúde. Entre as possíveis vantagens em relação à linezolida estão maior potência contra os estafilococos e administração uma vez ao dia.

booksmedicos.org

RESUMO Tetraciclinas, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
TETRACICLINAS				
• Tetraciclina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com a subunidade ribossomal 30S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	Infecções causadas por micoplasmas, clamídias, riquétsias, alguns espiroquetas • malária • *H. pylori* • acne	Oral • depuração mista (meia-vida de 8 h) • dose a cada 6 h • os cátions bivalentes prejudicam a absorção oral • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, hepatotoxicidade, fotossensibilidade, deposição no osso e nos dentes
• *Doxiciclina: oral e IV; meia-vida mais longa (18 h), administrada 2 ×/dia; eliminação não renal; a absorção é minimamente afetada por cátions divalentes; usada para tratar pneumonia adquirida na comunidade e crises de bronquite*				
• *Minociclina: oral; meia-vida mais longa (16 h), administrada 2 ×/dia; frequentemente provoca toxicidade vestibular reversível*				
• *Tigeciclina: IV; não afetada pelos mecanismos comuns de resistência à tetraciclina; espectro de atividade muito amplo contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias; náuseas e vômitos são as principais reações adversas*				
MACROLÍDEOS				
• Eritromicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	Pneumonia adquirida na comunidade • pertússis • infecções por corinebactérias e clamídias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 1,5 h) • dose a cada 6 h • inibidora do citocromo P450 • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, hepatotoxicidade, prolongamento do QT
• *Claritromicina: oral; meia-vida mais longa (6 h), administrada 2 ×/dia; atividade aumentada contra complexo* M. avium*, toxoplasma e* M. leprae				
• *Azitromicina: oral, IV; a meia-vida muito longa (68 h) permite administração 1 ×/dia e curso de 5 dias para pneumonia adquirida na comunidade; não inibe enzimas do citocromo P450*				
• *Telitromicina: oral; não afetada por resistência mediada por efluxo, assim, é ativa contra muitas cepas de pneumococos resistentes à eritromicina; raros casos de insuficiência hepática fulminante*				
LINCOSAMIDA				
• Clindamicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	Infecções da pele e dos tecidos moles • infecções anaeróbias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 2,5 h) • administrada a cada 6-8 h • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, colite por *C. difficile*
ESTREPTOGRAMINAS				
• Quinupristina-dalfopristina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bactericida rápida contra a maioria das bactérias suscetíveis	Infecções causadas por estafilococos ou por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina	IV • depuração hepática • administrada a cada 8-12 h • inibidora do citocromo P450 • *Toxicidade*: mialgias e artralgias intensas relacionadas à infusão
CLORANFENICOL				
	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal 50S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	O uso é raro no mundo desenvolvido em razão de reações adversas graves	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 2,5 h) • a posologia é 50 a 100 mg/kg/dia fracionados em quatro doses • *Toxicidade*: anemia relacionada com a dose, anemia aplástica idiossincrásica, síndrome do bebê cinzento
OXAZOLIDINONAS				
• Linezolida	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S	Atividade bacteriostática contra bactérias sensíveis	Infecções provocadas por estafilococos resistentes à meticilina e enterococos resistentes à vancomicina	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 6 h) • administrada duas vezes ao dia • *Toxicidade*: supressão da medula óssea, neuropatia e neurite óptica dependentes da duração • síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando administrada simultaneamente com outros fármacos serotoninérgicos (p. ex., inibidores seletivos da recaptação de serotonina)

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Cloranfenicol
TETRACICLINAS
Demeclociclina
Doxiciclina
Minociclina
Tetraciclinas
Tigeciclina
MACROLÍDEOS
Azitromicina
Claritromicina
Eritromicina
CETOLÍDEOS
Telitromicina
LINCOMICINA
Clindamicina
ESTREPTOGRAMINAS
Quinupristina e dalfopristina
OXAZOLIDINONA
Linezolida

REFERÊNCIAS

Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2001;65:232.

De Vriese AS et al: Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111.

Dryden MS: Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. 2011;66(Suppl 4):S7.

Hancock RE: Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005;5:209.

Leclerq R: Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002;34:482.

Lee M et al: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508.

Livermore DM: Tigecycline: What is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56:611.

Moran GJ et al: Methicillin-resistant S aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666.

Prokocimer P et al: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. JAMA 2013;309:559.

Tasina E et al: Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;11:834.

Wayne RA et al: Azithromycin and risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366:1881.

Woytowish MR, Rowe AS: Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother 2013;47:388.

Zuckerman JM: Macrolides and ketolides: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin North Am 2004;18:621.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A cervicite por clamídia pode ser tratada efetivamente com uma tetraciclina ou com um macrolídeo. A doxiciclina, na dose de 100 mg por via oral duas vezes ao dia por sete dias, é a tetraciclina preferida, ao passo que a azitromicina em dose única de 1 g é o macrolídeo preferido. Em caso de paciente grávida, as tetraciclinas estão contraindicadas, e a gestante deve ser tratada com azitromicina, cujo uso é seguro na gravidez.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

45

Aminoglicosídeos e espectinomicina

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G Winston, MD*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 45 anos sem história clínica foi admitido na unidade de terapia intensiva (UTI) há 10 dias, após sofrer queimaduras de terceiro grau em 40% de seu corpo. O paciente permaneceu relativamente estável até as últimas 24 horas. No momento, apresenta febre (39,5ºC), e sua contagem de leucócitos se elevou de 8.500 para 20.000/mm^3. Ele também apresentou episódio de hipotensão (86/50 mmHg) que respondeu à hidratação venosa. Foram obtidas hemoculturas no momento da febre, e os resultados estão pendentes. O médico plantonista da UTI está preocupado com sepse e decide tratar o paciente com terapia combinada empírica direcionada contra *Pseudomonas*. A terapia combinada inclui tobramicina. O paciente pesa 70 kg e apresenta depuração de creatinina estimada de 90 mL/min. Como a tobramicina deve ser administrada, usando uma dose única diária ou estratégias de dosagem convencionais? Como cada esquema deve ser monitorado quanto a eficácia e reações adversas?

Os fármacos descritos neste capítulo são inibidores bactericidas da síntese proteica que interferem na função ribossomal. Esses agentes são úteis principalmente contra microrganismos aeróbios Gram-negativos.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos incluem **estreptomicina, neomicina, canamicina, amicacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina** e outros. Eles são mais usados em combinação com um antibiótico β-lactâmico em infecções graves por bactérias Gram-negativas, em combinação com a vancomicina ou com um antibiótico β-lactâmico para a endocardite por Gram-positivos e para tratamento de tuberculose.

Propriedades gerais dos aminoglicosídeos

A. Propriedades físicas e químicas

Os aminoglicosídeos possuem um anel de hexose, estreptidina (na estreptomicina) ou 2-desoxiestreptamina (nos outros aminoglicosídeos), ao qual diversos aminoaçúcares se conectam por ligações glicosídicas (Figuras 45-1 e 45-2). São hidrossolúveis, estáveis em solução e mais ativos em pH alcalino do que no ácido.

B. Mecanismo de ação

O modo de ação da estreptomicina foi mais estudado do que o de outros aminoglicosídeos, mas todos os aminoglicosídeos atuam de maneira similar. Os aminoglicosídeos são inibidores irreversíveis da síntese proteica, mas não se conhece o mecanismo exato para a atividade bactericida. O evento inicial consiste na difusão passiva por meio dos canais de porina através da membrana externa (ver a Figura 43-3). Em seguida, o fármaco é transportado de maneira ativa através da membrana celular para dentro do citoplasma por meio de um processo dependente de oxigênio. O gradiente eletroquímico transmembrana fornece a energia para esse processo, e o transporte está acoplado a uma bomba de próton. O pH extracelular baixo e as condições anaeróbias inibem o transporte ao reduzirem o gradiente. O transporte pode ser estimulado por fármacos ativos na parede celular, como penicilina ou vancomicina; este aumento pode ser a base do sinergismo desses antibióticos com os aminoglicosídeos.

Dentro da célula, os aminoglicosídeos se ligam a proteínas ribossomais específicas da subunidade 30S. A síntese proteica é inibida por aminoglicosídeos pelo menos de três maneiras (Figura 45-3): (1) interferência com o complexo de iniciação de formação do peptídeo; (2) leitura errônea do mRNA, o que

*Os autores agradecem ao Dr. Henry F. Chambers por suas contribuições em edições anteriores.

booksmedicos.org

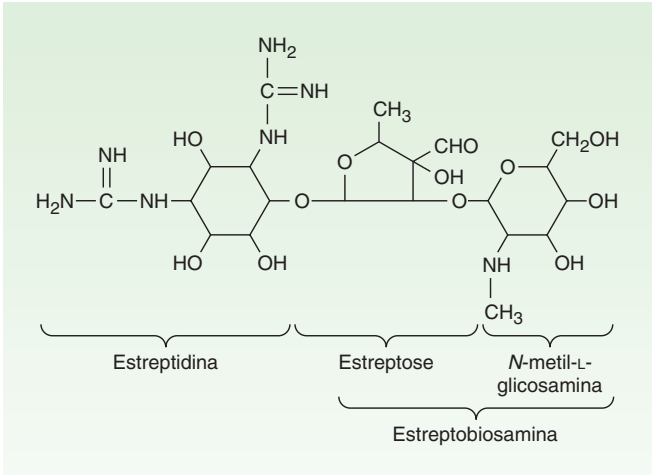


FIGURA 45-1 Estrutura da estreptomicina.

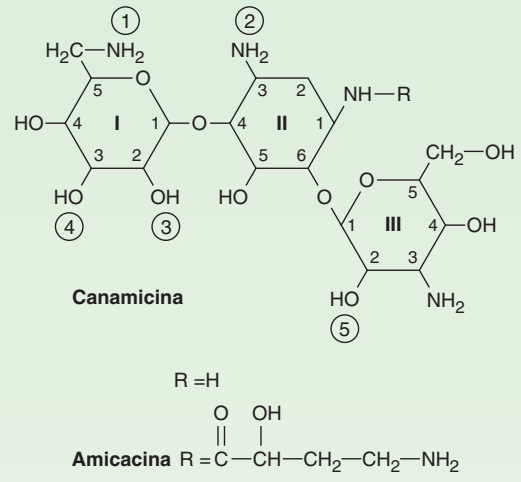
provoca a incorporação de aminoácidos incorretos no peptídeo e resulta em uma proteína afuncional ou tóxica; (3) clivagem dos polissomos em monossomos não funcionais. Essas atividades ocorrem de modo mais ou menos simultâneo, e o efeito global é irreversível e letal para a célula.

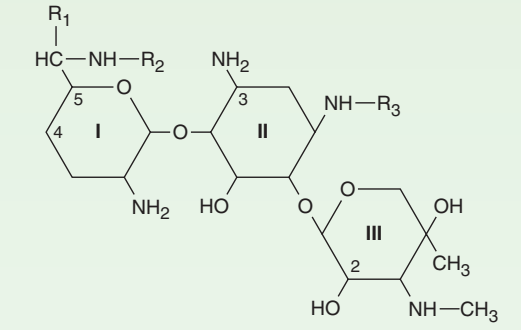
C. Mecanismos de resistência

Foram definidos três mecanismos principais: (1) produção de uma enzima transferase ou de enzimas que inativam o aminoglicosídeo por adenilação, acetilação ou fosforilação. Esse é o principal tipo de resistência encontrado clinicamente (as enzimas transferases específicas serão discutidas adiante); (2) impedimento da entrada do aminoglicosídeo na célula. Esse mecanismo pode ser genotípico, resultando de mutação ou deleção de uma proteína porina ou de proteínas envolvidas no transporte e na manutenção do gradiente eletroquímico; ou fenotípico, decorrendo, por exemplo, de condições de crescimento sob as quais o processo de transporte dependente de oxigênio acima descrito não esteja funcional; (3) a proteína receptora na subunidade ribossomal 30S pode ser deletada ou alterada em consequência de uma mutação.

D. Farmacocinética e dose única diária

Os aminoglicosídeos são muito mal absorvidos no trato gastrintestinal, e quase a totalidade da dose oral é excretada nas fezes após administração oral. No entanto, os fármacos podem ser absorvidos quando há ulcerações. Os aminoglicosídeos geralmente são administrados por via intravenosa em infusão por 30 a 60 minutos. Após injeção intramuscular, os aminoglicosídeos são bem absorvidos, proporcionando concentrações máximas no sangue em 30 a 90 minutos. Após uma breve fase de distribuição, as concentrações séricas máximas são idênticas àquelas encontradas após injeção intravenosa. A meia-vida normal dos aminoglicosídeos no soro é de 2 a 3 horas, aumentando para 24 a 48 horas nos pacientes com comprometimento significativo da função renal. Os aminoglicosídeos são removidos de modo parcial e irregular por hemodiálise – por exemplo, 40 a 60% para a gentamicina – e, de maneira ainda menos efetiva, pela diálise peritonial. Os aminoglicosídeos são compostos muito polarizados que não penetram de imediato nas células. São em grande parte excluídos do sistema nervoso central (SNC) e dos olhos.





	Anel I			Anel II
	R_1	R_2	Ligação C4–C5	R_3
Gentamicina C_1	CH_3	CH_3	Única	H
Gentamicina C_2	CH_3	H	Única	H
Gentamicina C_{1a}	H	H	Única	H
Netilmicina	H	H	Dupla	C_2H_5

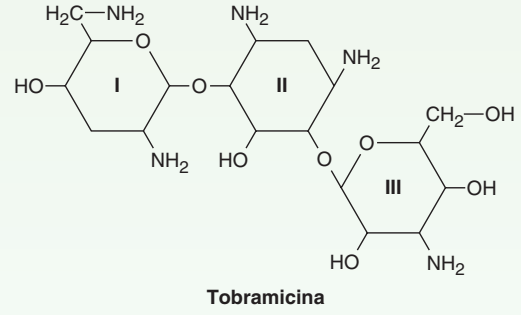


FIGURA 45-2 Estruturas de diversos antibióticos aminoglicosídeos importantes. O anel II é a desoxiestreptamina. Observe-se a semelhança entre canamicina e amicacina, e entre gentamicina, netilmicina e tobramicina. Os números envoltos por círculo na molécula da canamicina indicam os pontos de ataque das enzimas transferase bacterianas mediadas por plasmídeos que podem inativar o fármaco. ①, ② e ③, acetiltransferase; ④, fosfotransferase; ⑤, adeniltransferase. A amicacina é resistente à modificação em ②, ③, ④ e ⑤.

booksmedicos.org

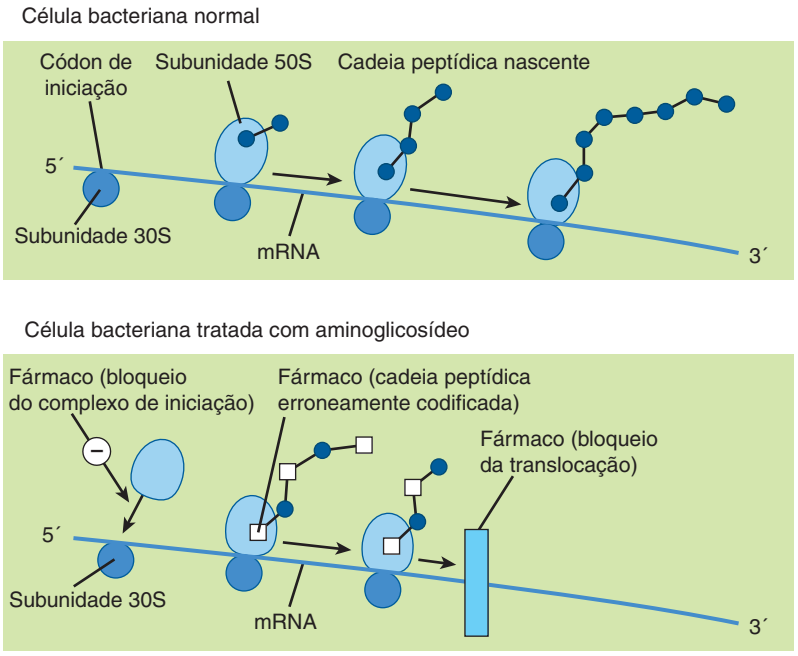


FIGURA 45-3 Supostos mecanismos de ação dos aminoglicosídeos nas bactérias. A síntese proteica normal é mostrada no painel superior. Pelo menos três efeitos dos aminoglicosídeos foram descritos, conforme mostrado no painel inferior: o bloqueio da formação do complexo de iniciação; a codificação errônea dos aminoácidos na cadeia peptídica em formação em razão de leitura errônea do mRNA; o bloqueio da translocação no mRNA. O bloqueio do movimento do ribossomo pode ocorrer depois da formação de um único complexo de iniciação, resultando em uma cadeia de mRNA com apenas um ribossomo, o chamado monossomo. (Reproduzida, com autorização, de Trevor AT, Katzung, BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 6th ed. McGraw-Hill, 2002. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Na presença de inflamação ativa, no entanto, os níveis no líquido cerebrospinal alcançam 20% dos níveis plasmáticos; na meningite neonatal, os níveis podem ser mais altos. A injeção intratecal ou intraventricular se faz necessária para obter níveis elevados no líquido cerebrospinal. Mesmo após a administração parenteral, as concentrações dos aminoglicosídeos não são altas na maioria dos tecidos, excetuando-se o córtex renal. A concentração na maioria das secreções também é baixa; na bile, pode alcançar 30% do nível sanguíneo. Com terapia prolongada, a difusão para o interior do líquido pleural ou sinovial pode resultar em concentrações de 50 a 90% da concentração plasmática.

Tradicionalmente, os aminoglicosídeos têm sido administrados em duas ou três doses distribuídas igualmente ao longo do dia nos pacientes com função renal normal. Contudo, a administração de toda a dose diária em uma única injeção pode ser preferida em diversas situações clínicas, por duas razões. Os aminoglicosídeos apresentam a propriedade de **morte dependente da concentração**; isto é, concentrações mais altas matam uma proporção maior de bactérias com maior velocidade. Também apresentam um **efeito pós-antibiótico** significativo, de forma que a atividade antibacteriana persiste além do período em que o medicamento está presente em quantidade mensurável. O efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos pode durar várias horas. Em razão dessas propriedades, uma determinada quantidade total de aminoglicosídeo pode ter maior eficácia quando administrada na forma de uma grande dose única do que como múltiplas doses menores.

Quando administrados com um antibiótico ativo contra a parede bacteriana (um β-lactâmico ou a vancomicina), os aminoglicosídeos apresentam um efeito de **morte sinérgica** contra determinadas bactérias. O efeito combinado dos fármacos é maior do que o previsto para cada medicamento isoladamente, isto é, o efeito mortal da combinação é mais que aditivo. Esta sinergia é importante em determinados quadros clínicos, como na endocardite.

Os efeitos colaterais dos aminoglicosídeos dependem do tempo e da concentração. É pouco provável que reações adversas ocorram antes que se alcance um determinado limiar de concentração, mas, uma vez atingida essa concentração, o tempo além desse limiar se torna crítico. O limiar não é definido com exatidão, mas uma concentração mínima acima de 2 mcg/mL é preditiva de toxicidade. Em doses clinicamente relevantes, o tempo total acima do limiar é maior com múltiplas doses menores do fármaco do que com uma única dose maior.

Inúmeros estudos clínicos demonstram que uma dose única diária de aminoglicosídeo é tão efetiva – e provavelmente menos tóxica – do que múltiplas doses menores. Por conseguinte, muitos especialistas hoje em dia recomendam que os aminoglicosídeos sejam administrados como uma dose única diária em diversas situações clínicas. No entanto, ainda resta ser definida a eficácia do aminoglicosídeo em dose única diária na terapia combinada para endocardite enterocócica e estafilocócica, e a administração da dose menor padronizada três vezes ao dia ainda é recomendada. Em contrapartida, há dados limitados a corroborar a dose única diária na endocardite estreptocócica. A função da dose única diária na gestação e em neonatos também não está bem definida.

A dose única diária apresenta vantagens práticas potenciais. Por exemplo, provavelmente deixam de ser necessárias as dosagens repetidas da concentração sérica a não ser que o aminoglicosídeo seja administrado por mais de três dias. Administrar o fármaco apenas uma vez ao dia, em vez de três, gera menos trabalho. E a dose única diária é mais apropriada à terapia ambulatorial.

booksmedicos.org

Os aminoglicosídeos são depurados pelo rim, e a excreção é diretamente proporcional à depuração da creatinina. Para evitar acúmulo e níveis tóxicos, geralmente se evita usar dose única diária de aminoglicosídeos quando a função renal está comprometida. A modificação rápida da função renal, que pode ocorrer em caso de lesão renal aguda, também deve ser monitorada para evitar superdosagem ou subdosagem. Desde que se evitem essas armadilhas, a dose única diária de aminoglicosídeo é segura e efetiva. Quando a depuração da creatinina é > 60 mL/min, recomenda-se uma dose única diária de 5 a 7 mg/kg de gentamicina ou tobramicina (15 mg/kg para a amicacina). Para pacientes com depuração de creatinina < 60 mL/min, recomenda-se a posologia tradicional, conforme descrito anteriormente. Com a dose única diária, não há necessidade de verificar rotineiramente as concentrações séricas até o segundo ou terceiro dia de terapia, dependendo da estabilidade da função renal e da duração prevista para o tratamento. É desnecessário verificar as concentrações máximas porque elas estarão altas. A meta consiste em administrar o fármaco de modo que concentrações inferiores a 1 mcg/mL estejam presentes entre 18 e 24 horas após a dose. Isso proporciona um intervalo suficiente para que ocorra a depuração do fármaco antes da administração da próxima dose. Diversos nomogramas foram desenvolvidos e validados para auxiliar os médicos na administração uma vez ao dia (p. ex., referência de Freeman).

Com a posologia tradicional, devem ser feitos ajustes para prevenir acúmulo do medicamento e efeitos tóxicos em pacientes com insuficiência renal. Assim, a dose é mantida constante e o intervalo entre as doses é aumentado, ou o intervalo é mantido e a dose, reduzida. Foram elaborados nomogramas e fórmulas relacionando os níveis séricos de creatinina com os ajustes necessários no esquema de tratamento. Como a depuração do aminoglicosídeo é diretamente proporcional à depuração da creatinina, um método para determinar a dose de aminoglicosídeo consiste em estimar a depuração da creatinina usando-se a fórmula de Cockcroft-Gault, descrita no Capítulo 60. Para um esquema de dose tradicional de duas ou três vezes ao dia, as concentrações séricas máximas devem ser determinadas a partir de uma amostra de sangue obtida 30 a 60 minutos depois de uma dose; as concentrações mínimas são obtidas a partir de uma amostra obtida imediatamente antes da próxima dose. As doses de gentamicina e tobramicina devem ser ajustadas para manutenção de níveis máximos entre 5 e 10 mcg/mL e mínimos abaixo de 2 mcg/mL (< 1 mcg/mL é ideal).

E. Efeitos colaterais

Todos os aminoglicosídeos são ototóxicos e nefrotóxicos. É mais provável a ocorrência de ototoxicidade e de nefrotoxicidade quando a terapia continua por mais de 5 dias, em doses mais elevadas, nos idosos e no quadro de insuficiência renal. O uso concomitante com diuréticos de alça (p. ex., furosemida, ácido etacrínico) ou outros agentes antimicrobianos nefrotóxicos (p. ex., vancomicina ou anfotericina) pode potencializar a nefrotoxicidade, devendo ser evitado, quando possível. A ototoxicidade pode manifestar-se como comprometimento auditivo, resultando, a princípio, em zumbido e perda da audição de alta frequência, ou como lesão vestibular, evidenciado por vertigem, ataxia e perda do equilíbrio. A nefrotoxicidade resulta em níveis séricos crescentes de creatinina ou em depuração reduzida da creatinina, embora a indicação mais precoce seja, com frequência, um aumento nas concentrações séricas mais baixas do aminoglicosídeo. A neomicina, a canamicina e a amicacina são os agentes mais ototóxicos. A estreptomicina e a gentamicina são os mais vestibulotóxicos. Neomicina, tobramicina e gentamicina são os mais nefrotóxicos.

Em doses muito altas, os aminoglicosídeos podem produzir um efeito semelhante ao do curare, com bloqueio neuromuscular que resulta em paralisia respiratória. Normalmente essa paralisia é reversível com o uso de gliconato de cálcio (administrado de imediato) ou de neostigmina. A hipersensibilidade não é frequente.

F. Aplicações clínicas

Os aminoglicosídeos são utilizados em sua maioria contra bactérias aeróbias Gram-negativas, em particular quando existe a possibilidade de o isolado ser resistente ao medicamento e quando há suspeita de sepse. São quase sempre utilizados em combinação com um antibiótico β-lactâmico para estender a cobertura a fim de incluir potenciais patógenos Gram-positivos com a vantagem do sinergismo entre as duas classes de fármacos. As combinações de penicilina-aminoglicosídeo também são empregadas para obter atividade bactericida no tratamento da endocardite enterocócica e para encurtar o tratamento em caso de estreptococo *viridans* e de alguns pacientes com endocardite estafilocócica. O aminoglicosídeo a ser empregado e a dose a ser utilizada dependem da infecção a ser tratada e da suscetibilidade do isolado.

ESTREPTOMICINA

A estreptomicina (Figura 45-1) foi isolada a partir de uma cepa de *Streptomyces griseus*. A atividade antimicrobiana da estreptomicina é típica daquela de outros aminoglicosídeos, assim como os mecanismos de resistência. Há resistência na maioria das espécies, limitando a atual utilidade da estreptomicina, com as exceções listadas adiante. A resistência ribossomal à estreptomicina desenvolve-se com rapidez, limitando sua função como agente isolado.

Usos clínicos

A. Infecções por micobactérias

A estreptomicina é usada principalmente como agente de segunda linha para tratamento da tuberculose. A posologia é de 0,5 a 1 g/dia (7,5 a 15 mg/kg/dia para crianças), com administração por via intramuscular ou intravenosa. Deve ser empregada apenas em combinação com outros agentes de modo a impedir o surgimento da resistência. No Capítulo 47 há informações adicionais sobre o uso da estreptomicina nas infecções por micobactérias.

B. Infecções não tuberculosas

Na peste, na tularemia e, por vezes, na brucelose, a estreptomicina, 1 g/dia (15 mg/kg/dia para crianças), é administrada por via intramuscular em combinação com tetraciclina oral.

A penicilina associada à estreptomicina é eficaz para endocardite enterocócica e para teratamento por duas semanas da endocardite por estreptococos *viridans*. A gentamicina substituiu em grande parte a estreptomicina nessas indicações. A estreptomicina permanece sendo útil no tratamento das infecções enterocócicas, porque alguns dos isolados enterocócicos resistentes à gentamicina (e, portanto, resistentes à netilmicina, tobramicina e amicacina) serão sensíveis à estreptomicina.

booksmedicos.org

Efeitos colaterais

Febre, erupções cutâneas e outras manifestações alérgicas podem resultar de hipersensibilidade à estreptomicina. Isto ocorre com maior frequência nos cursos prolongados de tratamento (p. ex., para tuberculose).

A dor no local da injeção é comum, mas, em geral, não é intensa. O efeito tóxico mais grave decorrente do uso de estreptomicina é o distúrbio da função vestibular – vertigem e perda do equilíbrio. A frequência e a gravidade dos distúrbios são proporcionais à idade do paciente, aos níveis sanguíneos do fármaco e à duração da administração. A disfunção vestibular pode ocorrer depois de algumas semanas de níveis sanguíneos incomumente altos (p. ex., nos indivíduos com função renal prejudicada) ou meses com níveis sanguíneos relativamente baixos. A toxicidade vestibular tende a ser irreversível. A estreptomicina administrada durante a gravidez pode causar surdez no neonato e, por conseguinte, está relativamente contraindicada.

GENTAMICINA

A gentamicina é uma mistura de três componentes intimamente relacionados, os isolados C_1, C_{1A}, e C_2 (Figura 45-2) do *Micromonospora purpurea*. É eficaz contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos, sendo que muitas de suas propriedades se assemelham às de outros aminoglicosídeos.

Atividade antimicrobiana

O sulfato de gentamicina, 2 a 10 mcg/mL, inibe *in vitro* muitas cepas de estafilococos e coliformes e outras bactérias Gram-negativas. Ela é ativa isoladamente, mas também tem efeito sinérgico com antibióticos β-lactâmicos, contra bastonetes Gram-negativos que podem ser multirresistentes. Como todos os aminoglicosídeos, a gentamicina não tem atividade contra anaeróbios.

Resistência

Os estreptococos e os enterococos são relativamente resistentes à gentamicina em razão de sua incapacidade de penetrar na célula. Contudo, a gentamicina em combinação com a vancomicina ou com penicilina produz um potente efeito bactericida que se deve, em parte, ao aumento na captação do fármaco que ocorre com a inibição da síntese da parede celular. A resistência à gentamicina surge rapidamente nos estafilococos durante monoterapia em razão da seleção de mutantes de permeabilidade. A resistência ribossomal é rara. Entre as bactérias Gram-negativas, a resistência se deve mais comumente a enzimas modificadoras do aminoglicosídeo codificadas por plasmídeo. As bactérias Gram-negativas resistentes à gentamicina comumente são sensíveis à amicacina, que é muito mais resistente à atividade da enzima modificadora. A enzima enterocócica que modifica a gentamicina é uma enzima bifuncional que também inativa a amicacina, a netilmicina e a tobramicina, mas não a estreptomicina. A última é modificada por outra enzima. Isso acontece porque alguns enterococos resistentes à gentamicina são sensíveis à estreptomicina.

Usos clínicos

A. Administração intramuscular ou intravenosa

A gentamicina é usada principalmente nas infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas com probabilidade de serem resistentes a outros fármacos, em especial *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., *Acinetobacter* sp., e *Klebsiella* sp. Geralmente, ela é empregada em combinação com um segundo agente já que um aminoglicosídeo isolado pode não ser efetivo para infecções fora do trato urinário. Por exemplo, a gentamicina não deve ser utilizada como agente isolado para tratar infecções estafilocócicas porque a resistência se desenvolve com rapidez. Os aminoglicosídeos também não devem ser usados no tratamento de pneumonia como agente isolado porque a penetração do tecido pulmonar infectado é insuficiente e as condições locais de pH baixo e pressão de oxigênio baixa contribuem para uma atividade insatisfatória. Costuma-se administrar a gentamicina, 5 a 6 mg/kg/dia, por via intravenosa em três doses iguais, porém a dose única diária é igualmente efetiva em alguns organismos e menos tóxica (ver anteriormente).

A gentamicina, em combinação com um antibiótico ativo contra a parede celular, também está indicada no tratamento da endocardite provocada por bactérias Gram-positivas (estreptococos, estafilococos e enterococos). Com o efeito sinérgico de eliminação da terapia combinada pode-se obter a atividade bactericida necessária à cura ou permitir reduzir a duração da terapia. As doses de gentamicina usadas para sinergia contra bactérias Gram-positivas são menores do que as doses tradicionais. Normalmente a posologia é 3 mg/kg/dia fracionados em três doses. Os níveis máximos devem chegar a aproximadamente 3 mcg/mL, ao passo que os níveis mínimos devem ser < 1 mcg/mL. Há dados limitados que suportam a administração de 3 mg/kg na forma de uma única injeção diária no tratamento da endocardite estreptocócica.

B. Administração tópica e ocular

Cremes, pomadas e soluções com sulfato de gentamicina de 0,1 a 0,3% têm sido empregados para o tratamento de queimaduras, feridas ou lesões cutâneas infectadas e na tentativa de evitar infecções por cateter intravenoso. A efetividade das preparações tópicas para essas indicações é incerta. A gentamicina tópica é parcialmente inativada por exsudatos purulentos. Podem ser injetados 10 mg na região subconjuntival para tratamento de infecções oculares.

C. Administração intratecal

A meningite causada por bactérias Gram-negativas tem sido tratada com injeção intratecal do sulfato de gentamicina, 1 a 10 mg/dia. No entanto, nem a gentamicina intratecal nem a intraventricular foram benéficas nos neonatos com meningite; a gentamicina intraventricular foi tóxica, levantando dúvidas sobre a utilidade dessa terapia. Além disso, a disponibilidade das cefalosporinas de terceira geração para tratamento da meningite por Gram-negativos tornou a gentamicina obsoleta na maioria dos casos.

Efeitos colaterais

A nefrotoxicidade geralmente é reversível. Ocorre em 5 a 25% dos pacientes tratados com gentamicina por mais de 3 a 5 dias. A toxicidade requer, no mínimo, o ajuste da posologia e deve levar à reconsideração imediata da necessidade do fármaco, sobretudo quando há um agente alternativo menos tóxico. A determinação dos níveis séricos de gentamicina é essencial. A ototoxicidade, que tende a ser irreversível, manifesta-se principalmente na forma de disfunção vestibular. Também é possível haver perda da audição. A ototoxicidade é, em parte, geneticamente determinada, tendo sido ligada a mutações

booksmedicos.org

puntiformes no DNA mitocondrial, ocorrendo em 1 a 5% dos pacientes tratados com gentamicina por mais de 5 dias. As reações de hipersensibilidade à gentamicina são incomuns.

TOBRAMICINA

Este aminoglicosídeo (Figura 45-2) possui espectro antibacteriano semelhante ao da gentamicina. Embora seja possível haver algum grau de resistência cruzada entre gentamicina e tobramicina, ela é imprevisível em cepas específicas. Consequentemente, há necessidade de testes de sensibilidade individualizados.

As propriedades farmacocinéticas da tobramicina são quase idênticas às da gentamicina. A dose diária de tobramicina é de 5 a 6 mg/kg por via intramuscular ou intravenosa, divididos tradicionalmente em três quantidades iguais e administrados a cada 8 horas. A monitoração dos níveis sanguíneos na insuficiência renal é um guia essencial para uma posologia apropriada.

A tobramicina tem quase o mesmo espectro antimicrobiano que a gentamicina, com algumas exceções. A gentamicina é um pouco mais ativa contra *S. marcescens*, ao passo que a tobramicina é um pouco mais ativa contra a *P. aeruginosa*; o *Enterococcus faecalis* é suscetível à gentamicina e à tobramicina, mas o *E. faecium* é resiste à tobramicina. A gentamicina e a tobramicina são, por conseguinte, clinicamente intercambiáveis.

Como outros aminoglicosídeos, a tobramicina é ototóxica e nefrotóxica. A nefrotoxicidade da tobramicina pode ser um pouco menor do que a da gentamicina.

A tobramicina também é formulada em solução inalante (300 mg em 5 mL) para tratamento de infecções respiratórias baixas por *P. aeruginosa* que complicam a fibrose cística. O fármaco é recomendado na dose de 300 mg, independente de idade ou peso do paciente, para administração duas vezes ao dia em ciclos repetidos de 28 dias de tratamento seguidos por 28 dias sem terapia. As concentrações séricas uma hora após a inalação alcançam em média 1 mcg/mL; consequentemente, raras são as ocorrências de nefrotoxicidade e ototoxicidade. Deve-se ter cautela quando se administra a tobramicina a pacientes com distúrbios renais, vestibulares ou auditivos preexistentes.

AMICACINA

A amicacina é um derivado semissintético da canamicina; é menos tóxica do que a molécula original (Figura 45-2). Resiste a muitas enzimas que inativam a gentamicina e a tobramicina; consequentemente, pode ser utilizada contra alguns microrganismos resistentes a esses fármacos. Muitas bactérias Gram-negativas, inclusive cepas de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, e *Serratia*, são inibidas *in vitro* por 1 a 20 mcg/mL de amicacina. Após a injeção de 500 mg de amicacina a cada 12 horas (15 mg/kg/dia) por via intramuscular, os níveis séricos máximos alcançam 10 a 30 mcg/mL.

As cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes, inclusive à estreptomicina, são geralmente suscetíveis à amicacina. As cepas resistentes à canamicina podem apresentar resistência cruzada à amicacina. A posologia para a amicacina no tratamento da tuberculose é 7,5 a 15 mg/kg/dia uma única vez ao dia, ou como injeção 2 a 3 vezes por semana, sempre em combinação com outros fármacos aos quais o isolado seja sensível.

Como todos os aminoglicosídeos, a amicacina é nefrotóxica e ototóxica (principalmente para a porção auditiva do oitavo nervo). As concentrações séricas devem ser monitoradas. As concentrações séricas máximas desejadas para um esquema de dose a cada 12 horas são de 20 a 40 mcg/mL, e as concentrações mínimas devem ser mantidas entre 4 e 8 mcg/mL.

NETILMICINA

A netilmicina compartilha muitas das características da gentamicina e da tobramicina. No entanto, a adição de um grupamento etila na posição 1-amino do anel 2-desoxiestreptamina (anel II, Figura 45-2) protege estericamente a molécula da netilmicina contra a degradação enzimática nas posições 3-amino (anel II) e 2-hidroxila (anel III). Consequentemente, a netilmicina pode ser ativa contra algumas bactérias resistentes à gentamicina e à tobramicina.

A posologia (5 a 7 mg/kg/dia) e as vias de administração são idênticas às da gentamicina. A netilmicina é intercambiável em grande parte com a gentamicina e com a tobramicina, mas não está mais disponível nos Estados Unidos.

NEOMICINA E CANAMICINA

A neomicina e a canamicina estão intimamente relacionadas. A **paromomicina** é outro membro deste grupo. Todas têm propriedades similares.

Atividade antimicrobiana e resistência

Os fármacos do grupo da neomicina são ativos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e contra algumas micobactérias. Em geral, a *P. aeruginosa* e os estreptococos são resistentes. Os mecanismos de ação antibacteriana e de resistência são idênticos aos de outros aminoglicosídeos. O uso disseminado desses medicamentos na preparação intestinal para cirurgia eletiva resultou na seleção de organismos resistentes e em alguns surtos de enterocolite em hospitais. A resistência cruzada entre canamicina e neomicina é completa.

Farmacocinética

Os medicamentos do grupo da neomicina são mal absorvidos no trato gastrintestinal. Após administração oral, a flora intestinal é suprimida ou modificada e o fármaco é excretado nas fezes. A excreção de qualquer quantidade absorvida do fármaco ocorre principalmente na urina por meio da filtração glomerular.

Usos clínicos

A neomicina e a canamicina estão limitadas ao uso tópico e oral. A neomicina é muito tóxica para uso parenteral. Com o advento de aminoglicosídeos mais potentes e menos tóxicos, a administração parenteral da canamicina também foi em grande parte abandonada. Recentemente, demonstrou-se que a paromomicina é eficaz contra a leishmaniose visceral quando administrada por via parenteral (ver Capítulo 52), o que talvez consista em um uso novo e relevante desse medicamento. A paromomicina pode ser usada para tratar infecção intestinal por *Entamoeba histolytica* e algumas vezes é usada em infestação intestinal por outros parasitas.

A. Administração tópica

Empregam-se soluções contendo de 1 a 5 mg/mL em superfícies infectadas ou para infiltração em articulações, cavidade pleural, espaços teciduais ou cavidades de abscessos onde haja infecção.

booksmedicos.org

A quantidade total de medicamento assim administrada deve ser limitada a 15 mg/kg/dia porque, em doses mais altas, é possível haver absorção do medicamento em quantidade suficiente para produzir toxicidade sistêmica. Há dúvida sobre se há vantagens com a aplicação tópica adicional ao tratamento sistêmico apropriado da infecção ativa. As pomadas, com frequência formuladas como uma combinação de neomicina-polimixina-bacitracina, podem ser aplicadas em lesões cutâneas infectadas ou nas narinas para a supressão de estafilococos, mas, em grande parte, não são eficazes.

B. Administração oral

Na preparação para cirurgia intestinal eletiva, administra-se 1 g de neomicina por via oral a cada 6 a 8 horas por 1 a 2 dias, normalmente combinada com 1 g de eritromicina base. Com isso, reduz-se a flora intestinal aeróbia com pouco efeito sobre os anaeróbios. Na encefalopatia hepática, a flora coliforme pode ser suprimida administrando-se 1 g a cada 6 a 8 horas, em associação à redução na ingestão de proteínas, diminuindo assim a produção de amônia. O uso da neomicina para encefalopatia hepática foi superado em grande parte pela lactulose e por outros medicamentos menos tóxicos. O uso da paromomicina no tratamento das infecções por protozoários será discutido no Capítulo 52.

Efeitos colaterais

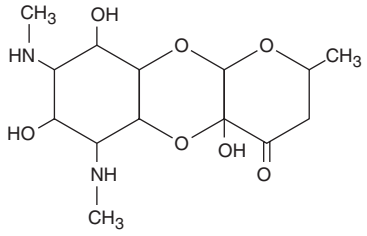
Todos os membros do grupo da neomicina apresentam nefrotoxicidade e ototoxicidade significativos. A função auditiva é afetada mais do que a vestibular. Ocorreu surdez principalmente nos adultos com função renal comprometida e elevação prolongada dos níveis dos fármacos.

A absorção súbita da canamicina instilada no pós-operatório a partir da cavidade peritonial (3 a 5 g) resultou em bloqueio neuromuscular semelhante ao curare e parada respiratória. O gliconato de cálcio e a neostigmina podem agir como antídotos.

Embora a hipersensibilidade não seja comum, a aplicação prolongada de pomadas com neomicina na pele e nos olhos resultou em reações alérgicas graves.

ESPECTINOMICINA

A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol estruturalmente relacionado com os aminoglicosídeos. Carece de aminoaçúcares e ligações glicosídicas.



Espectinomicina

A espectinomicina é ativa *in vitro* contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, mas é usada quase exclusivamente como tratamento alternativo para a gonorreia resistente a fármacos ou em pacientes alérgicos à penicilina. A maioria dos isolados gonocócicos é inibida por 6 mcg/mL de espectinomicina. As cepas de gonococos podem ser resistentes à espectinomicina, porém não há resistência cruzada com outros fármacos usados no tratamento da gonorreia. A espectinomicina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. Administra-se uma dose única com 40 mg/kg até o máximo de 2 g. Ocorre dor no local da aplicação e, ocasionalmente, febre e náusea. Em raras vezes, ocorrem nefrotoxicidade e anemia. A espectinomicina não está mais disponível nos Estados Unidos, porém pode estar em outros locais.

RESUMO Aminoglicosídeos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
AMINOGLICOSÍDEOS E ESPECTINOMICINA				
• Gentamicina	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar com a subunidade ribossomal 30S	Atividade bactericida contra bactérias sensíveis • efeitos sinérgicos contra bactérias Gram-positivas quando combinada com β-lactâmicos ou vancomicina • morte bacteriana dependente da concentração e efeito pós-antibiótico significativo	Sepse provocada por bactérias Gram-negativas aeróbias • atividade sinérgica na endocardite provocada por estreptococos, estafilococos e enterococos	IV • depuração renal (meia-vida de 2,5 h) • posologia convencional 1,3-1,7 mg/kg a cada 8 h, com níveis máximos desejados de 5-8 mcg/mL • níveis mínimos < 2 mcg/mL • dose única diária em 5-7 mg/kg igualmente efetiva talvez com menor toxicidade do que a posologia convencional • *Toxicidade*: nefrotoxicidade (reversível), ototoxicidade (irreversível), bloqueio neuromuscular

- *Tobramicina: intravenosa; mais ativa do que a gentamicina em relação a* Pseudomonas*; também pode ter menor nefrotoxicidade*
- *Amicacina: intravenosa; resistente a muitas enzimas que inativam a gentamicina e à tobramicina; doses e concentrações máximas e mínimas desejadas mais elevadas do que as da gentamicina e da tobramicina*
- *Estreptomicina: intramuscular, a ampla resistência limita o uso a indicações específicas, como tuberculose e endocardite por enterococos*
- *Neomicina: oral ou tópica; biodisponibilidade insatisfatória; usada antes de cirurgia intestinal para reduzir a flora aeróbia; também usada para tratar encefalopatia hepática*
- *Espectinomicina: intramuscular; o único uso é no tratamento de infecções gonocócicas antibiótico-resistentes ou gonocócicas em pacientes alérgicos à penicilina; indisponível nos Estados Unidos.*

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Amicacina
Canamicina
Estreptomicina
Gentamicina
Neomicina
Paromomicina
Tobramicina

REFERÊNCIAS

Busse H-J, Wöstmann C, Bakker EP: The bactericidal action of streptomycin: Membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. J Gen Microbiol 1992;138:551.

Cheer SM, Waugh J, Noble S: Inhaled tobramycin (TOBI): A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. Drugs 2003;63:2501.

Freeman CD et al: Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. J Antimicrob Chemother 1997; 39:677.

Jackson J et al: Aminogylcosides: How should we use them in the 21st century. Curr Opin Infect Dis 2013;26:516.

Le T, Bayer AS: Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003;36:615.

Olsen KM et al: Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. Crit Care Med 2004; 32:1678.

Paul M et al: Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 29;6:CD003038.

Pena C et al: Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Clin Infect Dis 2013;57:208.

Poole K: Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:479.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente apresenta função renal normal e, assim, qualifica-se para uma dose única diária. A tobramicina poderia ser administrada como uma única injeção diária na dose de 350 a 490 mg (5 a 7 mg/kg). Um nível sérico entre 1,5 e 6 mcg/mL dosado 8 horas após a infusão correlaciona-se com um nível mínimo apropriado. De forma alternativa, a mesma dose diária total poderia ser dividida e administrada a cada 8 horas, como uma estratégia de administração convencional. Com a forma de administração convencional, as concentrações máxima e mínima devem ser monitoradas, sendo que a máxima deve ficar entre 5 e 10 mcg/mL e a mínima abaixo de 2 mcg/mL.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

46

Sulfonamidas, trimetoprima e quinolonas

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD*

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 59 anos procura atendimento médico com história de micção frequente e dolorosa há quatro dias. Ela teve febre, calafrios e dor no flanco nos últimos dois dias. O médico a aconselhou a procurar imediatamente uma clínica para avaliação. Na clínica, a paciente está febril (38,5ºC), porém estável, e diz que não apresenta náuseas ou vômitos. Seu teste de urina em fita é positivo para esterase leucocitária. São prescritos exame de urina (elementos anormais e sedimento [EAS]) e urinocultura. Sua história médica pregressa é significativa, já que apresenta três infecções urinárias no último ano. Os episódios não tiveram complicações e foram tratados com sulfametoxazol-trimetoprima, com resolução imediata. A paciente também apresenta osteoporose, para qual toma um suplemento diário de cálcio. Opta-se por abordagem com antibioticoterapia oral para infecção complicada de trato urinário, com acompanhamento rigoroso. Diante da história dessa paciente, qual antibiótico seria razoável escolher? Dependendo da escolha do antibiótico, há interações medicamentosas potenciais?

FÁRMACOS ANTIFOLATO

SULFONAMIDAS

Química

As fórmulas básicas das sulfonamidas e sua semelhança estrutural com o ácido *p*-aminobenzoico (PABA) são apresentadas na Figura 46-1. As sulfonamidas, com propriedades físicas, químicas, farmacológicas e antibacterianas diversas, são produzidas acoplando-se substitutos ao grupamento amido ($-SO_2-NH-R$) ou amino ($-NH_2$) no núcleo da sulfanilamida. As sulfonamidas tendem a ser muito mais solúveis em pH alcalino do que no ácido. A maior parte delas pode ser preparada como sais de sódio, empregados para administração intravenosa.

Mecanismo de ação e atividade antimicrobiana

Os organismos sensíveis à sulfonamida, diferentemente dos mamíferos, não podem utilizar o folato exógeno, mas devem sintetizá-lo a partir do PABA. Essa via (Figura 46-2) é, portanto, essencial para a produção de purinas e para a síntese do ácido nucleico. Como análogos estruturais do PABA, as sulfonamidas inibem a di-hidropteroato sintetase e a produção de folato. As sulfonamidas inibem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Nocardia* sp., *Chlamydia trachomatis* e alguns protozoários. Algumas enterobactérias, como *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella, Shigella*, e *Enterobacter* sp. também são inibidas. É interessante notar que as riquétsias não são inibidas por sulfonamidas, mas, em vez disso, têm seu crescimento estimulado. A atividade é insuficiente contra anaeróbios. A *Pseudomonas aeruginosa* apresenta resistência intrínseca aos antibióticos do tipo sulfonamida.

A combinação de uma sulfonamida com um inibidor da di-hidrofolato redutase (trimetoprima ou pirimetamina) proporciona atividade sinérgica em razão da inibição sequencial da síntese do folato (Figura 46-2).

*Os autores agradecem a Henry F. Chambers, MD, por suas contribuições em edições anteriores.

booksmedicos.org

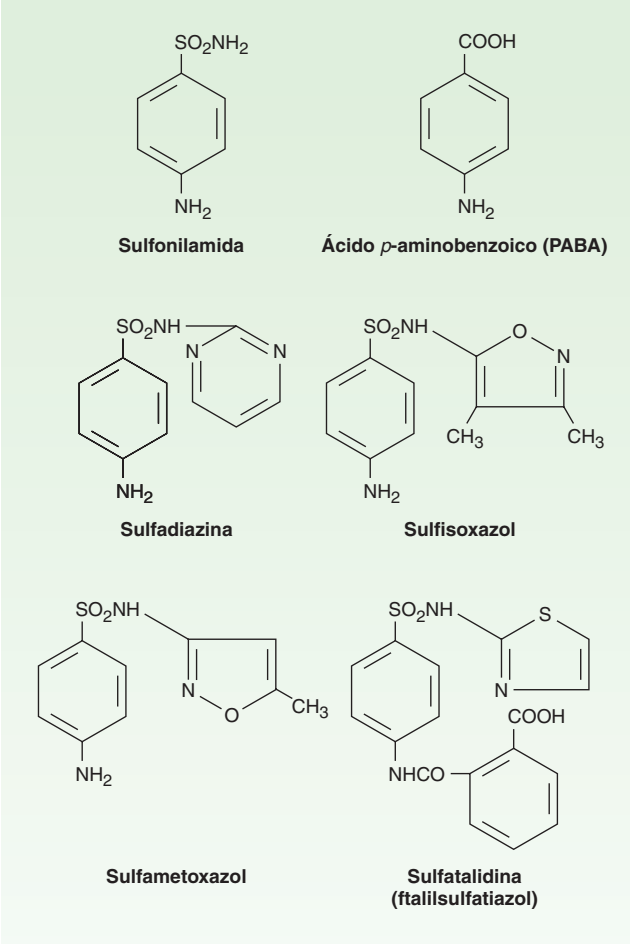


FIGURA 46-1 Estruturas de algumas sulfonamidas e do ácido *p*-aminobenzoico.

Resistência

Algumas bactérias carecem das enzimas necessárias à síntese de folato a partir do PABA e dependem de fontes exógenas de folato; consequentemente, não são sensíveis às sulfonamidas. A resistência à sulfonamida pode ocorrer em razão de mutações que (1) provocam produção em excesso de PABA, (2) causam a produção de uma enzima sintetizadora de ácido fólico com baixa afinidade para as sulfonamidas, ou (3) comprometem a permeabilidade à sulfonamida. A di-hidropteroato sintetase de baixa afinidade com a sulfonamida é codificada em um plasmídeo que é transmissível e pode se disseminar rápida e amplamente. Mutantes com di-hidropteroato sintetase resistente à sulfonamida também podem surgir sob pressão seletiva.

Farmacocinética

As sulfonamidas podem ser divididas em três grupos principais: (1) orais absorvíveis; (2) orais não absorvíveis; e (3) tópicas. As sulfonamidas orais absorvíveis classificam-se como de ação curta, intermediária ou longa com base em suas meias-vidas (Tabela 46-1). São absorvidas no estômago e no intestino delgado e amplamente distribuídas para os tecidos e líquidos orgânicos (inclusive para o sistema nervoso central [SNC] e para o líquido cerebrospinal), placenta e feto. A ligação proteica varia de 20 a mais de 90%. As concentrações terapêuticas estão na faixa de 40 a 100 mcg/mL de sangue. Em geral, os níveis sanguíneos alcançam o máximo em 2 a 6 horas após a administração oral.

Uma parte do fármaco absorvido é acetilada ou glicuronizada no fígado. As sulfonamidas e os metabólitos inativos são, então, excretados na urina, principalmente por filtração glomerular. Na insuficiência renal significativa, a dose de sulfonamida deve ser reduzida.

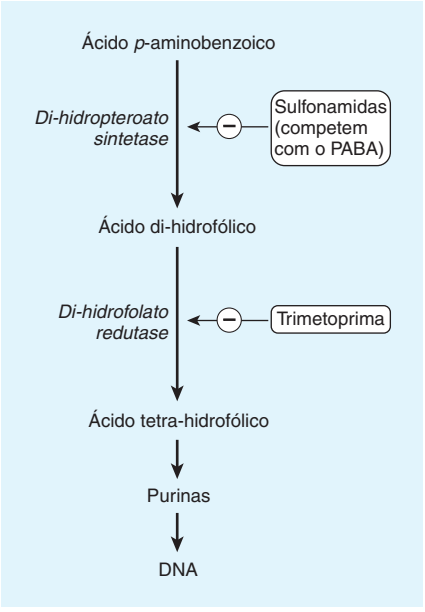


FIGURA 46-2 Ações das sulfonamidas e da trimetoprima.

Usos clínicos

As sulfonamidas raramente são empregadas como agentes isolados. Hoje, encontra-se resistência em muitas cepas de espécies

TABELA 46-1 Propriedades farmacocinéticas de algumas sulfonamidas e pirimidinas

Fármaco	Meia-vida	Absorção oral
Sulfonamidas		
Sulfacitina	Curta	Imediata (níveis máximos em 1-4 h)
Sulfisoxazol	Curta (6 h)	Imediata
Sulfametizol	Curta (9 h)	Imediata
Sulfadiazina	Intermediária (10-17 h)	Lenta (níveis máximos em 4-8 h)
Sulfametoxazol	Intermediária (10-12 h)	Lenta
Sulfapiridina	Intermediária (17 h)	Lenta
Sulfadoxina	Longa (7-9 dias)	Intermediária
Pirimidinas		
Trimetoprima	Intermediária (11 h)	Imediata
Pirimetamina	Longa (4-6 dias)	Imediata

booksmedicos.org

originalmente sensíveis, inclusive meningococos, pneumococos, estreptococos, estafilococos e gonococos. A associação em doses fixas de sulfametoxazol-trimetoprima é o fármaco preferencial para infecções como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (originalmente *P. carinii*), toxoplasmose, nocardiose e, ocasionalmente, outras infecções bacterianas.

A. Agentes orais absorvíveis

O sulfisoxazol e o sulfametoxazol são agentes de ação curta a média, utilizados quase exclusivamente no tratamento de infecções do trato urinário. A dosagem utilizada em adultos é de 1 g de sulfisoxazol, 4 vezes ao dia, ou de 1 g de sulfametoxazol, 2 ou 3 vezes ao dia.

A sulfadiazina combinada com a pirimetamina forma a primeira linha no tratamento da toxoplasmose aguda. A combinação de sulfadiazina e pirimetamina, um potente inibidor da di-hidrofolato redutase, é sinérgica porque esses fármacos bloqueiam etapas sequenciais da via de síntese de folato (Figura 46-2). A posologia para a sulfadiazina é 1 g, 4 vezes ao dia, com a pirimetamina sendo administrada como uma dose de ataque de 75 mg seguida por dose única diária de 25 mg. O ácido fólico, 10 mg por via oral ao dia, também deve ser administrado para minimizar a supressão da medula óssea.

A sulfadoxina é uma sulfonamida de ação longa formulada em associação à pirimetamina. Esta associação não está mais disponível comercialmente nos Estados Unidos, mas pode ser encontrada em outros países onde é usada como segunda linha de tratamento de malária (ver Capítulo 52).

B. Agentes orais não absorvíveis

A sulfassalazina (salicilazossulfapiridina) é utilizada no tratamento de colite ulcerativa, enterite e outras doenças inflamatórias intestinais (ver Capítulo 62).

C. Agentes tópicos

A pomada ou solução oftálmica de sulfacetamida sódica é efetiva no tratamento de conjuntivite bacteriana e como terapia auxiliar para tracoma. Outra sulfonamida, o acetato de mafenida, é usada topicamente, porém pode ser absorvida dos locais de queimadura. O fármaco e seu principal metabólito inibem a anidrase carbônica e podem causar acidose metabólica, um efeito colateral que limita sua utilização. A sulfadiazina de prata é uma sulfonamida tópica muito menos tóxica e preferida à mafenida para a prevenção da infecção de queimaduras.

Efeitos colaterais

Historicamente, medicamentos contendo uma fração de sulfonamida, incluindo sulfas antimicrobianas, diuréticos, diazóxido e os agentes hipoglicemiantes sulfanilureias, eram considerados alergênicos cruzados. Contudo, evidências recentes sugerem que a reação cruzada é rara, e os pacientes alérgicos a sulfonamidas não antibióticas podem ser tratados com segurança com sulfonamidas antibióticas. Os efeitos colaterais mais comuns são febre, erupções cutâneas, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade, urticária, náuseas, vômitos, diarreia e dificuldades em relação ao trato urinário (ver adiante). A síndrome de Stevens-Johnson, embora relativamente incomum (menos de 1% das séries de tratamento), é um tipo de erupção de pele e mucosas particularmente grave e potencialmente fatal associada ao uso de sulfonamida. Os outros efeitos indesejáveis incluem estomatite, conjuntivite, artrite, distúrbios hematopoiéticos (ver adiante), hepatite e, raramente, poliarterite nodosa e psicose.

A. Distúrbios do trato urinário

As sulfonamidas podem sofrer precipitação na urina, em especial em pH neutro ou ácido, produzindo cristalúria, hematúria ou, até mesmo, obstrução. Isso raramente é um problema com as sulfonamidas mais solúveis (p. ex., sulfisoxazol). A sulfadiazina pode provocar cristalúria quando administrada em grandes doses, sobretudo se a ingestão hídrica for deficiente. A cristalúria é tratada com administração de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina e com oferta de líquidos, a fim de aumentar o fluxo urinário. As sulfonamidas também foram implicadas em diversos tipos de nefrose e na nefrite alérgica.

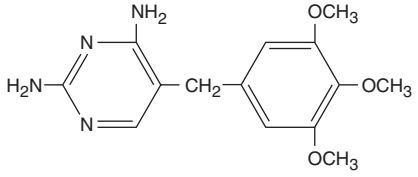
B. Distúrbios hematopoiéticos

As sulfonamidas podem provocar anemia hemolítica ou aplástica, granulocitopenia, trombocitopenia ou reações leucemoides. As sulfonamidas podem provocar reações hemolíticas em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. As sulfonamidas administradas próximo ao final da gestação aumentam o risco de *kernicterus* em neonatos.

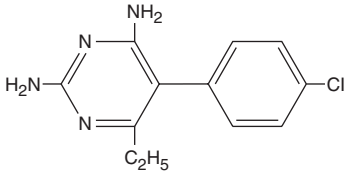
TRIMETOPRIMA E ASSOCIAÇÕES DE SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIMA

Mecanismo de ação

A trimetoprima, uma trimetoxibenzilpirimidina, inibe seletivamente a ácido di-hidrofólico redutase, que converte o ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico, uma etapa que conduz à síntese de purinas e, por fim, ao DNA (Figura 46-2). A trimetoprima é um inibidor muito menos eficiente da redutase do ácido di-hidrofólico em mamíferos. A pirimetamina, outra benzilpirimidina, inibe seletivamente a redutase do ácido di-hidrofólico de protozoários em comparação com a das células de mamíferos. Conforme observado anteriormente, a trimetoprima ou a pirimetamina associadas a uma sulfonamida bloqueiam etapas sequenciais na síntese do folato, resultando em aumento acentuado (sinergismo) da atividade de ambos os fármacos. Com frequência, essa combinação é bactericida em comparação com a atividade bacteriostática da sulfonamida isolada.



Trimetoprima



Pirimetamina

booksmedicos.org

Resistência

A resistência à trimetoprima pode resultar de redução da permeabilidade celular, produção excessiva da di-hidrofolato redutase, ou produção de uma redutase alterada com menor ligação com o fármaco. A resistência pode surgir por meio de mutação, embora, mais comumente, origine-se de di-hidrofolato redutases resistentes à trimetoprima codificadas por plasmídeo. As enzimas resistentes podem ser codificadas dentro de transpósons em plasmídeos conjugados que apresentam uma ampla gama de hospedeiros, contribuindo para a disseminação rápida e ampla da resistência à trimetoprima entre inúmeras espécies bacterianas.

Farmacocinética

Em geral, a trimetoprima é administrada por via oral, isoladamente ou em combinação com o sulfametoxazol, cuja meia-vida é similar. O sulfametoxazol-trimetoprima também pode ser administrado por via intravenosa. A trimetoprima é bem absorvida no intestino e se distribui amplamente nos líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal.

Como a trimetoprima é mais lipossolúvel do que o sulfametoxazol, ela apresenta maior volume de distribuição. Portanto, quando 1 parte de trimetoprima é administrada com 5 partes de sulfametoxazol (a proporção na formulação), as concentrações plasmáticas máximas estão na proporção de 1:20, ideal para os efeitos combinados desses fármacos *in vitro*. Cerca de 30 a 50% da sulfonamida e 50 a 60% da trimetoprima (ou de seus respectivos metabólitos) são excretados na urina em 24 horas. A dose deve ser reduzida pela metade em pacientes com depuração da creatinina de 15 a 30 mL/min.

A trimetoprima (uma base fraca) concentra-se no líquido prostático e no vaginal, mais ácidos do que o plasma. Consequentemente, ela apresenta mais atividade antibacteriana nos líquidos prostático e vaginal do que muitos outros antibióticos.

Usos clínicos

A. Trimetoprima oral

A trimetoprima pode ser administrada isoladamente (100 mg, 2 vezes/dia) nas infecções agudas do trato urinário. Muitos organismos adquiridos na comunidade são sensíveis a altas concentrações encontradas na urina (200 a 600 mcg/mL).

B. Sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) oral

A associação sulfametoxazol-trimetoprima é efetiva para tratar uma ampla variedade de infecções, inclusive pneumonia por *P. jiroveci*, shigelose, infecções sistêmicas por salmonela, infecções do trato urinário, prostatite e algumas infecções por micobactérias não tuberculosas. Também é ativa contra a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*, tanto sensíveis como resistentes à meticilina, e contra patógenos do trato respiratório, como pneumococo, *Haemophilus* sp., *Moraxella catarrhalis* e *K. pneumoniae* (mas não *Mycoplasma pneumoniae*). No entanto, a prevalência crescente de cepas de *E. coli* (até 30% ou mais) e pneumococos resistentes a sulfametoxazol-trimetoprima deve ser considerada antes de se usar esta associação como terapia empírica de infecções do trato urinário superior ou de pneumonia.

Um comprimido de força dupla (cada comprimido contém 800 mg de sulfametoxazol mais 160 mg de trimetoprima) administrado a cada 12 horas é efetivo para tratar infecções do trato urinário e prostatite. Metade do comprimido comum (força simples), administrado três vezes por semana durante muitos meses, pode servir como profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário de algumas mulheres. Um comprimido de força dupla a cada 12 horas é efetivo para tratar as infecções provocadas por cepas sensíveis de *Shigella* e *Salmonella*. A posologia para crianças no tratamento de shigelose, infecção do trato urinário ou otite média é 8 mg/kg de trimetoprima e 40 mg/kg de sulfametoxazol a cada 12 horas.

As infecções por *P. jiroveci* e por alguns outros patógenos podem ser tratadas por via oral com altas doses da combinação (calculadas com base no componente trimetoprima em 15 a 20 mg/kg/dia) ou podem ser prevenidas em pacientes imunossuprimidos pela utilização de um comprimido de força dupla diariamente ou três vezes por semana.

C. Sulfametoxazol-trimetoprima intravenoso

Uma solução da associação contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima por 5 mL diluídos em 125 mL de glicose a 5% em água pode ser administrada por infusão intravenosa durante 60 a 90 minutos. Esse é o agente preferencial para tratamento da pneumonia por *Pneumocystis* moderadamente grave a grave. Pode ser usado na sepse por bactérias Gram-negativas, inclusive a provocada por algumas espécies multirresistentes, como *Enterobacter* e *Serratia*; na shigelose; na febre tifoide; ou na infecção do trato urinário provocada por organismo sensível quando o paciente for incapaz de tomar o fármaco por via oral. A posologia é 10 a 20 mg/kg/dia do componente trimetoprima.

D. Pirimetamina oral com sulfonamida

Pirimetamina e sulfadiazina são usadas no tratamento da toxoplasmose. Na malária, emprega-se a associação de pirimetamina com sulfadoxina (ver Capítulo 52).

Efeitos colaterais

A trimetoprima produz os efeitos adversos previsíveis de um fármaco antifolato, em especial anemia megaloblástica, leucopenia e granulocitopenia. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima pode provocar todas as reações indesejadas associadas às sulfonamidas. Ocasionalmente, também ocorrem náuseas e vômitos, febre medicamentosa, vasculite, comprometimento renal e distúrbios do sistema nervoso central. Os pacientes com Aids e pneumonia por *Pneumocystis* apresentam uma frequência particularmente elevada de reações indesejadas a sulfametoxazol-trimetoprima, sobretudo febre, exantemas, leucopenia, diarreia, elevações das aminotransferases hepáticas, hiperpotassemia e hiponatremia.

INIBIDORES DA DNA-GIRASE

FLUOROQUINOLONAS

As quinolonas importantes são análogos fluorados sintéticos do ácido nalidíxico (Figura 46-3). São ativas contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Mecanismo de ação

As quinolonas bloqueiam a síntese do DNA bacteriano ao inibirem a topoisomerase II (DNA-girase) bacteriana e a topoisomerase IV. A inibição da DNA-girase impede o relaxamento do

booksmedicos.org

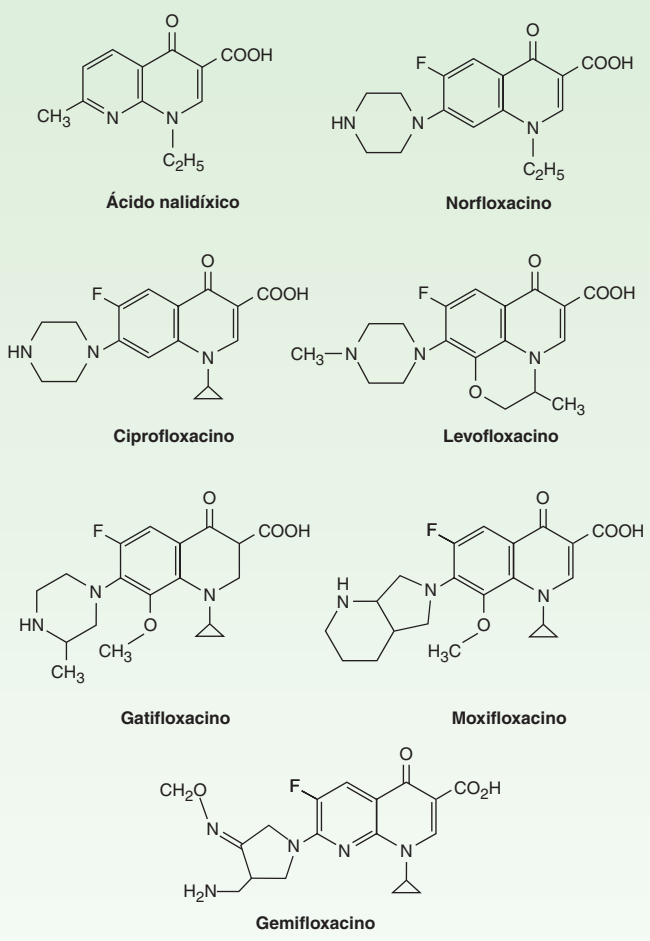


FIGURA 46-3 Estruturas do ácido nalidíxico e algumas fluoroquinolonas.

DNA positivamente superespiralado, o que é necessário para a transcrição e a replicação normais. A inibição da topoisomerase IV interfere na separação do DNA cromossomial replicado nas respectivas células filhas durante a divisão celular.

Atividade antibacteriana

As primeiras quinolonas, como o ácido nalidíxico, não alcançavam níveis antibacterianos sistêmicos e eram úteis apenas no tratamento das infecções do trato urinário inferior. Os derivados fluorados (ciprofloxacino, levofloxacino e outros; Figura 46-3 e Tabela 46-2) melhoraram muito a atividade antibacteriana em comparação com o ácido nalidíxico e alcançaram níveis bactericidas no sangue e nos tecidos.

As fluoroquinolonas foram originalmente desenvolvidas em razão de sua excelente atividade contra bactérias aeróbias Gram-negativas, mas sua atividade era limitada contra organismos Gram-positivos. Vários agentes mais modernos têm atividade melhorada contra cocos Gram-positivos. Essa atividade relativa contra espécies Gram-negativas *versus* Gram-positivas é útil na classificação dos agentes. O norfloxacino é a fluoroquinolona com menos atividade contra ambos os organismos Gram-negativos e Gram-positivos, com concentrações inibitórias mínimas (CIM) 4 a 8 vezes maiores do que as do ciprofloxacino. Ciprofloxacino, enoxacino, lomefloxacino, levofloxacino, ofloxacino e pefloxacino formam um segundo grupo de agentes semelhantes que possuem excelente atividade Gram-negativa e atividade moderada a boa contra bactérias Gram-positivas. As CIM para cocos e bacilos Gram-negativos, incluindo *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa, Neisseria meningitidis, Haemophilus* sp., e *Campylobacter jejuni*, são de 1 a 2 mcg/mL e frequentemente menos. Em geral, as cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina são suscetíveis às fluoroquinolonas, mas as cepas de estafilococos resistentes à meticilina frequentemente são resistentes. Os estreptococos e os enterococos tendem a ser menos sensíveis do que os estafilococos, limitando a eficácia das fluoroquinolonas nas infecções provocadas por esses organismos. O ciprofloxacino é o agente mais ativo do grupo contra organismos Gram-negativos, em particular contra a *P. aeruginosa*. O levofloxacino, o L-isômero do ofloxacino, apresenta atividade superior contra os organismos Gram-positivos, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

Gatifloxacino, gemifloxacino e moxifloxacino formam um terceiro grupo de fluoroquinolonas com atividade melhorada contra organismos Gram-positivos, principalmente *S. pneumoniae* e alguns estafilococos. O gemifloxacino é ativo *in vitro* contra cepas de *S. pneumoniae* ciprofloxacino-resistentes, porém a eficácia *in vivo* ainda não foi comprovada. Embora as CIM desses agentes contra os estafilococos sejam inferiores às do ciprofloxacino (e dos demais compostos mencionados no parágrafo anterior), não se sabe se a atividade aumentada é suficiente para permitir seu uso no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes ao ciprofloxacino. Em geral, nenhum dos agentes é tão ativo quanto o ciprofloxacino contra organismos Gram-negativos. As fluoroquinolonas também são ativas contra agentes da pneumonia atípica (p. ex., micoplasmas e clamídias) e contra patógenos intracelulares, como *Legionella* e algumas micobactérias, inclusive *Mycobacterium tuberculosis* e complexo *Mycobacterium avium*. O moxifloxacino também apresenta atividade discreta contra bactérias anaeróbias. Em razão da toxicidade, o gatifloxacino não está mais disponível nos Estados Unidos.

Resistência

No tratamento com fluoroquinolona, os organismos resistentes surgem em cerca de 1 a cada 10^7–10^9 organismos, em especial entre estafilococos, *P. aeruginosa*, e *Serratia marcescens*. A resistência é causada por uma ou mais mutações puntiformes na região de ligação da quinolona na enzima-alvo ou por alteração na permeabilidade do organismo. No entanto, isso não explica a relativa facilidade com que a resistência se desenvolve em bactérias extremamente suscetíveis. Recentemente, foram descritos dois tipos de resistência mediada por plasmídeo. O primeiro tipo utiliza as proteínas Qnr, que protegem a DNA-girase contra as fluoroquinolonas. O segundo é uma variante de uma aminoglicosídeo-acetiltransferase capaz de modificar o ciprofloxacino. Ambos os mecanismos conferem resistência de baixo nível, a qual pode facilitar a mutação puntiforme que confere a resistência de alto nível. A resistência a uma fluoroquinolona, principalmente quando ela é de alto nível, em geral implica resistência cruzada a todos os outros membros da classe.

Farmacocinética

Após administração oral, as fluoroquinolonas são bem absorvidas (biodisponibilidade de 80 a 95%) e amplamente distribuídas nos líquidos e tecidos orgânicos (Tabela 46-2). As meias-vidas

booksmedicos.org

TABELA 46-2 Propriedades farmacocinéticas de algumas fluoroquinolonas

Fármaco	Meia-vida (h)	Biodisponibilidade oral (%)	Concentração sérica máxima (mcg/mL)	Dose oral (mg)	Via de excreção primária
Ciprofloxacino	3-5	70	2,4	500	Renal
Gatifloxacino	8	98	3,4	400	Renal
Gemifloxacino	8	70	1,6	320	Renal e não renal
Levofloxacino	5-7	95	5,7	500	Renal
Lomefloxacino	8	95	2,8	400	Renal
Moxifloxacino	9-10	> 85	3,1	400	Não renal
Norfloxacino	3,5-5	80	1,5	400	Renal
Ofloxacino	5-7	95	2,9	400	Renal

séricas variam de 3 a 10 horas. As meias-vidas relativamente longas de levofloxacino, gemifloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino permitem uma dose única diária. A absorção oral é prejudicada por cátions bivalentes e trivalentes, inclusive aqueles nos antiácidos. Portanto, as fluoroquinolonas orais devem ser administradas 2 horas antes ou 4 horas após qualquer produto contendo esses cátions. As concentrações séricas do medicamento administrado por via intravenosa assemelham-se às do administrado por via oral. A maioria das fluoroquinolonas é eliminada por mecanismos renais, quer secreção tubular, quer filtração glomerular (Tabela 46-2). Faz-se necessário ajuste da dose para os pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 mL/min, e o ajuste exato depende do grau de comprometimento renal e da fluoroquinolona específica a ser utilizada. O ajuste de dose na insuficiência renal não é necessário quando se usa moxifloxacino. As fluoroquinolonas depuradas por via não renal estão relativamente contraindicadas nos pacientes com insuficiência hepática.

Usos clínicos

As fluoroquinolonas (com exceção do moxifloxacino, cujos níveis urinários são relativamente baixos) são efetivas no tratamento de infecções do trato urinário provocadas por muitos organismos, inclusive *P. aeruginosa*. Esses agentes também são efetivos no tratamento de diarreia bacteriana causada por *Shigella, Salmonella*, *E. coli* toxigênica e *Campylobacter*. As fluoroquinolonas (excetuando-se o norfloxacino, que não alcança concentrações sistêmicas adequadas) foram utilizadas em infecções de tecidos moles, ossos e articulações, bem como em infecções do trato respiratório e intra-abdominais, incluindo aquelas provocadas por organismos multirresistentes como *Pseudomonas* e *Enterobacter*. O ciprofloxacino é o medicamento preferencial para profilaxia e tratamento do antraz, embora as fluoroquinolonas mais modernas sejam ativas *in vitro* e muito provavelmente *in vivo*.

O ciprofloxacino e o levofloxacino não são mais recomendados para tratamento da infecção gonocócica nos Estados Unidos, já que, atualmente, a resistência é comum. Contudo, ambos são efetivos para tratamento de uretrite ou cervicite por clamídia. O ciprofloxacino, o levofloxacino ou o moxifloxacino são ocasionalmente utilizados no tratamento da tuberculose e de infecções por micobactérias atípicas. Esses agentes são adequados para erradicação de meningococos em portadores ou para profilaxia da infecção em pacientes neutropênicos com câncer.

Com suas atividades aumentadas contra Gram-positivos e agentes de pneumonia atípica (clamídias, *Mycoplasma* e *Legionella*), levofloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino e moxifloxacino – as chamadas fluoroquinolonas respiratórias – são efetivos e empregados cada vez mais no tratamento de infecções dos tratos respiratórios superior e inferior.

Efeitos colaterais

Em geral, as fluoroquinolonas são bem toleradas. Os efeitos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. Ocasionalmente, ocorrem cefaleia, tontura, insônia, exantemas cutâneos ou provas de função hepática anormais. Há relato de fotossensibilidade com o uso de lomefloxacino e de pefloxacino. É possível haver prolongamento do intervalo QTc com o uso de gatifloxacino, levofloxacino, gemifloxacino e moxifloxacino, que devem ser evitados ou utilizados com cautela nos pacientes que apresentem esse prolongamento ou hipopotassemia não corrigida; naqueles sendo tratados com agentes antiarrítmicos de classe 1A (p. ex., quinidina ou procainamida) ou da classe III (sotalol, ibutilida, amiodarona); e nos que recebam outros agentes conhecidos por aumentarem o intervalo QTc (p. ex., eritromicina, antidepressivos tricíclicos). O gatifloxacino foi associado à hiperglicemia em pacientes diabéticos e à hipoglicemia em pacientes que também estejam sendo tratados com agentes hipoglicemiantes orais. Em razão desses efeitos graves (inclusive algumas fatalidades), o gatifloxacino foi retirado do mercado nos Estados Unidos em 2006.

As fluoroquinolonas podem comprometer a cartilagem em crescimento e provocar artropatia. Por isso, não se costuma recomendar esses fármacos a pacientes menores de 18 anos. No entanto, a artropatia é reversível, e está se estabelecendo o consenso de que as fluoroquinolonas podem ser utilizadas em crianças em alguns casos (p. ex., no tratamento das infecções por *Pseudomonas* em pacientes com fibrose cística). A tendinite, uma complicação rara reportada em adultos, é potencialmente mais grave em razão do risco de ruptura do tendão. Os fatores de risco para tendinite incluem idade avançada, insuficiência renal e uso concomitante de esteroide. As fluoroquinolonas devem ser evitadas durante a gravidez já que não há dados específicos que comprovem sua segurança. As fluoroquinolonas administradas por via oral ou intravenosa também foram associadas à neuropatia periférica. A neuropatia pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com fluoroquinolonas e persistir por meses ou anos após a suspensão do medicamento. Em alguns casos, pode ser permanente.

booksmedicos.org

RESUMO Sulfonamidas, trimetoprima e fluoroquinolonas

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ANTAGONISTAS DO FOLATO				
• Sulfametoxazol-trimetoprima	A associação sinérgica de antagonistas do folato bloqueia a produção de purina e a síntese de ácido nucleico	Atividade bactericida contra bactérias sensíveis	Infecções do trato urinário • pneumonia por *P. jiroveci* • toxoplasmose • nocardiose	Oral, IV • depuração renal (meia-vida de 8 h) • administração a cada 8-12 h • formulado em proporção de 5:1 para o sulfametoxazol em relação à trimetoprima • *Toxicidade*: exantemas, febre, hiperpotassemia
• *Sulfisoxazol: oral; usado apenas para infecções do trato urinário inferior*				
• *Sulfadiazina: oral; terapia de primeira linha para toxoplasmose quando combinada com pirimetamina*				
• *Trimetoprima: oral; usada apenas para infecções do trato urinário inferior; pode ser prescrita com segurança para pacientes com alergia à sulfonamida*				
• *Pirimetamina: oral; terapia de primeira linha para a toxoplasmose quando combinada à sulfadiazina; administrar concomitantemente com leucovorina para reduzir a toxicidade da medula óssea*				
• *Sulfadoxina-pirimetamina: oral; tratamento de segunda linha para malária*				
FLUOROQUINOLONAS				
• Ciprofloxacino	Inibe a replicação do DNA ao se ligar com a DNA-girase e com a topoisomerase IV	Atividade bactericida contra bactérias sensíveis	Infecções do trato urinário • gastrenterite • osteomielite • antraz	Oral, IV • depuração mista (meia-vida de 4 h) • administrado a cada 12 h • os cátions bivalentes e trivalentes comprometem a absorção oral • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, neurotoxicidade, tendinite
• *Ofloxacino: oral; apresenta farmacocinética e farmacodinâmica melhoradas; o uso é limitado a infecções do trato urinário, uretrite e cervicite não gonocócica*				
• *Levofloxacino: oral, IV; L-isômero do ofloxacino; dose única diária; depuração renal; a fluoroquinolona "respiratória" com atividade melhorada contra pneumococo*				
• *Moxifloxacino: oral, IV; fluoroquinolona "respiratória"; dose única diária; atividade melhorada contra anaeróbios e* M. tuberculosis*; a depuração hepática resulta em níveis urinários menores, de modo que não se recomenda o uso nas infecções do trato urinário*				
• *Gemifloxacino: oral; fluoroquinolona "respiratória"*				

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
SULFONAMIDAS PARA FINS GERAIS
Sulfadiazina
Sulfisoxazol
SULFONAMIDAS PARA APLICAÇÕES ESPECIAIS
Mafenida
Sulfacetamida sódica (oftálmica)
Sulfadiazina de prata
TRIMETOPRIMA
Sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP)
Trimetoprima
PIRIMETAMINA
Pirimetamina
Sulfadoxina-pirimetamina
QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS
Ciprofloxacino
Gemifloxacino
Levofloxacino
Lomefloxacino
Moxifloxacino
Norfloxacino
Ofloxacino

REFERÊNCIAS

Briasoulis A et al: QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: Infrequent side effects from commonly used medications. Cardiology 2011;120:103.

Cohen JS: Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2001;35:1540.

Davidson R et al: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747.

Gupta K et al: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 2011;52:103.

Keating GM, Scott LJ: Moxifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2004;64:2347.

Mandell LA et al: Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2007;44:S27.

Mwenya DM et al: Impact of cotrimoxazole on carriage and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in HIV-infected children in Zambia. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3756.

Nouira S et al: Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2010;51:143.

Rodriguez-Martinez JM et al: Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. J Infect Chemother 2011;17:149.

Scheld WM: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003;9:1.

Schmitz GR et al: Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus infection*. Ann Emerg Med 2010;56:283.

Strom BL et al: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 2003;349:1628.

booksmedicos.org

Talan DA et al: Prevalence of and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *E. coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. Clin Infect Dis 2008; 47:1150.

Ziganshina LE et al: Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug sensitive). Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD004795.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Uma fluoroquinolona que alcance bons níveis urinários (ciprofloxacino ou levofloxacino) seria uma escolha razoável para tratamento empírico da infecção complicada do trato urinário da paciente. Sua recente exposição a múltiplas séries de sulfametoxazol-trimetoprima aumenta suas chances de infecção do trato urinário por isolado resistente a esse antibiótico, tornando a associação sulfametoxazol-trimetoprima uma escolha ruim. A paciente deve receber orientação para tomar fluoroquinolona 2 horas antes ou 4 horas após seu suplemento de cálcio, já que os cátions bivalentes e trivalentes podem comprometer de maneira significativa a absorção das fluoroquinolonas administradas por via oral.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

47

Fármacos antimicobacterianos

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G. Winston, MD*

ESTUDO DE CASO

Um homem desabrigado, de 45 anos, procura a emergência hospitalar queixando-se de que há dois meses vem tendo fadiga, perda de peso (10 kg), febre, sudorese noturna e tosse produtiva. Atualmente, ele vive nas ruas, mas passou um período em abrigos e esteve na prisão nos últimos anos. O paciente relata ter ingerido 800 a 1.200 mL de aguardente por dia durante os últimos 15 anos, além de história de uso de drogas intravenosas. Na emergência, a radiografia de tórax revela um infiltrado apical direito. Diante da alta suspeita de tuberculose pulmonar, o paciente é colocado em isolamento respiratório. O primeiro esfregaço de escarro mostra muitos bacilos álcool-ácido resistentes, e um teste rápido para detecção de anticorpos anti-HIV apresenta resultado positivo. Quais fármacos devem ser iniciados para o tratamento da suposta tuberculose pulmonar? O paciente apresenta risco aumentado de evoluir com intoxicação medicamentosa? Em caso positivo, qual(is) medicamento(s) poderia(m) provocar intoxicação?

As micobactérias são intrinsecamente resistentes à maioria dos antibióticos. Como crescem mais devagar do que outras bactérias, os antibióticos mais ativos contra as células de crescimento rápido se mostram relativamente ineficazes. As células de micobactérias também podem ficar latentes e, assim, totalmente resistentes a muitos fármacos ou morrer de modo muito lento. A parede celular das micobactérias rica em lipídeos é impermeável a muitos agentes. As espécies de micobactérias são patógenos intracelulares, e os organismos que residem dentro dos macrófagos são inacessíveis aos fármacos que penetram mal nessas células. Por fim, as micobactérias são notórias por sua capacidade de desenvolver resistência. As combinações de dois ou mais fármacos são necessárias para que sejam superados esses obstáculos e para que se evite o surgimento de resistência durante o curso da terapia. A resposta das infecções por micobactérias à quimioterapia é lenta, e o tratamento deve ser administrado durante meses a anos, dependendo de quais fármacos sejam empregados. Os fármacos utilizados no tratamento de tuberculose, infecções por micobactérias atípicas e hanseníase são descritos neste capítulo.

*Os autores agradecem a Henry F. Chambers, MD, por suas contribuições em edições anteriores.

■ FÁRMACOS USADOS NA TUBERCULOSE

Isoniazida (INH), **rifampicina (ou outra rifamicina)**, **pirazinamida**, **etambutol** e **estreptomicina** são os cinco tradicionais agentes de primeira linha para tratamento de tuberculose (Tabela 47-1). A estreptomicina não é mais recomendada como agente de primeira linha na maioria dos casos. A isoniazida e a rifampicina são os fármacos mais ativos. A combinação de isoniazida-rifampicina administrada durante 9 meses cura 95 a 98% dos casos de tuberculose causados por cepas suscetíveis. A adição da pirazinamida à combinação de isoniazida e rifampicina durante os dois primeiros meses permite que a duração total da terapia seja reduzida para 6 meses sem perda da eficácia (Tabela 47-2). Na prática, a terapia é iniciada com um esquema de quatro fármacos com isoniazida, rifampicina, pirazinamida mais etambutol, até que se tenha determinado a sensibilidade do isolado clínico. Nem o etambutol, nem outros medicamentos, como a estreptomicina, aumentam substancialmente a atividade global do esquema (i.e., a duração do tratamento não é reduzida com o acréscimo de outro fármaco), porém o quarto fármaco proporciona cobertura adicional se o isolado se mostrar resistente à isoniazida, à rifampicina ou a ambas.

booksmedicos.org

TABELA 47-1 Antimicrobianos usados no tratamento da tuberculose

Fármaco	Dosagem típica em adultos[1]
Agentes de primeira linha (em ordem aproximada de preferência)	
Isoniazida	300 mg/dia
Rifampicina	600 mg/dia
Pirazinamida	25 mg/kg/dia
Etambutol	15-25 mg/kg/dia
Estreptomicina	15 mg/kg/dia
Agentes de segunda linha	
Ácido aminossalicílico	8-12 g/dia
Amicacina	15 mg/kg/dia
Bedaquilina	400 mg/dia
Capreomicina	15 mg/kg/dia
Ciprofloxacino	1.500 mg/dia, divididos
Clofazimina	200 mg/dia
Ciclosserina	500-1.000 mg/dia, divididos
Etionamida	500-750 mg/dia
Levofloxacino	500-750 mg/dia
Moxifloxacino	400 mg/dia
Rifabutina	300 mg/dia[2]
Rifapentina	600 mg, 1 ou 2 ×/semana

[1]Supondo a função renal normal.

[2]150 mg/dia quando usada ao mesmo tempo com inibidor da protease.

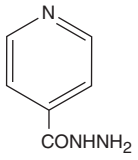
A prevalência de resistência à isoniazida entre os isolados clínicos nos Estados Unidos é de aproximadamente 10%. A prevalência de resistência tanto à isoniazida como à rifampicina (bacilos multirresistentes) é de aproximadamente 3%. A resistência específica à rifampicina é rara.

ISONIAZIDA

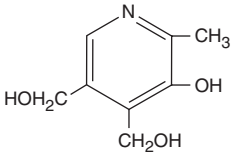
A isoniazida é o fármaco mais ativo no tratamento da tuberculose causada por cepas sensíveis. É uma molécula pequena (peso molecular de 137) totalmente solúvel em água. A semelhança estrutural com a piridoxina é demonstrada adiante.

TABELA 47-2 Duração recomendada da terapia para tuberculose

Esquema (em ordem aproximada de preferência)	Duração em meses
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	6
Isoniazida, rifampicina	9
Rifampicina, etambutol, pirazinamida	6
Rifampicina, etambutol	12
Isoniazida, etambutol	18
Todos os outros	≥ 24



Isoniazida



Piridoxina

In vitro, a isoniazida inibe a maior parte dos bacilos da tuberculose em concentrações iguais ou inferiores a 0,2 mcg/mL e é ativa contra os bacilos da tuberculose com crescimento ativo. É menos efetiva contra espécies de micobactérias atípicas. A isoniazida penetra nos macrófagos e é eficaz contra organismos extracelulares e intracelulares.

Mecanismo de ação e bases da resistência

A isoniazida inibe a síntese de ácidos micólicos, que são componentes essenciais das paredes celulares das micobactérias. A isoniazida é um profármaco ativado por KatG, a catalase-peroxidase micobacteriana. A forma ativada da isoniazida produz um complexo covalente com uma acil-proteína transportadora (AcpM) e com a KasA, uma sintetase da proteína transportadora betacetoacil, que bloqueia a síntese de ácido micólico. A resistência à isoniazida está associada a mutações que resultam em expressão excessiva de *inhA*, que codifica uma proteína transportadora acil-redutase dependente de NADH; à mutação ou deleção do gene *katG*; a mutações promotoras que resultam na expressão excessiva de *ahpC*, um gene envolvido na proteção da célula contra o estresse oxidativo, e a mutações no *kasA*. Os bacilos produtores excessivos de *inhA* expressam resistência de baixo nível à isoniazida e resistência cruzada à etionamida. Os mutantes de *katG* expressam resistência de alto nível à isoniazida e, com frequência, não apresentam resistência cruzada à etionamida.

Normalmente, mutantes resistentes aos fármacos estão presentes em populações de micobactérias sensíveis em proporção aproximada de 1 bacilo em 10^6. Como as lesões tuberculosas com frequência contêm mais de 10^8 bacilos, os mutantes resistentes são selecionados de imediato quando a isoniazida ou outro fármaco qualquer é administrado como único agente. O uso combinado de dois fármacos de ação independente é muito mais eficaz. A probabilidade de que um bacilo seja inicialmente resistente a ambos os fármacos é de cerca de 1 em $10^6 \times 10^6$ ou 1 em 10^{12}, várias ordens de magnitude maior do que o número de organismos infectantes. Assim, pelo menos dois (ou mais em determinados casos) agentes ativos sempre devem ser empregados no tratamento da tuberculose ativa para se evitar resistência durante a terapia.

Farmacocinética

A isoniazida é absorvida de imediato a partir do trato gastrintestinal. Uma dose oral de 300 mg (5 mg/kg em crianças) atinge concentrações plasmáticas máximas de 3 a 5 mcg/mL em 1 a 2 horas. A isoniazida difunde-se rapidamente para todos os

booksmedicos.org

líquidos e tecidos orgânicos. A concentração no sistema nervoso central e no líquido cerebrospinal alcança entre 20 e 100% da concentração sérica simultânea.

O metabolismo da isoniazida, sobretudo a acetilação pela *N*-acetiltransferase hepática, é determinado por meios genéticos (ver Capítulo 4). A concentração plasmática média da isoniazida nos acetiladores rápidos é de cerca de um terço daquela dos acetiladores lentos, e as meias-vidas médias são inferiores a 1 e 3 horas, respectivamente. A depuração mais rápida da isoniazida pelos acetiladores rápidos em geral não traz consequência terapêutica, mas podem ocorrer concentrações subterapêuticas quando o fármaco é administrado em dose única semanal ou em caso de má absorção.

Os metabólitos da isoniazida e uma pequena quantidade do fármaco inalterado são excretados principalmente na urina. A dose não precisa ser ajustada quando há insuficiência renal. O ajuste da dose não está bem definido nos pacientes com insuficiência hepática grave preexistente e deve ser orientado pelas concentrações séricas quando se considera redução da dose.

Usos clínicos

A posologia típica da isoniazida é 5 mg/kg/dia; a dose normal para um adulto é de 300 mg, administrados uma vez ao dia. Até 10 mg/kg/dia podem ser utilizados em quadros de infecção grave ou quando a má absorção é um problema. Uma dose de 15 mg/kg ou 900 mg pode ser utilizada em esquema de administração duas vezes por semana em combinação com um segundo agente antituberculose (p. ex., 600 mg de rifampicina). Recomenda-se o uso de piridoxina, 25 a 50 mg/dia, para aqueles com condições que predisponham à neuropatia, um efeito adverso da isoniazida. Em geral, a isoniazida é administrada por via oral, mas também pode-se usar a parenteral com a mesma dose.

A isoniazida, como agente único, também é indicada para tratamento de tuberculose latente. A posologia é 300 mg/dia (5 mg/kg/d) ou 900 mg duas vezes por semana, e o tratamento geralmente dura nove meses.

Efeitos colaterais

A incidência e a gravidade das reações indesejadas à isoniazida estão relacionadas com a dose e com a duração da administração.

A. Reações imunológicas

Febre e erupções cutâneas são ocasionalmente observadas. Há relato de lúpus eritematoso sistêmico induzido por fármaco.

B. Toxicidade direta

A hepatite induzida por isoniazida é o principal efeito tóxico mais comum. Difere dos aumentos menores nas aminotransferases hepáticas (até três ou quatro vezes o normal), o que não requer a suspensão do fármaco e é observado em 10 a 20% dos pacientes, que, em geral, estão assintomáticos. A hepatite clínica com perda de apetite, náuseas, vômitos, icterícia e dor no quadrante superior direito ocorre em 1% dos pacientes tratados com isoniazida e pode ser fatal, principalmente quando o medicamento não é interrompido de imediato. Há evidência histológica de lesão e necrose hepatocelular. O risco de hepatite depende da idade. A doença raramente ocorre em pacientes com menos de 20 anos; manifesta-se em 0,3% daqueles com idade entre 21 e 35 anos, em 1,2% daqueles com idade entre 36 e 50 anos e em 2,3% daqueles com 50 anos ou mais. O risco de hepatite é maior nos indivíduos com dependência de álcool e, possivelmente, durante a gravidez e no período pós-parto. A evolução com hepatite por isoniazida contraindica o uso adicional do fármaco.

Observa-se neuropatia periférica em 10 a 20% dos pacientes tratados com doses acima de 5 mg/kg/dia, porém o quadro raramente é observado com a dose de 300 mg padronizada para adultos. A neuropatia periférica é mais provável em acetiladores lentos e em pacientes com condições predisponentes, como desnutrição, alcoolismo, diabetes melito, Aids e uremia. A neuropatia decorre de deficiência relativa de piridoxina. A isoniazida promove excreção de piridoxina, e essa reação adversa é revertida de imediato por meio da administração de piridoxina na pequena dose de 10 mg/dia. A toxicidade para o sistema nervoso central, menos comum, inclui perda de memória, psicose e convulsões. Esses efeitos também podem responder à piridoxina.

Outras reações incluem anormalidades hematológicas, indução de anemia por deficiência de piridoxina, zumbido e desconforto gastrintestinal. A isoniazida pode reduzir o metabolismo da fenitoína, aumentando seu nível sanguíneo e a toxicidade.

RIFAMPICINA

A rifampicina é um derivado semissintético da rifamicina, um antibiótico produzido pelo *Streptomyces mediterranei*. É ativa *in vitro* contra cocos Gram-positivos e Gram-negativos, algumas bactérias entéricas, micobactérias e clamídias. Os organismos sensíveis são inibidos com menos de 1 mcg/mL. Os mutantes resistentes estão presentes em todas as populações microbianas na proporção aproximada de 1 em cada 10^6 organismos, sendo rapidamente selecionados quando a rifampicina é utilizada como um fármaco único, especialmente em pacientes com infecção ativa. Não há resistência cruzada com outras classes de fármaco antimicrobianos, mas sim com outros derivados da rifamicina, como rifabutina e rifapentina.

Mecanismo de ação, resistência e farmacocinética

A rifampicina liga-se à subunidade β da RNA-polimerase dependente do DNA bacteriano e, assim, inibe a síntese de RNA. A resistência resulta de qualquer uma das várias mutações puntiformes possíveis em *rpoB*, o gene para a subunidade β da RNA-polimerase. Essas mutações resultam em redução da ligação da rifampicina à RNA-polimerase. A RNA-polimerase humana não se liga à rifampicina e não é inibida por ela. A rifampicina é eficaz contra micobactérias. Penetra rapidamente na maioria dos tecidos e nas células fagocíticas. Pode matar organismos pouco acessíveis a muitos outros fármacos, como os intracelulares e aqueles sequestrados em abscessos e nas cavidades pulmonares.

A rifampicina é bem absorvida após administração oral e é excretada principalmente no fígado pela bile. Sofre, então, recirculação entero-hepática, sendo a maior parte excretada como metabólito deacilado nas fezes e uma pequena quantidade na urina. O ajuste da dose em quadros de insuficiência renal ou hepática não se faz necessário. As doses usuais resultam em níveis séricos de 5 a 7 mcg/mL. A rifampicina distribui-se amplamente em tecidos e líquidos orgânicos. O fármaco circula em boa parte ligado a proteína, e concentrações adequadas no líquido cerebrospinal são obtidas apenas quando há inflamação meníngea.

booksmedicos.org

Usos clínicos

A. Infecções por micobactérias

A rifampicina, em geral 600 mg/dia (10 mg/kg/dia) por via oral, deve ser administrada com isoniazida ou outros fármacos antituberculose em pacientes com tuberculose ativa, visando evitar o surgimento de micobactérias resistentes ao tratamento. Em algumas séries curtas de terapia, administram-se 600 mg de rifampicina, 2 vezes por semana. A rifampicina, 600 mg diários ou 2 vezes por semana durante 6 meses, também é eficaz em combinação com outros agentes em algumas infecções por micobactérias atípicas e na hanseníase. A rifampicina, 600 mg por dia durante 4 meses como fármaco único, é uma alternativa à isoniazida nos casos de pacientes com tuberculose latente que não possam receber isoniazida ou que tenham sido expostos à tuberculose ativa causada por cepa sensível à rifampicina e resistente à isoniazida.

B. Outras indicações

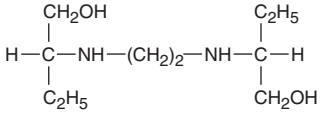
A rifampicina tem outros usos em infecções bacterianas. Com a administração por via oral de 600 mg duas vezes ao dia durante dois dias, pode-se eliminar o estado de portador meningocócico. A rifampicina, 20 mg/kg/dia por quatro dias, é usada como profilaxia nos contatos de crianças com doença por *Haemophilus influenzae* do tipo b. A rifampicina combinada com um segundo agente é utilizada para erradicar o estado de portador estafilocócico. A terapia combinada com rifampicina também está indicada no tratamento de infecções estafilocócicas graves, como osteomielite e endocardite de prótese valvar.

Efeitos colaterais

A rifampicina produz uma coloração alaranjada inócua à urina, ao suor e às lágrimas (as lentes de contato gelatinosas podem ser coradas de maneira permanente). Entre os efeitos adversos ocasionais estão exantemas, trombocitopenia e nefrite. A rifampicina pode causar icterícia colestática e, ocasionalmente, hepatite; comumente provoca proteinúria de cadeia leve. Quando administrada com frequência inferior a duas vezes por semana, pode causar uma síndrome semelhante à gripe caracterizada por febre, calafrios, mialgias, anemia e trombocitopenia. Sua utilização foi associada à necrose tubular aguda. A rifampicina induz intensamente a maioria das isoformas do citocromo P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), o que aumenta a eliminação de vários outros fármacos, inclusive metadona, anticoagulantes, ciclosporina, alguns anticonvulsivantes, inibidores da protease, alguns inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, anticoncepcionais e vários outros (ver Capítulos 4 e 66). A administração concomitante de rifampicina resulta em níveis séricos muito menores desses fármacos.

ETAMBUTOL

O etambutol é um composto sintético, hidrossolúvel, termoestável, o dextroisômero da estrutura mostrada adiante, dispensado como o sal dicloridrato.



Etambutol

Mecanismo de ação e usos clínicos

As cepas sensíveis de *Mycobacterium tuberculosis* e de outras micobactérias são inibidas *in vitro* pelo etambutol, 1 a 5 mcg/mL. O etambutol inibe as arabinosil-transferases das micobactérias, que são codificadas pelo óperon *embCAB*. As arabinosil-transferases estão envolvidas na reação de polimerização do arabinoglicano, um componente essencial da parede celular das micobactérias. A resistência ao etambutol é causada por mutações que resultam em expressão excessiva dos produtos do gene *emb* ou dentro do gene estrutural *embB*.

O etambutol é bem absorvido no intestino. Após a ingestão de 25 mg/kg, obtém-se nível sanguíneo máximo de 2 a 5 mcg/mL em 2 a 4 horas. Cerca de 20% do fármaco é excretado nas fezes, e 50%, na urina na forma inalterada. O etambutol acumula-se na insuficiência renal, e a dose deve ser reduzida pela metade quando a depuração da creatinina for inferior a 10 mL/min. O etambutol atravessa a barreira hematencefálica apenas quando as meninges estão inflamadas. As concentrações no líquido cerebrospinal mostram-se bastante variáveis, oscilando de 4 a 64% dos níveis séricos no quadro de inflamação meníngea.

Assim como ocorre com todos os fármacos antituberculosos, a resistência ao etambutol surge rapidamente quando o medicamento é empregado de forma isolada. Portanto, o etambutol sempre deve ser administrado em combinação com outros fármacos antituberculose.

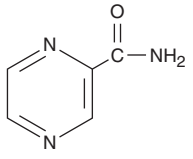
O cloridrato de etambutol, 15 a 25 mg/kg, geralmente é administrado em dose única diária em combinação com isoniazida ou rifampicina para tratamento de tuberculose ativa. A dose mais elevada é recomendada para o tratamento da meningite tuberculosa. Quando se usa o esquema de duas doses semanais, a dosagem para o etambutol é 50 mg/kg.

Efeitos colaterais

A hipersensibilidade ao etambutol é rara. O evento adverso grave mais comum é a neurite retrobulbar, resultando em perda da acuidade visual e em cegueira para as cores vermelho e verde. Esse efeito colateral relacionado com a dose tem maior probabilidade de ocorrer com esquema posológico de 25 mg/kg/dia mantido por vários meses. Com 15 mg/kg/dia ou menos, os distúrbios visuais são muito raros. O exame periódico da acuidade visual é desejável quando se utiliza a posologia de 25 mg/kg/dia. O etambutol é relativamente contraindicado em crianças muito jovens cuja idade não permita a avaliação da acuidade visual e da discriminação das cores vermelho e verde.

PIRAZINAMIDA

A pirazinamida é parente da nicotinamida, e é usada apenas para tratamento de tuberculose. É estável e levemente hidrossolúvel. É inativa em pH neutro, mas, em pH de 5,5, inibe os bacilos da tuberculose em concentrações de aproximadamente 20 mcg/mL. Esse fármaco é captado por macrófagos e exerce sua atividade contra as micobactérias que residem no ambiente ácido dos lisossomos.



Pirazinamida (PZA)

booksmedicos.org

Mecanismo de ação e usos clínicos

A pirazinamida é convertida em ácido pirazinoico – a forma ativa do fármaco – pela pirazinamidase micobacteriana, codificada pelo *pncA*. O ácido pirazinoico interrompe o metabolismo da membrana celular das micobactérias e abala sua função de transporte. A resistência pode decorrer de comprometimento da captação da pirazinamida ou de mutações no *pncA* que comprometem a conversão da pirazinamida na sua forma ativa.

Concentrações séricas de 30 a 50 mcg/mL são alcançadas 1 a 2 horas após a administração oral da dose de 25 mg/kg/dia. A pirazinamida é bem absorvida no trato gastrintestinal com ampla distribuição nos tecidos orgânicos, inclusive nas meninges inflamadas. A meia-vida é de 8 a 11 horas. O composto original é metabolizado pelo fígado, mas os metabólitos são depurados nos rins; portanto, a pirazinamida deve ser administrada na proporção de 25 a 35 mg/kg, três vezes por semana (não diariamente) nos pacientes em hemodiálise e naqueles em que a depuração da creatinina seja inferior a 30 mL/min. Nos pacientes com função renal normal, uma dose de 40 a 50 mg/kg é utilizada para esquemas de tratamento 2 ou 3 vezes por semana.

A pirazinamida é um importante fármaco de primeira linha em conjunto com a isoniazida e com a rifampicina nos esquemas de série curta (i.e., 6 meses) como agente de "esterilização" ativo contra os organismos intracelulares residuais que podem provocar recidiva. Os bacilos da tuberculose desenvolvem resistência à pirazinamida com bastante rapidez, mas não há resistência cruzada com a isoniazida ou com outros fármacos antimicobacterianos.

Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais da pirazinamida incluem hepatotoxicidade (em 1 a 5% dos pacientes), náuseas, vômitos, febre medicamentosa e hiperuricemia. A última ocorre de maneira uniforme e não é motivo para interrupção da terapia. A hiperuricemia pode provocar artrite gotosa aguda.

ESTREPTOMICINA

O mecanismo de ação e outros aspectos farmacológicos da estreptomicina foram discutidos no Capítulo 45. A dose típica no adulto é 1 g/dia (15 mg/kg/dia). Quando a depuração da creatinina for inferior a 30 mL/min ou o paciente estiver em hemodiálise, a dose passa a ser de 15 mg/kg, 2 ou 3 vezes por semana. A maioria dos bacilos da tuberculose é inibida pela estreptomicina, 1 a 10 mcg/mL, *in vitro*. As espécies não tuberculosas das micobactérias diferentes do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e *Mycobacterium kansasii* são resistentes. Todas as grandes populações de bacilos da tuberculose contêm alguns mutantes resistentes à estreptomicina. Em média, espera-se que 1 em 10^8 bacilos da tuberculose seja resistente à estreptomicina nas concentrações de 10 a 100 mcg/mL. A resistência pode ser causada por mutação puntiforme no gene *rpsL*, que codifica a proteína ribossomal S12, ou no gene *rrs* que codifica o RNA ribossomal 16S, o que modifica o sítio de ligação ribossomal.

A estreptomicina penetra mal nas células e é ativa principalmente contra os bacilos extracelulares da tuberculose. O medicamento atravessa a barreira hematencefálica e alcança concentrações terapêuticas com as meninges inflamadas.

Uso clínico na tuberculose

O sulfato de estreptomicina é utilizado quando um fármaco injetável é necessário ou desejável, e no tratamento de infecções resistentes a outros fármacos. A posologia geralmente utilizada é 15 mg/kg/dia por via intramuscular ou intravenosa para adultos (20 a 40 mg/kg/dia, não excedendo 1 a 1,5 g, para crianças) durante várias semanas, seguidos por 1 a 1,5 g duas ou três vezes por semana durante vários meses. Concentrações séricas de aproximadamente 40 mcg/mL são alcançadas 30 a 60 minutos após a injeção intramuscular de uma dose de 15 mg/kg. Os demais fármacos sempre são administrados em combinação a fim de evitar o surgimento de resistência.

Efeitos colaterais

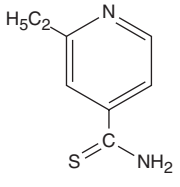
A estreptomicina é ototóxica e nefrotóxica. A vertigem e a perda da audição são os efeitos colaterais mais comuns e podem ser permanentes. A toxicidade mantém relação com a dose, e o risco aumenta nos idosos. Assim como ocorre com todos os aminoglicosídeos, a dose deve ser ajustada de acordo com a função renal (ver Capítulo 45). A toxicidade pode ser reduzida limitando-se a terapia a não mais do que seis meses, sempre que possível.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA USADOS NA TUBERCULOSE

Os fármacos alternativos listados adiante geralmente são considerados apenas em caso de: (1) resistência aos agentes de primeira linha; (2) insucesso clínico com a terapia convencional; (3) reações medicamentosas adversas graves que restrinjam o tratamento. Aconselha-se solicitar orientação de especialista para lidar com os efeitos tóxicos dos fármacos de segunda linha. Para muitos dos fármacos listados no texto a seguir, dose, surgimento de resistência e toxicidade em longo prazo não foram totalmente estabelecidos.

Etionamida

A etionamida está quimicamente relacionada com a isoniazida, e bloqueia, de modo similar, a síntese dos ácidos micólicos. Ela é pouco hidrossolúvel e está disponível apenas em apresentação de uso oral. É metabolizada pelo fígado.



Etionamida

A maioria dos bacilos da tuberculose é inibida *in vitro* com 2,5 mcg/mL ou menos de etionamida. Algumas outras espécies de micobactérias também são inibidas pela etionamida, 10 mcg/mL. Concentrações séricas no plasma e nos tecidos de aproximadamente 20 mcg/mL são alcançadas com a administração de 1 g/dia. As concentrações no líquido cerebrospinal são iguais àquelas no soro.

A etionamida é administrada inicialmente na dose de 250 mg, 1 vez/dia, aumentada em acréscimos de 250 mg até a dose recomendada de 1 g/dia (ou 15 mg/kg/dia), quando possível. A dose de 1 g/dia, embora teoricamente desejável, é mal tolerada em

booksmedicos.org

razão de irritação gástrica e sintomas neurológicos que frequentemente limitam a dose diária tolerada em 500 a 750 mg. A etionamida também é hepatotóxica. Os sintomas neurológicos podem ser aliviados pela piridoxina.

A resistência à etionamida como agente único desenvolve-se com rapidez *in vitro* e *in vivo*. Pode haver resistência cruzada de baixo nível entre isoniazida e etionamida.

Capreomicina

A capreomicina é um antibiótico inibidor da síntese do peptídeo proteico, obtido a partir do *Streptomyces capreolus*. A injeção diária de 1 g por via intramuscular resulta em níveis sanguíneos de 10 mcg/mL ou mais. Estas concentrações *in vitro* inibem muitas micobactérias, inclusive cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*.

A capreomicina (15 mg/kg/dia) é um importante agente injetável para tratamento da tuberculose resistente a fármacos. As cepas de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina ou à amicacina geralmente são sensíveis à capreomicina. A resistência a esse medicamento, quando ocorre, pode ser causada por uma mutação em *rrs*.

A capreomicina é nefrotóxica e ototóxica. Ocorrem zumbido, surdez e distúrbios vestibulares. A injeção causa dor local significativa, podendo ocorrer abscessos estéreis.

A dosagem da capreomicina é idêntica àquela da estreptomicina. A toxicidade é reduzida quando se administra 1 g duas ou três vezes por semana, depois que uma resposta inicial tenha sido alcançada com um esquema de administração diária.

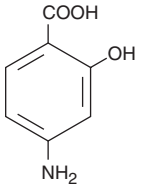
Ciclosserina

A ciclosserina é um inibidor da síntese da parede celular, discutida no Capítulo 43. Concentrações de 15 a 20 mcg/mL inibem muitas cepas de *M. tuberculosis*. A posologia para ciclosserina na tuberculose é 0,5 a 1 g/dia fracionado em duas doses por via oral. O fármaco é eliminado por via renal, e a dose deve ser reduzida pela metade quando a depuração da creatinina for inferior a 50 mL/min.

Os efeitos tóxicos mais graves são neuropatia periférica e disfunção do sistema nervoso central, inclusive depressão e reações psicóticas. A piridoxina, 150 mg/dia, deve ser administrada junto com a ciclosserina, já que assim reduz-se a toxicidade neurológica. Os efeitos colaterais, mais comuns durante as duas primeiras semanas de tratamento, ocorrem em 25% ou mais dos pacientes, em especial em doses mais elevadas. Os efeitos colaterais podem ser minimizados com a monitoração das concentrações séricas máximas. A concentração máxima é atingida 2 a 4 horas após a administração. A faixa recomendada para as concentrações máximas é entre 20 e 40 mcg/mL.

Ácido aminossalicílico (PAS)

O ácido aminossalicílico é um antagonista da síntese de folato ativo quase exclusivamente contra o *M. tuberculosis*. É estruturalmente similar ao ácido *p*-aminobenzoico (PABA) e às sulfonamidas (ver Capítulo 46).



Ácido aminossalicílico (PAS)

Em geral, os bacilos da tuberculose são inibidos *in vitro* pelo ácido aminossalicílico, 1 a 5 mcg/mL. O ácido aminossalicílico é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal. Níveis séricos de 50 mcg/mL ou mais são obtidos após dose oral de 4 g. A posologia recomendada é 8 a 12 g/dia por via oral para adultos e 300 mg/kg/dia para crianças. O fármaco distribui-se amplamente nos tecidos e líquidos orgânicos, exceto no líquido cerebrospinal. O ácido aminossalicílico é rapidamente excretado na urina, em parte como ácido aminossalicílico ativo, em parte como composto acetilado e outros produtos metabólicos. Concentrações muito altas de ácido aminossalicílico são alcançadas na urina, o que pode resultar em cristalúria.

O ácido aminossalicílico não é utilizado com frequência porque outros fármacos orais são mais bem tolerados. Os sintomas gastrintestinais são comuns e podem ser reduzidos administrando-se o medicamento durante as refeições e com antiácidos. Há possibilidade de úlcera péptica e hemorragia. Reações de hipersensibilidade manifestadas por febre, dores articulares, exantemas cutâneos, hepatoesplenomegalia, hepatite, adenopatia e granulocitopenia ocorrem com frequência após 3 a 8 semanas de tratamento com ácido aminossalicílico, tornando necessária a suspensão temporária ou permanente do medicamento.

Canamicina e amicacina

Os antibióticos aminoglicosídeos foram discutidos no Capítulo 45. A canamicina foi utilizada para tratamento da tuberculose provocada por cepas resistentes à estreptomicina, mas a disponibilidade de alternativas menos tóxicas (p. ex., capreomicina e amicacina) a tornou obsoleta.

A amicacina está tendo uma função mais importante no tratamento da tuberculose em razão da prevalência de cepas multirresistentes. A prevalência de cepas resistentes à amicacina é baixa (< 5%), e a maioria das cepas multirresistentes permanece sensível à amicacina. O *M. tuberculosis* é inibido em concentrações de 1 mcg/mL ou menos. A amicacina também é ativa contra micobactérias atípicas. Não há resistência cruzada entre estreptomicina e amicacina, porém a resistência à canamicina frequentemente indica resistência também à amicacina. Concentrações séricas de 30 a 50 mcg/mL são obtidas 30 a 60 minutos após a infusão intravenosa de 15 mg/kg. A amicacina está indicada para o tratamento da tuberculose suspeita ou sabidamente causada por cepas resistentes à estreptomicina ou multirresistentes. Esse medicamento deve ser utilizado em combinação com pelo menos um, e preferivelmente dois ou três, outro fármaco para o qual o isolado seja sensível no tratamento dos casos resistentes a medicamentos. As doses recomendadas são idênticas às da estreptomicina.

Fluoroquinolonas

Além de sua atividade contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (discutida no Capítulo 46), o ciprofloxacino, o levofloxacino, o gatifloxacino e o moxifloxacino inibem cepas de *M. tuberculosis* em concentrações inferiores a 2 mcg/mL. Também são ativos contra micobactérias atípicas. O moxifloxacino é o mais ativo contra o *M. tuberculosis in vitro*. O levofloxacino tende a ser um pouco mais ativo do que o ciprofloxacino contra *M. tuberculosis*, ao passo que o ciprofloxacino é ligeiramente mais ativo contra as micobactérias atípicas.

As fluoroquinolonas são uma adição importante aos medicamentos disponíveis para o tratamento da tuberculose, em

booksmedicos.org

especial para as cepas resistentes aos agentes de primeira linha. A resistência, que pode resultar de qualquer uma das várias mutações puntiformes na subunidade A da girase, desenvolve-se rapidamente quando uma fluoroquinolona é usada como agente isolado; assim, o medicamento deve ser utilizado em combinação com outros dois ou mais agentes ativos. A posologia habitual para o ciprofloxacino é 750 mg por via oral 2 vezes/dia. A posologia do levofloxacino é 500 a 750 mg 1 vez/dia. A posologia do moxifloxacino é 400 mg 1 vez/dia.

Linezolida

A linezolida (discutida no Capítulo 44) inibe cepas de *M. tuberculosis in vitro* em concentrações de 4 a 8 mcg/mL. Ela alcança boas concentrações intracelulares e é ativa nos modelos murinos de tuberculose. A linezolida tem sido utilizada em combinação com outros medicamentos de segunda e terceira linhas no tratamento de pacientes com tuberculose provocada por cepas multirresistentes a fármacos. A negativação das culturas de escarro foi associada ao uso de linezolida nesses casos. Efeitos adversos significativos, inclusive supressão da medula óssea e neuropatia óptica e periférica irreversível, foram relatados nas séries de terapia prolongadas necessárias no tratamento da tuberculose. Uma dose de 600 mg (adultos), administrada uma vez ao dia (metade da usada para tratamento de outras infecções bacterianas), parece suficiente e pode limitar a ocorrência desses efeitos colaterais. Embora a linezolida possa vir a se mostrar um importante novo agente no tratamento da tuberculose, neste momento ela deve ser considerada como medicamento de último recurso a ser usado em caso de cepas multirresistentes que também sejam resistentes a vários outros agentes de primeira e segunda linhas.

Rifabutina

A rifabutina deriva da rifamicina e está relacionada com a rifampicina. Ela tem atividade significativa contra *M. tuberculosis*, MAC, e *Mycobacterium fortuitum* (ver adiante). Sua atividade é similar àquela da rifampicina, sendo que a resistência cruzada com a rifampicina é quase completa. Algumas cepas resistentes à rifampicina podem parecer sensíveis à rifabutina *in vitro*, mas é pouco provável que haja resposta clínica, uma vez que a base molecular da resistência, a mutação em *rpoB*, é a mesma. A rifabutina é tanto substrato como indutor das enzimas do citocromo P450. Como é um indutor menos potente, a rifabutina está indicada no lugar da rifampicina para tratamento da tuberculose dos pacientes com infecção por HIV que estejam recebendo terapia antirretroviral com inibidor da protease ou não nucleosídeo da transcriptase reversa (p. ex., efavirenz), fármacos que também são substratos para o citocromo P450.

A posologia da rifabutina é 300 mg/dia, a menos que o paciente esteja sendo tratado com um inibidor da protease, em cujo caso a dose deve ser reduzida para 150 mg/dia. Quando se utiliza o efavirenz (também um indutor do citocromo P450), a posologia recomendada para a rifabutina é 450 mg/dia.

Rifapentina

A rifapentina é um análogo da rifampicina. É ativa contra *M. tuberculosis* e MAC. Assim como ocorre com todas as rifamicinas, trata-se de um inibidor da RNA-polimerase bacteriana, e a resistência cruzada entre rifampicina e rifapentina é completa. Como a rifampicina, a rifapentina é um potente indutor das enzimas do citocromo P450, e tem o mesmo perfil de interação medicamentosa. A toxicidade é similar à da rifampicina. A rifapentina e seu metabólito microbiologicamente ativo, a 25-desacetilrifapentina, possuem meia-vida de eliminação de 13 horas. A rifapentina, 600 mg (10 mg/kg) 1 ou 2 vezes por semana, está indicada no tratamento da tuberculose causada por cepas sensíveis à rifampicina apenas durante a fase de continuação (i.e., após as duas primeiras semanas de terapia e, idealmente, após a negativação das culturas de escarro). A rifapentina não deve ser usada no tratamento de pacientes com infecção por HIV, em razão de taxa de recidiva inaceitavelmente alta com organismos resistentes à rifampicina. A rifapentina, administrada uma vez por semana em combinação com a isoniazida, é um esquema eficaz para tratar tuberculose latente.

Bedaquilina

A bedaquilina, uma diarilquinolina, é o primeiro fármaco com um novo mecanismo de ação contra o *M. tuberculosis* a ser aprovado desde 1971. A bedaquilina inibe a sintase do trifosfato de adenosina (ATP) nas micobactérias, e tem atividade *in vitro* contra bacilos replicantes e não replicantes, e atividade bactericida e esterilizante em modelos de tuberculose em murinos. Não se encontrou resistência cruzada entre bedaquilina e outros medicamentos usados no tratamento de tuberculose.

A concentração plasmática máxima e a exposição plasmática da bedaquilina aumentam aproximadamente duas vezes quando o medicamento é administrado com alimentos ricos em gordura. A bedaquilina circula altamente ligada a proteínas (> 99%), é metabolizada principalmente pelo sistema do citocromo P450 e é excretada principalmente nas fezes. A meia-vida terminal média da bedaquilina e de seu principal metabólito (M2), que é quatro a seis vezes menos ativos em termos de potência antimicobacteriana, é de aproximadamente 5,5 meses. A fase de eliminação longa provavelmente reflete a liberação lenta da bedaquilina e do M2 dos tecidos periféricos. A CYP3A4 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo da bedaquilina e os inibidores ou os indutores potentes desta enzima causam interações medicamentosas clinicamente significativas.

As recomendações atuais determinam que a bedaquilina pode ser usada, em combinação com no mínimo três outros medicamentos ativos, por 24 semanas em adultos com tuberculose pulmonar confirmada laboratorialmente, caso o isolado seja resistente a ambas isoniazida e rifampicina. A posologia preconizada para a bedaquilina é 400 mg por via oral uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas, administrados por via oral junto com alimentos para maximizar a absorção. A bedaquilina foi associada a hepatotoxicidade e toxicidade cardíaca (prolongamento do intervalo QTc), e, assim, os pacientes devem ser monitorados atentamente durante o tratamento.

■ FÁRMACOS ATIVOS CONTRA MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS

Muitas das infecções por micobactérias encontradas na prática clínica nos Estados Unidos são causadas por micobactérias não tuberculosas ou "atípicas". Esses organismos possuem características laboratoriais distintas, estão presentes no ambiente e, em geral, não são transmissíveis de uma pessoa para outra.

booksmedicos.org

TABELA 47-3 Manifestações clínicas e opções de tratamento para infecções por micobactérias atípicas

Espécie	Manifestações clínicas	Opções de tratamento
M. kansasii	Assemelha-se à tuberculose	Ciprofloxacino, claritromicina, etambutol, isoniazida, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprima
M. marinum	Doença cutânea granulomatosa	Amicacina, claritromicina, etambutol, doxiciclina, minociclina, rifampicina, sulfametoxazol- trimetoprima
M. scrofulaceum	Adenite cervical em crianças	Amicacina, eritromicina (ou outro macrolídeo), rifampicina, estreptomicina. (A excisão cirúrgica com frequência cura e constitui o tratamento de escolha.)
Complexo *M. avium* (MAC)	Doença pulmonar em pacientes com doença pulmonar crônica; infecção disseminada na Aids	Amicacina, azitromicina, claritromicina, ciprofloxacino, etambutol, rifabutina
M. chelonae	Abscesso, trato sinusal, úlcera; infecção óssea, tendinosa, articular	Amicacina, doxiciclina, imipeném, macrolídeos, tobramicina
M. fortuitum	Abscesso, trato sinusal, úlcera; infecção óssea, tendinosa, articular	Amicacina, cefoxitina, ciprofloxacino, doxiciclina, ofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima
M. ulcerans	Úlceras cutâneas	Isoniazida, estreptomicina, rifampicina, minociclina. (A excisão cirúrgica pode ser eficaz.)

Em geral, essas espécies micobacterianas são menos sensíveis do que o *M. tuberculosis* aos agentes antituberculose. Por outro lado, agentes como macrolídeos, sulfonamidas ou tetraciclinas, que não são ativos contra o *M. tuberculosis*, podem ser efetivos nas infecções causadas por micobactérias atípicas. O surgimento de resistência durante a terapia também é um problema no caso dessas espécies de micobactérias, razão pela qual a infecção ativa deve ser tratada com combinações de fármacos. O *M. kansasii* é sensível à rifampicina e ao etambutol, parcialmente resistente à isoniazida e totalmente resistente à pirazinamida. Uma combinação de três fármacos com isoniazida, rifampicina e etambutol é o tratamento convencional para a infecção por *M. kansasii.* Alguns patógenos representativos, com suas manifestações clínicas e fármacos aos quais com frequência são sensíveis, estão na Tabela 47-3.

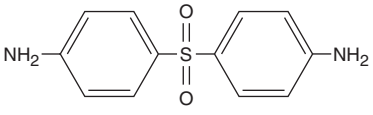
O complexo *M. avium* (MAC), que inclui tanto o *M. avium* como o *M. intracellulare*, é uma causa importante e comum de doença disseminada nos estágios tardios da Aids (contagem de CD4 < 50/μL). O MAC é muito menos sensível do que o *M. tuberculosis* à maioria dos medicamentos antituberculose. São necessárias combinações de agentes para suprimir a infecção. Azitromicina, 500 mg 1 vez/dia, ou claritromicina, 500 mg 2 vezes/dia, mais etambutol, 15 a 25 mg/kg/dia, compõem um esquema eficaz e bem tolerado para o tratamento da doença disseminada. Alguns especialistas recomendam o uso de um terceiro agente, especialmente a rifabutina, 300 mg em dose única diária. Outros agentes úteis estão listados na Tabela 47-3. A azitromicina e a claritromicina são os medicamentos preferenciais para profilaxia de MAC disseminada em pacientes com Aids e contagem de CD4 inferior a 50/μL. A rifabutina em dose única diária de 300 mg reduziu a incidência de bacteremia por MAC, mas é menos efetiva que os macrolídeos.

■ FÁRMACOS USADOS NA HANSENÍASE

O *Mycobacterium leprae* jamais foi cultivado *in vitro*, mas modelos em animais, como o crescimento em patas de camundongos injetados, permitiram a avaliação laboratorial dos medicamentos. Apenas os medicamentos mais usados na clínica serão aqui apresentados. Em razão dos crescentes relatos de resistência à dapsona, recomenda-se o tratamento da hanseníase com combinações dos fármacos listados adiante.

DAPSONA E OUTRAS SULFONAS

Diversos fármacos intimamente relacionados com as sulfonamidas têm sido empregados de forma efetiva no tratamento em longo prazo da hanseníase. O mais utilizado é a dapsona (diaminodifenilsulfona). Como as sulfonamidas, ela inibe a síntese de folato. A resistência pode surgir em grandes populações de *M. leprae*, como na hanseníase lepromatosa, particularmente quando são administradas doses muito baixas. Assim, recomenda-se a combinação de dapsona, rifampicina e clofazimina para a terapia inicial. A combinação de dapsona e rifampicina é comumente usada para os casos de hanseníase com carga bacilar menor. A dapsona também pode ser utilizada para evitar e tratar a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* nos pacientes com Aids.



Dapsona

As sulfonas são bem absorvidas no intestino e se distribuem por todos os tecidos e líquidos orgânicos. A meia-vida da dapsona é de 1 a 2 dias, e o fármaco tende a ficar retido na pele, músculo, no fígado e nos rins. A pele intensamente infectada pelo *M. leprae* pode conter muito mais fármaco do que a pele normal. As sulfonas são excretadas na bile e reabsorvidas no intestino. A excreção na urina é variável, sendo que a maior parte do fármaco excretado está acetilada. Na insuficiência renal, pode haver a necessidade de ajustar a dose. Para adultos, a dose utilizada na hanseníase é de 100 mg diários. Para crianças, a dose é proporcionalmente menor, dependendo do peso.

Em geral, a dapsona é bem tolerada. Muitos pacientes desenvolvem hemólise, em particular os portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A metemoglobinemia é comum, mas, em geral, não constitui um problema clínico. Ocorrem intolerância gastrintestinal, febre, prurido e vários exantemas. Durante a terapia com dapsona para a hanseníase lepromatosa, com frequência ocorre o eritema nodoso da hanseníase. Por vezes é difícil diferenciar as reações à dapsona de manifestações da doença subjacente. O eritema nodoso da hanseníase pode ser suprimido com o uso da **talidomida** (ver Capítulo 55).

booksmedicos.org

RIFAMPICINA

A rifampicina (ver discussão anterior) na posologia de 600 mg por dia é altamente efetiva na hanseníase e é administrada com pelo menos mais um medicamento para prevenção do surgimento de resistência. Até mesmo uma dose de 600 mg por mês pode ser benéfica na terapia combinada.

CLOFAZIMINA

A clofazimina é um corante fenazínico usado no tratamento da hanseníase multibacilar, definida pela presença de esfregaço positivo de qualquer local de infecção. Seu mecanismo de ação não está claramente definido. A absorção intestinal da clofazimina é variável, e uma parcela importante do medicamento é excretada nas fezes. A clofazimina é armazenada nos tecidos reticuloendoteliais e na pele, e seus cristais podem ser observados dentro das células reticuloendoteliais fagocíticas. É lentamente liberada desses depósitos, de maneira que a meia-vida sérica pode alcançar dois meses. A posologia padrão para a clofazimina é 100 mg/dia por via oral. O efeito indesejado mais evidente é a alteração na coloração da pele e das conjuntivas. Efeitos colaterais gastrintestinais também são comuns.

RESUMO Fármacos antimicobacterianos de primeira linha

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
ISONIAZIDA	Inibe a síntese de ácidos micólicos, um componente essencial das paredes celulares das micobactérias.	Atividade bactericida contra cepas sensíveis do *M. tuberculosis*	Agente de primeira linha para a tuberculose • tratamento da infecção latente • menos ativo contra outras micobactérias	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 1 h) • reduz os níveis de fenitoína • *Toxicidade*: hepatotoxicidade, neuropatia periférica (administrar piridoxina para prevenir)
RIFAMICINAS				
• Rifampicina	Inibe a RNA-polimerase dependente de DNA, bloqueando, assim, a produção de RNA	Atividade bactericida contra bactérias e micobactérias sensíveis • a resistência surge com rapidez quando usada como agente único no tratamento da infecção ativa	Agente de primeira linha para a tuberculose • infecções por micobactérias atípicas • erradicação de colonização meningocócica, infecções estafilocócicas	Oral, IV • depuração hepática (meia-vida de 3,5 h) • potente indutor do citocromo P450 • confere cor alaranjada aos líquidos orgânicos • *Toxicidade*: exantemas, nefrite, trombocitopenia, colestase, síndrome semelhante à gripe com administração intermitente
• *Rifabutina: oral; similar à rifampicina, porém menor indução do citocromo P450 e menos interações medicamentosas*				
• *Rifapentina: oral; análogo da rifampicina, de ação longa, que pode ser administrado uma vez por semana na fase de continuação do tratamento da tuberculose ou no tratamento de tuberculose latente*				
PIRAZINAMIDA	Não totalmente compreendida • a pirazinamida é convertida no ácido pirazinoico ativo, sob condições ácidas nos lisossomos do macrófago	Atividade bacteriostática contra cepas sensíveis de *M. tuberculosis* • pode ser bactericida contra organismos com divisão rápida	Agente "esterilizante" usado durante os 2 primeiros meses de terapia • permite que a duração total da terapia seja encurtada para 6 meses	Oral • depuração hepática (meia-vida de 9 h), mas os metabólitos são eliminados por via renal, então, usar doses 3 ×/semana quando a depuração da creatinina for < 30 mL/min • *Toxicidade*: hepatotoxicidade, hiperuricemia
ETAMBUTOL	Inibe as arabinosil transferases micobacterianas que estão envolvidas na reação de polimerização do arabinoglicano, um componente essencial da parede celular das micobactérias	Atividade bacteriostática contra micobactérias sensíveis	Administrado na terapia combinada inicial com quatro fármacos para tuberculose até que as sensibilidades medicamentosas sejam conhecidas • também utilizado para infecções por micobactérias atípicas	Oral • depuração mista (meia-vida de 4 h) • a dose deve ser reduzida na insuficiência renal • *Toxicidade*: neurite retrobulbar
ESTREPTOMICINA	Impede a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossomal (ver também o Capítulo 45)	Atividade bactericida contra micobactérias sensíveis	Usada na tuberculose quando há necessidade de medicamento injetável e no tratamento de cepas resistentes a fármacos	IM, IV • depuração renal (meia-vida de 2,5 h) • administrada a princípio diariamente, depois 2 ×/semana • *Toxicidade*: nefrotoxicidade, ototoxicidade

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO
FÁRMACOS USADOS NA TUBERCULOSE
Aminossalicilato sódico
Capreomicina
Ciclosserina
Estreptomicina
Etambutol
Etionamida
Fumarato de bedaquilina
Isoniazida
Pirazinamida
Rifabutina
Rifampicina
Rifapentina
FÁRMACOS USADOS NA HANSENÍASE
Clofazimina
Dapsona

*Os medicamentos usados contra micobactérias atípicas estão listados nos Capítulos 43-46.

REFERÊNCIAS

Gillespie SH et al: Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:1169.

Griffith DE et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367.

Hugonnet J-E et al: Meropenem-clavulanate is effective against extensively drugresistant *Mycobacterium tuberculosis*. Science 2009;323:1215.

Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC: Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860.

Kinzig-Schippers M et al: Should we use *N*-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? Antimicrob Agents Chemother 2005;49:1733.

Lee M et al: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508.

Mitnick CD et al: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2008;359:563.

Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:1.

Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1650.

Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN: In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. J Chemother 2005;17:169.

Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(4 Part 2):S221.

Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:735.

Zhang Y, Yew WW: Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:1320.

Zumla A et al: Current concepts – Tuberculosis. N Engl J Med 2013;368:745.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve ser tratado com um esquema de quatro fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Quando se utiliza um esquema antirretroviral à base de inibidor da protease para tratamento do HIV, a rifabutina deve substituir a rifampicina por causa da grave interação medicamentosa entre a rifampicina e os inibidores da protease. O paciente tem maior risco de hepatotoxicidade a partir da isoniazida e também da pirazinamida, em razão da história da dependência crônica de álcool.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

48

Agentes antifúngicos

Don Sheppard, MD, e Harry W Lampiris, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos procurou atendimento de emergência por causa de uma úlcera em expansão em sua perna esquerda. Ele tem história de neutropenia crônica e anemia dependente de transfusão secundária à síndrome mielodisplásica, que requer terapia crônica com desferroxamina para tratamento da sobrecarga de ferro hepática. O homem percebeu, a princípio, uma nodosidade avermelhada em sua perna enquanto pescava em sua cabana na floresta e pensou que fosse uma picada de carrapato. A nodosidade aumentou rapidamente, formando uma área avermelhada e edemaciada que começou a ulcerar. O paciente recebeu dicloxacilina por via oral, mas não obteve melhora. Na emergência, ele se apresentou com febre de 39°C e com mau aspecto geral. Sua perna esquerda apresenta uma úlcera enegrecida de 6 por 12 cm, com edema e eritema adjacentes e bastante dolorosa. O hemograma completo revela contagem de neutrófilos absoluta de 300 e contagem de leucócitos totais de 1.000. O desbridamento cirúrgico imediato produz amostras patológicas que demonstram hifas não septadas semelhantes a baquetas e extensa necrose tecidual. Qual terapia clínica inicial seria mais apropriada?

As infecções por fungos em seres humanos aumentaram drasticamente em incidência e gravidade nos últimos anos, em razão sobretudo de avanços obtidos nos tratamentos cirúrgicos, oncológicos, de pacientes com transplante de órgãos sólidos e de medula óssea, da epidemia de HIV, além do uso crescente da antibioticoterapia de amplo espectro. Essas mudanças resultaram em maior número de pacientes com risco de infecções fúngicas.

Durante muitos anos, a **anfotericina B** foi o único medicamento antifúngico eficaz disponível para uso sistêmico. Embora altamente eficaz em muitas infecções graves, ela também é bastante tóxica. Nas últimas décadas, a farmacoterapia das doenças fúngicas sofreu uma revolução com a introdução dos fármacos **azois** relativamente atóxicos (formulações orais e parenterais) e das **equinocandinas** (disponíveis apenas para administração parenteral). Os novos agentes dessas classes proporcionam uma terapia mais direcionada e menos tóxica do que os antigos agentes, como a anfotericina B, para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas. A terapia combinada está sendo reconsiderada, e novas formulações com antigos agentes estão sendo disponibilizadas. Infelizmente, o aparecimento de organismos resistentes aos azois e o aumento no número de pacientes em risco de infecções micóticas têm criado novos desafios.

Os antifúngicos atualmente disponíveis estão assim categorizados: fármacos sistêmicos (orais ou parenterais) para infecções sistêmicas, fármacos sistêmicos orais para infecções mucocutâneas e fármacos tópicos para infecções mucocutâneas.

■ FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS PARA INFECÇÕES SISTÊMICAS

ANFOTERICINA B

As anfotericinas A e B são antibióticos antifúngicos produzidos por *Streptomyces nodosus*. A anfotericina A não é usada clinicamente.

Química e farmacocinética

A anfotericina B é um polieno macrolídeo anfotérico (polieno = contém muitas ligações duplas; macrolídeo = contém um grande anel de lactona de 12 ou mais átomos). É quase insolúvel em água e, por conseguinte, preparada como uma suspensão

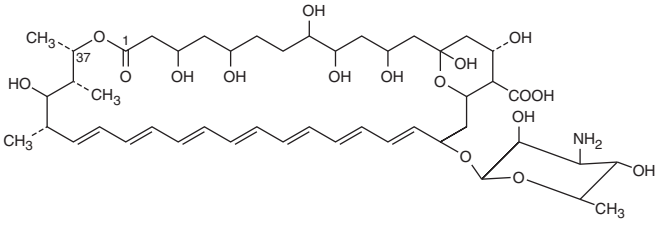
booksmedicos.org

TABELA 48-1 Propriedades da anfotericina B convencional e de algumas formulações lipídicas[1]

Fármaco	Forma física	Dosagem (mg/kg/dia)	$C_{máx}$	Depuração	Nefrotoxicidade	Toxicidade infusional	Custo diário ($)
Formulação convencional							
Anfotericina B	Micelas	1	–	–	–	–	24
Formulações lipídicas							
Formulação lipídica 1 (anfotericina B lipossomal)	Esferas	3-5	↑	↓	↓	↓	1.300
Formulação lipídica 2 (dispersão coloidal de anfotericina B)	Discos	5	↓	↑	↓	↑ (?)	660
Formulação lipídica 3 (anfotericina B complexo lipídico)	Fitas	5	↓	↑	↓	↓ (?)	570

[1]As alterações em $C_{máx}$ (concentração plasmática máxima), depuração, nefrotoxicidade e toxicidade infusional dizem respeito à anfotericina B convencional.

coloidal de anfotericina B e desoxicolato sódico para injeção intravenosa. Diversas formulações foram desenvolvidas nas quais a anfotericina B é embalada em um sistema de liberação associado a lipídeos (Tabela 48-1 e Quadro "Formulação lipídica da anfotericina B").



Anfotericina B

A anfotericina B é mal absorvida no trato gastrintestinal. Assim, sua apresentação oral é eficaz apenas contra fungos dentro do lúmen do trato e não pode ser empregada no tratamento de doença sistêmica. A injeção intravenosa de 0,6 mg/kg/dia de anfotericina B resulta em níveis sanguíneos médios de 0,3 a 1 mcg/mL; o fármaco encontra-se ligado em mais de 90% a proteínas séricas. Embora metabolizada em sua maior parte, um pouco da anfotericina B é excretado lentamente na urina ao longo de vários dias. A meia-vida sérica é de aproximadamente 15 dias. Comprometimento hepático, comprometimento renal e diálise têm pouco impacto sobre as concentrações do fármaco; portanto, não há necessidade de qualquer ajuste da dose. O fármaco distribui-se amplamente na maioria dos tecidos, mas apenas 2 a 3% do nível sanguíneo é obtido no líquido cerebrospinal, exigindo ocasionalmente terapia intratecal para determinados tipos de meningite fúngica.

Mecanismos de ação e resistência

A anfotericina B é seletiva em seu efeito antifúngico porque explora a diferença na composição lipídica das membranas celulares de fungos e mamíferos. O **ergosterol**, um esterol da membrana celular, é encontrado na membrana celular dos fungos, já o esterol predominante das células de bactérias e seres humanos é o **colesterol**. A anfotericina B liga-se ao ergosterol e altera a permeabilidade da célula ao formar poros associados à anfotericina B na membrana celular (Figura 48-1). Conforme sugerido por sua bioquímica, a anfotericina B se combina com os lipídeos (ergosterol) ao longo do lado de sua estrutura rica em ligações covalentes e se associa a moléculas de água ao longo do lado rico em hidroxila. Essa característica anfipática facilita

Formulação lipídica da anfotericina B

A terapia com anfotericina B com frequência é limitada por sua toxicidade, em particular o comprometimento renal induzido pelo fármaco. Isso levou ao desenvolvimento de formulações lipídicas do medicamento na suposição de que o fármaco embebido em lipídeo ligar-se-ia à membrana dos mamíferos de forma menos imediata, permitindo o uso das doses efetivas com menor toxicidade. As preparações de anfotericina lipossomal embalam o fármaco ativo em veículos lipídicos de liberação, em contraste com as suspensões coloidais, que, outrora, eram as únicas formas disponíveis. A anfotericina liga-se aos lipídeos nesses veículos com afinidade entre a do ergosterol fúngico e a do colesterol humano. Então, o veículo lipídico serve como reservatório de anfotericina, reduzindo a ligação inespecífica às membranas celulares humanas. A ligação preferencial permite reduzir a toxicidade sem sacrificar a eficácia e possibilita a utilização de doses maiores. Além disso, alguns fungos contêm lipases que podem liberar a anfotericina B livre diretamente no local da infecção.

Três dessas formulações estão atualmente disponíveis e apresentam propriedades farmacológicas distintas conforme resumido na Tabela 48-1. Embora os ensaios clínicos tenham demonstrado diferentes graus de toxicidade renal e relacionada com a infusão, em comparação com a anfotericina B regular, não há estudos que tenham comparado diretamente as diferentes formulações. Estudos limitados sugeriram, no máximo, melhora moderada na eficácia clínica das formulações lipídicas em comparação com a anfotericina B convencional. Como as preparações lipídicas são muito mais caras, sua utilização geralmente fica restrita aos pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento com a anfotericina convencional.

booksmedicos.org

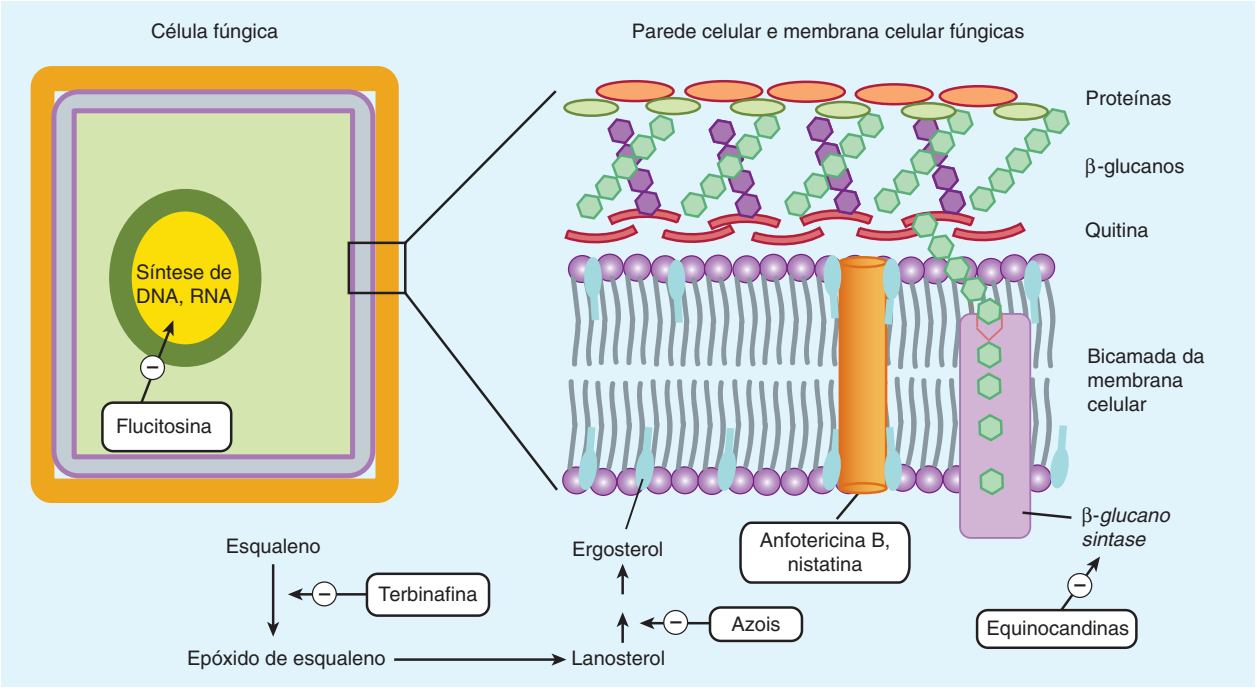


FIGURA 48-1 Alvos dos medicamentos antifúngicos. Excetuando-se a flucitosina (e, possivelmente, a griseofulvina, não representada), todos os antifúngicos atualmente disponíveis têm como alvo a membrana celular ou a parede celular fúngica.

a formação do poro por múltiplas moléculas de anfotericina, com as porções lipofílicas ao redor do lado externo do poro e as regiões hidrofílicas revestindo o interno. O poro permite extravasamento de íons intracelulares e de macromoléculas, levando, finalmente, à morte celular. Há algum nível de ligação com os esterois da membrana humana, o que, provavelmente, contribui para a toxicidade proeminente do fármaco.

A resistência à anfotericina B ocorre quando a ligação com o ergosterol é prejudicada, quer por redução na concentração de ergosterol da membrana, quer por modificação da molécula de esterol-alvo para reduzir sua afinidade com o fármaco.

Atividade antifúngica e usos clínicos

A anfotericina B continua sendo o antifúngico com maior espectro de ação. Ela tem atividade contra leveduras clinicamente significativas, inclusive *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*; contra organismos causadores de micoses endêmicas, inclusive *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, e *Coccidioides immitis*; contra fungos patogênicos, como *Aspergillus fumigatus*, e os agentes da mucormicose. Alguns organismos fúngicos, como *Candida lusitaniae* e *Pseudallescheria boydii* apresentam resistência intrínseca à anfotericina B.

Em razão de seu amplo espectro de atividade e ação fungicida, a anfotericina B continua a ser um agente útil para quase todas as infecções micóticas com risco de morte, embora os agentes mais modernos e menos tóxicos a tenham substituído na maioria das condições. A anfotericina B com frequência é usada como regime de indução inicial para reduzir rapidamente a carga fúngica para, em seguida, ser substituída por um dos agentes azois mais modernos (descritos adiante) para terapia crônica ou prevenção de recidiva. Essa terapia de indução é particularmente importante em pacientes imunossuprimidos ou com pneumonia fúngica grave, meningite criptocócica grave ou infecções disseminadas de uma das micoses endêmicas, como histoplasmose ou coccidioidomicose. Uma vez desencadeada a resposta clínica, com frequência os pacientes prosseguem com terapia de manutenção utilizando um azol; o tratamento pode ser pelo restante da vida nos pacientes com alto risco de recidiva da doença. No tratamento da doença fúngica sistêmica, a anfotericina B é administrada por infusão intravenosa lenta na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia. A terapia intratecal para meningite fúngica é mal tolerada e temida pelas dificuldades relacionadas com a manutenção do acesso ao líquido cerebrospinal. Assim, a terapia intratecal com anfotericina B tem sido crescentemente suplantada por outras terapias, embora permaneça como opção nos casos de infecções fúngicas do sistema nervoso central que não respondam a outros agentes.

A administração local ou tópica de anfotericina B tem sido utilizada com sucesso. Úlceras de córnea e ceratite micóticas podem ser curadas com gotas tópicas, bem como por injeção subconjuntival direta. A artrite fúngica foi tratada com infiltração local adjunta diretamente na articulação. A candidúria responde à irrigação vesical com anfotericina B, e demonstrou-se que essa via não produz toxicidade sistêmica significativa.

Efeitos colaterais

A toxicidade da anfotericina B pode ser dividida em duas grandes categorias: reações imediatas, relacionadas com a infusão do medicamento, e aquelas que ocorrem mais lentamente.

A. Toxicidade relacionada com a infusão

As reações relacionadas com a infusão são quase universais e consistem em febre, calafrios, espasmos musculares, vômitos, cefaleia e hipotensão. Diminuem quando se reduz a velocidade de infusão ou a dose diária. A pré-medicação com antitérmicos, anti-histamínicos, petidina ou corticosteroides pode ajudar. Ao

booksmedicos.org

iniciar a terapia, muitos médicos administram uma dose teste de 1 mg por via intravenosa a fim de calibrar a intensidade da reação. Esse teste pode servir para orientar o esquema de dose inicial e a estratégia de pré-medicação.

B. Toxicidade cumulativa

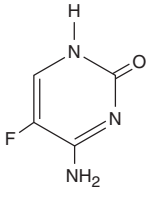
A lesão renal é a reação tóxica mais significativa. Ela ocorre em quase todos os pacientes tratados com doses clinicamente significativas de anfotericina. O grau de azotemia é variável e, com frequência, estabiliza-se durante a terapia, porém pode ser grave o suficiente para exigir diálise. Um componente reversível está associado à redução da perfusão renal e representa uma forma de insuficiência renal pré-renal. O componente irreversível resulta de lesão tubular renal e subsequente disfunção. A forma irreversível da nefrotoxicidade da anfotericina ocorre em cenário de administração prolongada (dose cumulativa superior a 4 g). Em geral, a toxicidade renal se manifesta na forma de acidose tubular renal e perda grave de potássio e magnésio. Há alguma evidência de que o componente pré-renal pode ser atenuado com uma carga de sódio, e é prática corrente administrar infusões de soro fisiológico com as doses diárias de anfotericina B.

Anormalidades nas provas de função hepática são ocasionalmente observadas, assim como um grau variado de anemia decorrente de produção reduzida de eritropoietina pelas células tubulares renais lesionadas. Com a terapia intratecal com anfotericina é possível haver convulsões e aracnoidite química, frequentemente com sequelas neurológicas graves.

FLUCITOSINA

Química e farmacocinética

A flucitosina (5-FC) foi descoberta em 1957 durante uma pesquisa por novos agentes antineoplásicos. Embora desprovida de propriedades anticâncer, ficou evidente que se tratava de um potente agente antifúngico. A flucitosina é um análogo hidrossolúvel da pirimidina relacionado com o agente quimioterápico 5-fluoruracila (5-FU). Seu espectro de ação é muito menor do que o da anfotericina B.



Flucitosina

A flucitosina está disponível na América do Norte apenas em apresentação oral. A posologia é 100 a 150 mg/kg/dia em pacientes com função renal normal. O medicamento é bem absorvido (> 90%), e as concentrações séricas alcançam seu valor máximo em 1 a 2 horas após a dose oral. A flucitosina liga-se pouco às proteínas e penetra bem em todos os compartimentos hídricos orgânicos, inclusive no líquido cerebrospinal. É eliminada por filtração glomerular com meia-vida de 3 a 4 horas e removida por hemodiálise. Havendo comprometimento renal seus níveis aumentam com rapidez e podem provocar reações tóxicas. É mais provável que ocorra toxicidade em pacientes com Aids ou com insuficiência renal. As concentrações séricas máximas devem ser periodicamente dosadas nos pacientes com insuficiência renal e mantidas entre 50 e 100 mcg/mL.

Mecanismos de ação e resistência

A flucitosina é captada pelas células fúngicas por meio da enzima citosina permease. É convertida em nível intracelular primeiramente a 5-FU e, em seguida, a monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina (FdUMP) e trifosfato de fluorouridina (FUTP), que inibem a síntese de DNA e de RNA, respectivamente (Figura 48-1). As células humanas são incapazes de converter o fármaco original em seus metabólitos ativos, resultando em toxicidade seletiva.

Demonstrou-se efeito sinérgico com a anfotericina B *in vitro* e *in vivo*. A sinergia pode estar relacionada com aumento da penetração da flucitosina pela membrana das células fúngicas lesionada pela anfotericina. A sinergia com os azois também foi percebida *in vitro*, embora o mecanismo seja desconhecido.

Acredita-se que a resistência seja mediada por alterações no metabolismo da flucitosina e, embora incomum em isolados primários, ocorre com rapidez no curso de monoterapia.

Usos clínicos e efeitos colaterais

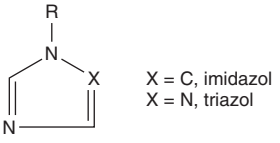
O espectro de atividade da flucitosina está restrito a *C. neoformans*, algumas espécies de *Candida* e aos bolores dematiáceos que provocam a cromoblastomicose. A flucitosina não é empregada como agente isolado em razão do efeito sinérgico demonstrado com outros agentes e para evitar o desenvolvimento de resistência secundária. Seu uso clínico está restrito à terapia combinada, quer com a anfotericina B para a meningite criptocócica, quer com o itraconazol para a cromoblastomicose.

Os efeitos colaterais da flucitosina resultam do metabolismo (provavelmente pela flora intestinal) para formar o composto antineoplásico tóxico fluoruracila. A toxicidade para a medula óssea produzindo anemia, leucopenia e trombocitopenia é o efeito adverso mais comum; alterações nas enzimas hepáticas ocorrem com menor frequência. É possível haver uma forma de enterocolite tóxica. Parece haver uma janela terapêutica estreita, com aumento do risco de toxicidade nas concentrações maiores do medicamento e desenvolvimento rápido de resistência em concentrações subterapêuticas. As dosagens da concentração do medicamento podem ser úteis para reduzir a incidência de reações tóxicas, em especial quando a flucitosina é combinada a agentes nefrotóxicos, como a anfotericina B.

AZOIS

Química e farmacocinética

Os azois são compostos sintéticos que podem ser classificados como imidazois ou triazois de acordo com o número de átomos de nitrogênio no anel azólico de cinco membros, conforme indicado adiante. O grupo dos imidazois é formado por cetoconazol, miconazol e clotrimazol (Figura 48-2). As duas últimas substâncias são utilizadas apenas para tratamento tópico. O grupo dos triazois é formado por itraconazol, fluconazol, voriconazol e posaconazol. Outros triazois estão sendo investigados.



Núcleo azólico

booksmedicos.org

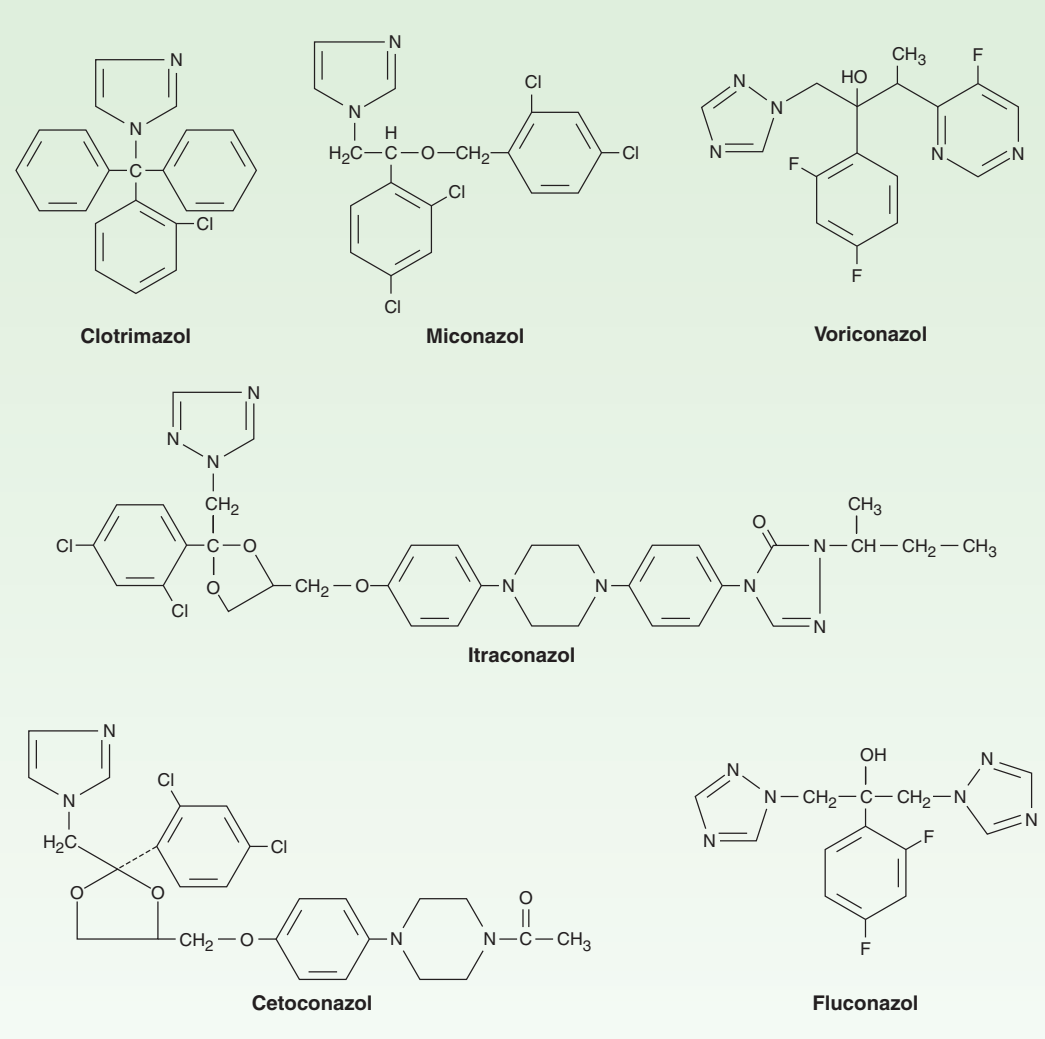


FIGURA 48-2 Fórmulas estruturais de alguns azois antifúngicos.

A farmacologia de cada um dos azois é própria e contribui para algumas das variações no uso clínico. A Tabela 48-2 resume as diferenças entre cinco dos azois.

Mecanismos de ação e resistência

A atividade antifúngica dos azois resulta da redução da síntese do ergosterol por meio da inibição de enzimas do citocromo P450 fúngicas (Figura 48-1). A toxicidade seletiva dos fármacos azois resulta de sua maior afinidade pelas enzimas fúngicas do citocromo P450 do que pelas humanas. Os imidazois tem grau menor de seletividade do que os triazois, contribuindo para a maior incidência de interações medicamentosas e efeitos adversos.

A resistência aos azois ocorre por meio de múltiplos mecanismos. Outrora raras, cepas resistentes têm sido cada vez mais

TABELA 48-2 Propriedades farmacológicas de cinco medicamentos azois sistêmicos

	Solubilidade em água	Absorção	Relação da concentração LCS: soro	$t_{½}$ (horas)	Eliminação	Formulações
Cetoconazol	Baixa	Variável	< 0,1	7-10	Hepática	Oral
Itraconazol	Baixa	Variável	< 0,01	24-42	Hepática	Oral, IV
Fluconazol	Alta	Alta	> 0,7	22-31	Renal	Oral, IV
Voriconazol	Alta	Alta	–	6	Hepática	Oral, IV
Posaconazol	Baixa	Alta	–	25	Hepática	Oral

LCS, líquido cerebrospinal.

booksmedicos.org

relatadas, sugerindo que o uso crescente desses agentes para profilaxia e terapia talvez esteja selecionando organismos com resistência clinicamente evidente aos fármacos em determinados ambientes.

Usos clínicos, efeitos colaterais e interações medicamentosas

O espectro de ação dos azois é amplo, incluindo muitas espécies de *Candida, C. neoformans*, micoses endêmicas (blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose), dermatófitos e, no caso do itraconazol e do voriconazol, até mesmo as infecções por *Aspergillus*. Os azois também são úteis no tratamento de organismos com resistência intrínseca à anfotericina, como o *P. boydii.*

Como grupo, os azois são relativamente atóxicos. A reação adversa mais comum é o desconforto gastrintestinal, um efeito relativamente menor. Relatou-se que todos os azois provocam alterações nas enzimas hepáticas e, muito raramente, hepatite clínica. Os efeitos colaterais específicos de cada agente são discutidos adiante.

Todos os azois tendem a produzir interações medicamentosas porque afetam o sistema de enzimas do citocromo P450 dos mamíferos em alguma extensão. As reações mais significativas serão indicadas adiante.

CETOCONAZOL

O cetoconazol foi o primeiro azol introduzido na prática clínica. Diferencia-se dos triazois por sua maior propensão para inibir as enzimas do citocromo P450 dos mamíferos – é menos seletivo em relação ao P450 fúngico do que os azois mais modernos. Em consequência, o cetoconazol sistêmico deixou de ser usado clinicamente nos Estados Unidos e não será discutido aqui. Seu uso dermatológico é discutido no Capítulo 61.

ITRACONAZOL

O itraconazol está disponível em apresentações oral e intravenosa e é usado em uma dose que varia de 100 a 400 mg/dia. A absorção do fármaco é aumentada por alimentos e por pH gástrico baixo. Como outros azois lipossolúveis, o itraconazol interage com enzimas microssomais hepáticas, embora menos do que o cetoconazol. Uma interação medicamentosa importante é a menor biodisponibilidade do itraconazol quando administrado com as rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina). Ele não afeta a síntese de esteroides nos mamíferos, e seus efeitos no metabolismo de outros medicamentos depurados por via hepática são muito menores do que os do cetoconazol. Ainda que o itraconazol apresente atividade antifúngica potente, sua efetividade pode ser limitada pela biodisponibilidade reduzida. As formulações mais modernas, inclusive uma apresentação oral líquida e uma intravenosa, utilizaram a ciclodextrana como molécula transportadora para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade. Como o cetoconazol, o itraconazol penetra mal no líquido cerebrospinal. O itraconazol é o azol preferencial para o tratamento de doença provocada pelos fungos dimórficos *Histoplasma, Blastomyces* e *Sporothrix.* O itraconazol apresenta atividade contra as espécies *Aspergillus*, mas foi substituído pelo voriconazol como o azol preferencial no tratamento da aspergilose. O itraconazol é muito utilizado no tratamento de dermatofitoses e da onicomicose.

FLUCONAZOL

O fluconazol apresenta alto grau de solubilidade em água e boa penetração no líquido cerebrospinal. Diferente do cetoconazol e do itraconazol, sua biodisponibilidade é alta por via oral. As interações medicamentosas também são menos comuns porque o fluconazol apresenta o menor efeito entre todos os azois sobre as enzimas microssomais hepáticas. Considerando o menor número de interações com enzimas hepáticas e a melhor tolerância gastrintestinal, o fluconazol possui o maior índice terapêutico dentre os azois, permitindo posologias mais agressivas em diversas infecções por fungos. O medicamento está disponível em apresentações de uso oral e intravenoso e é administrado em doses entre 100 a 800 mg/dia.

O fluconazol é o azol preferencial para tratamento e profilaxia secundária da meningite criptocócica. Demonstrou-se que o fluconazol intravenoso é equivalente à anfotericina B no tratamento de candidemia em pacientes internados na UTI com contagem normal de leucócitos, embora as equinocandinas possam ter atividade superior para essa indicação. O fluconazol é o agente mais empregado no tratamento da candidíase mucocutânea. Sua atividade contra fungos dimórficos está limitada à doença por coccidioides, em particular na meningite, na qual as altas doses de fluconazol com frequência evitam o uso de anfotericina B intratecal. O fluconazol não demonstrou atividade contra o *Aspergillus* ou outros fungos filamentosos.

Demonstrou-se que o uso profilático do fluconazol reduziu a doença fúngica em receptores de transplante de medula óssea e nos pacientes com Aids, mas o surgimento de fungos resistentes ao medicamento levantou preocupações sobre sua indicação.

VORICONAZOL

O voriconazol está disponível em apresentações de uso oral e intravenoso. A dose recomendada é 400 mg/dia. O fármaco é bem absorvido por via oral; sua biodisponibilidade supera 90%, e ele apresenta menos ligação proteica do que o itraconazol. O metabolismo é predominantemente hepático. O voriconazol é um inibidor clinicamente relevante da CYP3A4 dos mamíferos, e há necessidade de redução da dose de inúmeros medicamentos quando o voriconazol é iniciado. Entre esses, estão a ciclosporina, o tacrolimo e os inibidores da HMG-CoA redutase. Os efeitos tóxicos observados são exantema e elevação das enzimas hepáticas. Os distúrbios visuais são comuns, ocorrendo em até 30% dos pacientes tratados com voriconazol intravenoso, englobando turvação e alterações na visão em cores ou luminosidade. As alterações costumam ocorrer imediatamente após a dose de voriconazol e desaparecem em 30 minutos. A dermatite por fotossensibilidade é comum nos pacientes que recebem terapia oral crônica.

O voriconazol é similar ao itraconazol em seu espectro de ação, tendo excelente atividade contra espécies de *Candida* (inclusive espécies resistentes ao fluconazol, como a *Candida krusei*) e fungos dimórficos. O voriconazol é menos tóxico do que a anfotericina B e é o tratamento preferencial para aspergilose invasiva e alguns bolores do meio ambiente (ver Quadro "Meningite fúngica iatrogênica"). A dosagem do voriconazol pode ser preditiva de toxicidade e de eficácia clínica, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Os níveis terapêuticos mínimos devem estar entre 1 e 5 mcg/mL.

booksmedicos.org

Meningite fúngica iatrogênica

Em setembro de 2012, os Centers for Disease Control (CDC) dos Estados Unidos em Atlanta receberam relatos de casos de meningite fúngica em pacientes que haviam recebido injeções do corticosteroide metilprednisolona. A investigação revelou um surto em diversos Estados de artrite séptica, infecções paraespinais e meningite causadas por bolores do meio ambiente, sendo o bolor negro *Exserohilum rostratum* a espécie mais comumente isolada. O surto foi causado por injeções de metilprednisolona contaminada durante sua preparação em uma farmácia de manipulação em New England. Injeções de metilprednisolona são comumente administradas a pacientes com dor articular ou de coluna e nos casos em questão os pacientes não apenas foram inadvertidamente inoculados com esporos dos bolores ambientais, como também sua reação imune normal a essa infecção estava inibida pelo efeito imunossupressor potente do corticosteroide. A investigação do surto ainda está em curso, mas até novembro de 2013 mais de 750 casos de infecção fúngica haviam sido identificados em 20 estados, com mais de 60 mortes. O tratamento dessas infecções é difícil e as CDC recomendaram o uso de voriconazol intravenoso como primeira linha de tratamento, com a adição de anfotericina B lipossomal nos casos de infecção grave.

POSACONAZOL

O posaconazol é o mais novo dos triazois a ser licenciado nos Estados Unidos. Está disponível apenas em apresentação oral líquida e é utilizado na posologia de 800 mg/dia, fracionados em duas ou três doses. A absorção aumenta quando administrado com refeições ricas em lipídeos. Uma forma intravenosa de posaconazol e uma forma em comprimidos com maior biodisponibilidade foram avaliadas em ensaios e talvez estejam disponíveis em pouco tempo. O posaconazol distribui-se com rapidez para os tecidos, resultando em altos níveis teciduais, mas níveis sanguíneos relativamente baixos. Recomenda-se dosar o posaconazol nos pacientes com infecções fúngicas invasivas graves (especialmente infecções por bolores); os níves de posaconazol no estado de equilíbrio devem estar entre 0,5 e 1,5 mcg/mL. Foram documentadas interações com medicamentos com níveis aumentados de substratos para a CYP3A4 como tacrolimo e ciclosporina.

O posaconazol é o membro da família dos azois com o maior espectro, tendo atividade contra a maioria das espécies de *Candida* e *Aspergillus*. É o único agente com atividade significativa contra os agentes da mucormicose. Atualmente, está licenciado para uso na terapia de salvamento em casos de aspergilose invasiva, bem como na profilaxia de infecções fúngicas durante quimioterapia de indução em casos de leucemia e em pacientes com transplante de medula óssea alogênico em razão de doença do enxerto *versus* hospedeiro.

EQUINOCANDINAS

Química e farmacocinética

As equinocandinas formam a classe mais nova de agentes antifúngicos a ser desenvolvida. São grandes peptídeos cíclicos ligados a um ácido graxo de cadeia longa. **Caspofungina**, **micafungina** e **anidulafungina** são os únicos agentes licenciados nesta categoria de antifúngicos, embora outros fármacos estejam sob pesquisa ativa. Esses agentes são ativos contra *Candida* e *Aspergillus,* mas não contra *C. neoformans* ou os agentes da zigomicose e da mucormicose.

As equinocandinas estão disponíveis apenas em apresentações de uso intravenoso. A caspofungina é administrada em uma dose única de ataque de 70 mg, seguida por doses diárias de 50 mg. A caspofungina é hidrossolúvel e se liga à proteína. A meia-vida é de 9 a 11 horas, e seus metabólitos são excretados pelos rins e pelo trato gastrintestinal. Ajustes da dose são necessários apenas quando há insuficiência hepática grave. A micafungina tem propriedades similares com meia-vida de 11 a 15 horas e é utilizada em uma dose de 150 mg/dia no tratamento da candidíase esofágica, 100 mg/dia no tratamento da candidemia e de 50 mg/dia na profilaxia das infecções fúngicas. A anidulafungina tem meia-vida de 24 a 48 horas. Na candidíase esofágica, é administrada por via intravenosa com 100 mg no primeiro dia e 50 mg/dia a seguir durante 14 dias. Na candidemia, recomenda-se uma dose de ataque de 200 mg e, a seguir, 100 mg/dia por no mínimo 14 dias após a última hemocultura positiva.

Mecanismo de ação

As equinocandinas agem ao nível da parede celular fúngica inibindo a síntese do β(1-3)-glicano (Figura 48-1). Isso resulta em ruptura da parede celular fúngica e morte celular.

Usos clínicos e efeitos colaterais

A caspofungina está licenciada para uso no tratamento das infecções por *Candida* disseminadas e mucocutâneas, bem como na terapia antifúngica empírica em caso de neutropenia febril, tendo em grande parte substituído a anfotericina B para essa última indicação. Vale ressaltar que a caspofungina está licenciada para uso na aspergilose invasiva apenas como terapia de salvamento nos pacientes que não respondam à anfotericina B, e não como terapia primária. A micafungina está licenciada para uso no tratamento da candidíase mucocutânea e da candidemia, e na profilaxia das infecções por *Candida* em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. A anidulafungina está aprovada para uso na candidíase esofágica e candidíase invasiva, inclusive na candidemia.

Os agentes equinocandinos são muito bem tolerados, com efeitos colaterais gastrintestinais menores e poucos relatos de rubor. Observou-se elevação das enzimas hepáticas em diversos pacientes que receberam caspofungina em combinação com ciclosporina, razão pela qual essa combinação deve ser evitada. Demonstrou-se que a micafungina aumenta os níveis de nifedipino, ciclosporina e sirolimo. A anidulafungina não parece ter interações medicamentosas significativas, porém é possível haver liberação de histamina durante a infusão intravenosa.

booksmedicos.org

■ FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS ORAIS PARA INFECÇÕES MUCOCUTÂNEAS

GRISEOFULVINA

A griseofulvina é um medicamento fungistático muito insolúvel derivado de uma espécie de *Penicillium*. Seu único uso é o tratamento sistêmico da dermatofitose (ver Capítulo 61). É administrada em uma forma microcristalina na dose de 1 g/dia. A absorção aumenta quando ingerida com alimentos gordurosos. O mecanismo de ação da griseofulvina em nível celular é desconhecido, mas ela se deposita na pele recém-formada, onde se liga à ceratina, protegendo a pele contra nova infecção. Como sua ação consiste em evitar a infecção das novas estruturas cutâneas, a griseofulvina deve ser administrada por 2 a 6 semanas em casos de infecções cutâneas e dos pelos para permitir a substituição da ceratina infectada por estruturas resistentes. As infecções das unhas podem necessitar de terapia por meses para permitir o crescimento da nova unha protegida e, com frequência, são seguidas por recidiva. Os efeitos colaterais incluem síndrome alérgica semelhante à doença do soro, hepatite e interações medicamentosas com varfarina e fenobarbital. A griseofulvina foi substituída em grande parte por medicamentos antifúngicos mais modernos, como itraconazol e terbinafina.

TERBINAFINA

A terbinafina é uma alilamina sintética disponível em apresentação oral, utilizada na dose de 250 mg/dia. É usada no tratamento de dermatofitoses, em especial onicomicose (ver Capítulo 61). Como a griseofulvina, a terbinafina é um medicamento ceratofílico, mas, diferentemente daquela, é fungicida. Como os fármacos azois, ela interfere na biossíntese do ergosterol, porém, em lugar de interagir com o sistema P450, a terbinafina inibe a enzima fúngica esqualeno epoxidase (Figura 48-1). Isso leva ao acúmulo do esterol esqualeno, que é tóxico para o fungo. Com a administração de um comprimido por dia durante 12 semanas obtém-se uma taxa de cura de até 90% da onicomicose, com maior efetividade que a griseofulvina ou que o itraconazol. Os efeitos colaterais são raros, consistindo principalmente em desconforto gastrintestinal e cefaleia. A terbinafina não parece afetar o sistema P450 e não demonstrou interações medicamentosas até o momento.

■ TERAPIA ANTIFÚNGICA TÓPICA

NISTATINA

A nistatina é um macrolídeo poliênico muito semelhante à anfotericina B. Também é tóxica para administração parenteral e, por esse motivo, é empregada somente para fins tópicos. A nistatina está disponível em cremes, pomadas, supositórios e outras formas para aplicação na pele e nas mucosas. Não é absorvida em grau significativo pela pele, mucosas ou trato gastrintestinal. Em consequência, a nistatina apresenta pouca toxicidade, embora o uso oral com frequência seja limitado pelo sabor desagradável.

A nistatina é ativa contra a maior parte das espécies de *Candida* e bastante utilizada com vistas à supressão das infecções locais. Algumas indicações comuns incluem monilíase orofaríngea, candidíase vaginal e infecções intertriginosas por *Candida*.

AZOIS TÓPICOS

Os dois azois mais empregados por via tópica são o clotrimazol e o miconazol, embora vários outros estejam disponíveis (ver "Preparações disponíveis"). Ambos têm venda livre e, com frequência, são usados para tratamento da candidíase vulvovaginal. As pastilhas de clotrimazol oral estão disponíveis para tratamento da monilíase oral e constituem uma alternativa palatável à nistatina. Na forma de creme, ambos os agentes são úteis para as infecções dermatofíticas, inclusive tinha do corpo, tinha do pé e tinha crural. A absorção é desprezível, e os efeitos colaterais, raros.

A forma tópica e o xampu de cetoconazol também estão disponíveis e são úteis no tratamento da dermatite seborreica e da pitiríase versicolor. Vários outros azois estão disponíveis para uso tópico (ver "Preparações disponíveis").

ALILAMINAS TÓPICAS

A terbinafina e a naftifina são as alilaminas disponíveis como cremes tópicos (ver Capítulo 61). Ambas são efetivas no tratamento da tinha do corpo e da tinha crural. São medicamentos vendidos com prescrição médica nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos antifúngicos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
MACROLÍDEO POLIÊNICO				
• Anfotericina B	Forma poros nas membranas fúngicas (que contêm ergosterol), mas não nas membranas de mamíferos (que contêm colesterol)	A perda do conteúdo intracelular pelos poros é fungicida • amplo espectro de ação	Candidemia localizada e sistêmica • *Cryptococcus* • *Histoplasma* • *Blastomyces* • *Coccidioides* • *Aspergillus*	Oral, mas não absorvido • IV para uso sistêmico • intratecal para meningite fúngica • tópico para infecções oculares e vesicais • duração, dias • *Toxicidade*: reações infusionais • comprometimento renal • *Interações*: efeito aditivo com outros fármacos tóxicos renais
• *Formulações lipídicas: menor toxicidade, podem ser utilizadas doses mais elevadas*				
ANÁLOGO DA PIRIMIDINA				
• Flucitosina	Interfere com a síntese de DNA e RNA seletivamente nos fungos	Sinérgica com a anfotericina • toxicidade sistêmica no hospedeiro em razão dos efeitos sobre DNA e RNA	Infecções por *Cryptococcus* e cromoblastomicose	Oral • duração, horas • excreção renal • *Toxicidade*: mielossupressão
AZOIS				
• Cetoconazol	Bloqueia as enzimas P450 fúngicas e interfere na síntese de ergosterol	Pouco seletivo • também interfere na função do P450 de mamíferos	Amplo espectro, mas a toxicidade restringe o uso à terapia tópica	Oral, tópico • *Toxicidade e interações*: interfere na síntese de hormônios esteroides e no metabolismo de fármaco de fase 1
• Itraconazol	Idêntico ao cetoconazol	Muito mais seletivo do que o cetoconazol	Amplo espectro: *Candida, Cryptococcus,* blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose	Oral e IV • duração 1-2 dias • pouca interação com o sistema nervoso central (SNC) • *Toxicidade e interações*: baixa toxicidade
• *Fluconazol, voriconazol, posaconazol: o fluconazol tem excelente penetração no SNC, usado na meningite fúngica*				
EQUINOCANDINAS				
• Caspofungina	Bloqueia a β-glicano sintase	Impede a síntese da parede celular fúngica	Fungicida para espécies de *Candida* • também usada na aspergilose	Apenas IV • duração, 11-15 h • *Toxicidade*: efeitos gastrintestinais menores, rubor • *Interações:* aumenta os níveis de ciclosporina (evitar a combinação)
• *Micafungina, anidulafungina: a micafungina aumenta os níveis de nifedipino, ciclosporina, sirolimo; a anidulafungina é relativamente livre desta interação*				
ALILAMINA				
• Terbinafina	Inibe a epoxidação do esqualeno nos fungos • níveis aumentados são tóxicos para fungos	Reduz o ergosterol • impede a síntese da membrana celular fúngica	Infecções fúngicas mucocutâneas	Oral • duração, dias • *Toxicidade*: desconforto gastrintestinal, cefaleia, hepatotoxicidade • *Interações:* nenhuma reportada

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Anfotericina B
Parenteral
Formulação convencional
Formulações lipídicas
Tópica
Anidulafungina
Butenafina
Butoconazol
Caspofungina
Cetoconazol
Clotrimazol
Econazol
Flucitosina
Fluconazol
Griseofulvina
Itraconazol
Micafungina
Miconazol
Naftifina
Natamicina
Nistatina
Oxiconazol
Posaconazol
Sulconazol
Terbinafina
Terconazol
Tioconazol
Tolnaftato
Voriconazol

REFERÊNCIAS

Andes D et al: Antifungal therapeutic drug monitoring: Established and emerging indications. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:24.

Brüggemann RJ et al: Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis 2009;48:1441.

Cornely OA et al: Posazonacole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348.

Diekema DJ et al: Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003;41:3623.

Groll A, Piscitelli SC, Walsh TJ: Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. Adv Pharmacol 1998;44:343.

Herbrecht R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408.

Kim R, Khachikian D, Reboli AC: A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1479.

Pasqualotto AC, Denning DW: New and emerging treatments for fungal infection. J Antimicrob Chemoth 2008;61(Suppl 1):i19.

Rogers TR: Treatment of zygomycosis: Current and new options. J Antimicrob Chemother 2008;61(Suppl 1):i35.

Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998;27:603.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

As hifas não septadas semelhantes a halteres observadas nas culturas das amostras intraoperatórias do paciente são características de *Rhizopus*, um dos agentes da mucormicose. Esse paciente deve ser tratado com uma série inicial prolongada de terapia com anfotericina B lipossomal e subsequente terapia supressiva crônica com posaconazol.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

49

Agentes antivirais

Sharon Safrin, MD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher branca de 35 anos, que recentemente realizou um teste soropositivo para HIV e para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, é encaminhada para avaliação. Ela se sente bem no geral, mas relata história de tabagismo de 25 maços-anos* e bebe 3 a 4 cervejas por semana. Relata também história de uso de heroína; atualmente utiliza metadona. Não tem nenhuma alergia conhecida a medicamentos. O exame físico revela sinais vitais normais, sem qualquer anormalidade. A contagem de leucócitos é de 5.800 células/mm^3, com contagem diferencial normal; a hemoglobina é de 11,8 g/dL; todas as provas de função hepática estão dentro dos limites normais; a contagem de células CD4 é de 278 células/mm^3, e a carga viral (RNA do HIV), de 110.000 cópias/mL. Que outros exames laboratoriais devem ser solicitados? Quais medicamentos antirretrovirais você administraria inicialmente?

*N. de R.T. Maços-anos: número médio de maços de cigarro fumados por dia, multiplicado pelo número total de anos de tabagismo.

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, e a sua replicação depende primariamente dos processos de síntese da célula hospedeira. Por conseguinte, para que tenham eficácia, os agentes antivirais devem bloquear a entrada ou a saída do vírus na célula, ou ser ativos no interior da própria célula hospedeira. Assim, os inibidores não seletivos da replicação viral podem interferir na função da célula hospedeira e resultar em toxicidade.

Os progressos na quimioterapia antiviral começaram no início da década de 1950, quando a pesquisa de agentes antineoplásicos levou ao desenvolvimento de vários compostos novos capazes de inibir a síntese do DNA viral. Os dois fármacos antivirais de primeira geração, a 5-iododesoxiuridina e a trifluorotimidina, tinham pouca especificidade (i.e., inibiam o DNA tanto do vírus como da célula hospedeira), tornando-os muito tóxicos para uso sistêmico. Entretanto, ambos são eficazes quando usados topicamente para o tratamento da ceratite herpética.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na replicação viral forneceu uma compreensão das etapas críticas do ciclo de vida dos vírus, que podem atuar como alvos potenciais da terapia antiviral. Recentemente, as pesquisas têm sido direcionadas para a identificação de fármacos com maior seletividade, maior potência, maior estabilidade *in vivo* e menor toxicidade. Na atualidade, dispõe-se de terapia antiviral para herpes-vírus, vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV), papilomavírus, vírus da *influenza*, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus sincicial respiratório (VSR). Os agentes antivirais compartilham a propriedade comum de serem virustáticos;

SIGLAS

AZT	Zidovudina (anteriormente, azidotimidina)
CMV	Citomegalovírus
CYP	Citocromo P450
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
d4T	Estavudina
EBV	Vírus Epstein-Barr
FTC	Entricitabina
HBeAg	Antígeno E da hepatite
HBV, HCV	Vírus da hepatite B e C
HHV-6, -8	Herpes-vírus humano-6 e 8
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSV	Herpes-vírus simples
IINTF	Inibidor da integrase de transferência de filamento
INNTR	Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa
INTR	Inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa
IP	Inibidor da protease
3TC	Lamivudina
RVS	Resposta viral sustentada
UGT1A1	UDP-glucuronosiltransferase 1A1
VSR	Vírus sincicial respiratório
VZV	Vírus da varicela-zóster

booksmedicos.org

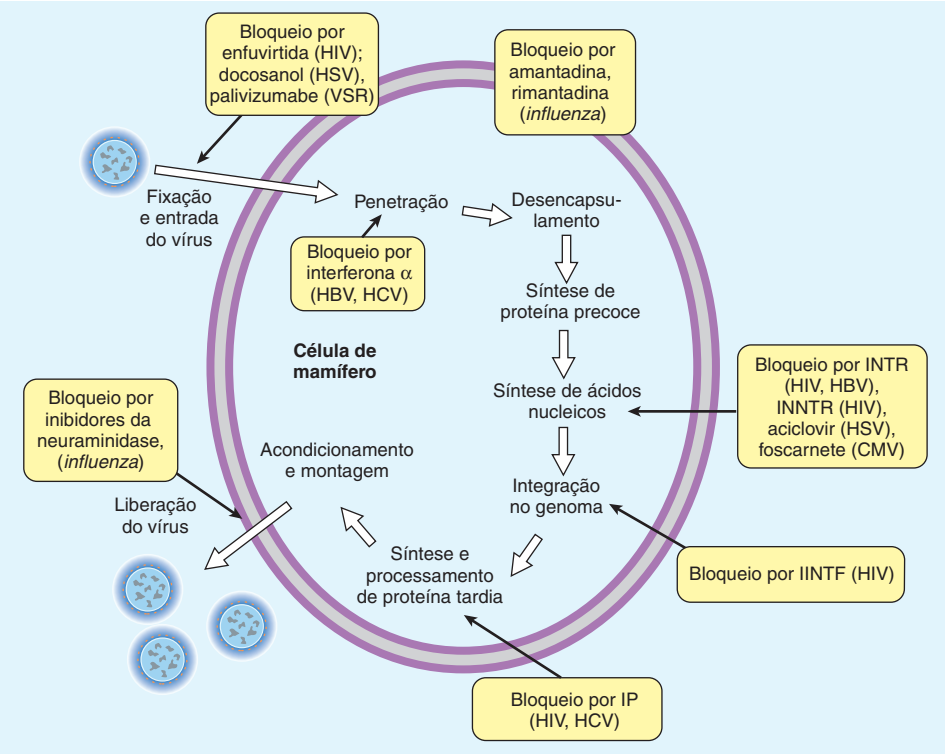


FIGURA 49-1 Os principais locais de ação dos fármacos antivirais. Nota: acredita-se que as interferonas α tenham múltiplos locais de ação. (Modificada e reproduzida, com autorização, de Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

mostram-se ativos apenas contra o vírus em replicação e não afetam os vírus latentes. Enquanto algumas infecções necessitam de monoterapia por um breve período de tempo (p. ex., aciclovir no caso de herpes-vírus simples [HSV]), outras exigem terapia dupla durante períodos prolongados de tempo (interferona-alfa/ribavirina no caso de HCV); outras, ainda, necessitam de terapia com múltiplos fármacos por períodos de tempo indefinidos (HIV). Em doenças crônicas, como a hepatite viral e a infecção pelo HIV, a inibição potente da replicação viral é crucial para limitar a extensão da lesão sistêmica.

A replicação viral consiste em várias etapas (Figura 49-1): (1) fixação do vírus a receptores existentes na superfície da célula hospedeira; (2) entrada do vírus através da membrana da célula hospedeira; (3) desencapsulamento do ácido nucleico viral; (4) síntese de proteínas reguladoras precoces, como polimerases de ácidos nucleicos; (5) nova síntese de RNA ou DNA viral; (6) integração no genoma nuclear; (7) síntese de proteínas estruturais tardias; (8) montagem (maturação) das partículas virais; e (9) liberação da célula. Os agentes antivirais podem atuar potencialmente contra qualquer uma dessas etapas.

■ AGENTES USADOS NAS INFECÇÕES POR HERPES-VÍRUS SIMPLES (HSV) E VÍRUS DA VARICELA-ZÓSTER (VZV)

Três análogos de nucleosídeos orais foram aprovados para o tratamento das infecções por HSV e VZV: o aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir. Esses fármacos apresentam mecanismos de ação semelhantes e indicações comparáveis para uso clínico. Todos são bem tolerados. O aciclovir tem sido o mais estudado; foi o primeiro a obter aprovação e é o único dos três que está disponível nos Estados Unidos para uso intravenoso. Estudos clínicos comparativos demonstraram uma eficácia semelhante desses três fármacos no tratamento do HSV, porém com superioridade modesta do fanciclovir e do valaciclovir no tratamento das infecções por herpes-zóster.

ACICLOVIR

O aciclovir (Figura e49-1*) é um derivado acíclico da guanosina, com atividade clínica contra o HSV-1, HSV-2 e VZV, porém aproximadamente 10 vezes mais potente contra o HSV-1 e o HSV-2 do que contra o VZV. Possui atividade *in vitro* contra o vírus Epstein-Barr (EBV), o citomegalovírus (CMV) e o herpes-vírus humano-6 (HHV-6), mas de intensidade mais fraca.

São necessárias três etapas de fosforilação para a ativação do aciclovir. Inicialmente, o aciclovir é convertido no derivado monofosfato pela timidina-cinase específica do vírus e, a seguir, nos compostos di- e trifosfato pelas enzimas celulares do hospedeiro (Figura 49-2). Devido à necessidade da cinase viral para a sua fosforilação inicial, o aciclovir é seletivamente ativado – e o metabólito ativo acumula-se – somente nas células infectadas.

*N. do E. As Figuras e49-1, 2 e 3 estão disponíveis em nosso *site*. Acesse o *site* em loja.grupoa.com.br, encontre a página do livro por meio do campo de busca e clique no *link* Conteúdo Online.

booksmedicos.org

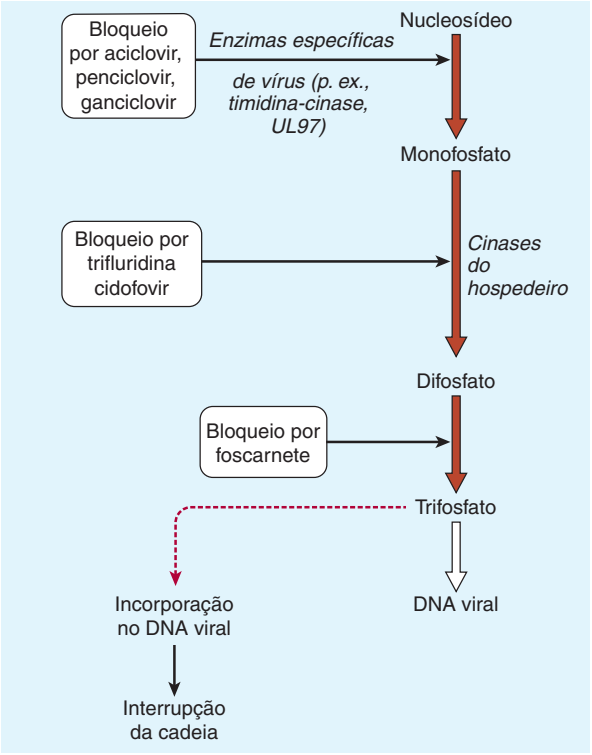


FIGURA 49-2 Mecanismo de ação dos agentes anti-herpéticos.

O trifosfato de aciclovir inibe a síntese de DNA viral por dois mecanismos: competição com o desoxiGTP pela DNA-polimerase viral, resultando em ligação ao modelo de DNA na forma de complexo irreversível, e interrupção da cadeia após incorporação no DNA viral.

A biodisponibilidade do aciclovir oral é baixa (15 a 20%) e não é afetada pela presença de alimento. Dispõe-se de uma formulação intravenosa. As formulações tópicas produzem altas concentrações nas lesões herpéticas, porém as concentrações sistêmicas do fármaco são indetectáveis por essa via.

O aciclovir é depurado principalmente por filtração glomerular e secreção tubular. A meia-vida é de 2,5 a 3 horas em pacientes com função renal normal e de 20 horas em pacientes com anúria. O aciclovir sofre rápida difusão na maioria dos tecidos e líquidos orgânicos. As concentrações no líquido cerebrospinal são de 20 a 50% dos níveis séricos.

O aciclovir oral tem múltiplas aplicações. Nos primeiros episódios de herpes genital, o aciclovir oral diminui a duração dos sintomas em aproximadamente dois dias, o tempo de cicatrização das lesões em quatro dias, e a duração da disseminação viral em sete dias. No herpes anogenital recorrente, a duração do ciclo é encurtada em 1 a 2 dias. O tratamento do primeiro episódio de herpes genital não altera a frequência nem a intensidade dos surtos recorrentes. A supressão em longo prazo com aciclovir oral em pacientes com recidivas frequentes do herpes genital diminui a frequência de recidivas sintomáticas e de eliminação assintomática do vírus, reduzindo, assim, a taxa de transmissão sexual. Entretanto, os surtos podem reaparecer com a interrupção do aciclovir supressor. No herpes labial recorrente, o aciclovir oral tem benefício modesto. Em contrapartida, a terapia com aciclovir diminui de forma significativa o número total de lesões, a duração dos sintomas e a eliminação do vírus em pacientes com varicela (se for iniciado dentro de 24 horas após o aparecimento do exantema) ou zóster cutâneo (quando iniciado dentro de 72 horas); o risco de neuralgia pós-herpética também é reduzido quando o tratamento é iniciado precocemente. Entretanto, como o VZV é menos sensível ao aciclovir do que o HSV, são necessárias doses mais altas (Tabela 49-1). Quando administrado de modo profililático a pacientes submetidos a transplante de órgãos, o aciclovir oral ou intravenoso impede a reativação da infecção pelo HSV e VZV. Evidências de estudos clínicos recentes sugerem que o uso diário de aciclovir (400 mg, 2 vezes ao dia) pode reduzir tanto a carga viral plasmática do HIV-1 como o risco de progressão de doença associada ao HIV em indivíduos infectados por HSV-2 e HIV-1.

O aciclovir intravenoso constitui o tratamento de escolha para a encefalite por herpes simples, infecção neonatal por HSV e infecções graves por HSV ou VZV (Tabela 49-1). Nos recém-nascidos com HSV no sistema nervoso central (SNC), a supressão com aciclovir oral durante 6 meses após tratamento agudo melhora os resultados do neurodesenvolvimento. Nos pacientes imunocomprometidos com infecção por VZV, o aciclovir em administração intravenosa diminui a incidência de disseminação cutânea e visceral.

O creme de aciclovir tópico é substancialmente menos eficaz do que a terapia oral na infecção primária por HSV. Não tem nenhum benefício no tratamento do herpes genital recorrente.

Pode surgir resistência ao aciclovir em casos de infecção por HSV ou VZV, por causa de uma alteração da timidina-cinase ou da DNA-polimerase do vírus, e há relatos de infecções clinicamente resistentes em hospedeiros imunocomprometidos. Os vírus isolados clínicos são, em sua maioria, resistentes em consequência da deficiência da atividade da timidina-cinase; portanto, exibem resistência cruzada ao valaciclovir, ao fanciclovir e ao ganciclovir. Agentes como o foscarnete, o cidofovir e a trifluridina não necessitam de ativação pela timidina-cinase viral e, portanto, mantêm a sua atividade contra as cepas resistentes ao aciclovir (Figura 49-2).

O aciclovir é geralmente bem tolerado, embora possam ocorrer náuseas, diarreia e cefaleia. A infusão intravenosa pode estar associada à toxicidade renal reversível (i.e., nefropatia cristalina ou nefrite intersticial) ou efeitos neurológicos (p. ex., tremores, delírios, convulsões). Todavia, esses efeitos são incomuns com hidratação adequada e quando se evita a administração de infusão rápida. O aciclovir em altas doses provoca lesão cromossômica e atrofia testicular em ratos, porém não há evidências de teratogenicidade, redução na produção de espermatozoides ou alterações citogenéticas dos linfócitos do sangue periférico em pacientes submetidos à supressão diária do herpes genital por mais de 10 anos. Em um estudo recente, não foi observada nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 1.150 lactentes expostos ao aciclovir durante o primeiro trimestre. De fato, o American College of Obstetricians and Gynecologists recomenda a terapia supressora com aciclovir a partir de 36 semanas em mulheres grávidas com herpes genital recorrente ativo, a fim de reduzir o risco de recidiva por ocasião do parto e, possivelmente, a necessidade de cesariana. O impacto dessa intervenção sobre a infecção neonatal não foi estabelecido.

O uso concomitante de agentes nefrotóxicos pode aumentar o potencial de nefrotoxicidade. A probenecida e a cimetidina diminuem a depuração do aciclovir e aumentam a exposição. Podem ocorrer sonolência e letargia em pacientes em uso concomitante de zidovudina e aciclovir.

booksmedicos.org

TABELA 49-1 Agentes usados no tratamento ou na prevenção das infecções por herpes-vírus simples (HSV) e vírus varicela-zóster (VZV)

	Via de administração	Indicação	Dose e esquema recomendados para adultos
Aciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	400 mg 3 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	800 mg 3 ×/dia por 2 dias ou 800 mg 2 ×/dia por 5 dias
		Supressão do herpes genital	400-800 mg 2 ×/dia[2]
		Tratamento da proctite herpética	400 mg, 5 ×/dia até a cicatrização
		Tratamento do primeiro episódio de herpes orolabial	400 mg 3 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes orolabial recorrente	400 mg 5 ×/dia por 5 dias
		Supressão do herpes orolabial	400-800 mg 2-3 ×/dia[2]
		Tratamento da varicela (idade ≥ 2 anos)	800 mg, 4 ×/dia por 5 dias
		Tratamento do zóster	800 mg 5 ×/dia por 7-10 dias
	Intravenoso	Tratamento da infecção grave por HSV	5 mg/kg a cada 8 h por 7-10 dias
		Tratamento do herpes mucocutâneo no hospedeiro imunocomprometido	10 mg/kg a cada 8 h por 7-14 dias
		Tratamento da encefalite herpética	10-15 mg/kg a cada 8 h por 14-21 dias
		Tratamento da infecção neonatal pelo HSV	10-20 mg/kg a cada 8 h por 14-21 dias
		Tratamento da varicela ou zóster no hospedeiro imunossuprimido	10 mg/kg a cada 8 h por 7 dias
	Tópico (creme a 5%)	Tratamento do herpes labial	5 ×/dia por 4 dias
Fanciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	250 mg 3 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	1.000 mg 2 ×/dia por 1 dia
		Tratamento do herpes genital no hospedeiro infectado pelo HIV	500 mg, 2 ×/dia por 5-10 dias
		Supressão do herpes genital	250-500 mg 2 ×/dia[2]
		Tratamento do primeiro episódio de herpes orolabial	1.500 mg, 2-3 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes orolabial recorrente	1.500 mg em dose única
		Supressão do herpes orolabial	500 mg, 2 ×/dia
		Zóster	500 mg 3 ×/dia por 7 dias
Valaciclovir[1]	Oral	Tratamento do primeiro episódio de herpes genital	1.000 mg 2 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes genital recorrente	500 mg 2 ×/dia por 3 dias ou 1 g 1 ×/dia por 5 dias
		Supressão do herpes genital	500-1.000 mg 1-2 ×/dia[2]
		Tratamento do primeiro episódio de herpes orolabial	1 g 2 ×/dia por 7-10 dias
		Tratamento do herpes orolabial recorrente	2 g 2 ×/dia por 1 dia
		Supressão do herpes orolabial	500-1.000 mg ao dia
		Varicela (idade > 2 anos)	20 mg/kg 3 ×/dia por 5 dias (máximo de 1 g, 3 ×/dia)
		Zóster	1 g 3 ×/dia por 7 dias
Foscarnete[1]	Intravenoso	Infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir	40-60 mg/kg a cada 8 h até a cicatrização
Docosanol	Tópico (creme a 10%)	Herpes labial recorrente	A cada 2 h enquanto está acordado
Ganciclovir	Tópico (gel a 0,15%)	Ceratite	A cada 3 h enquanto está acordado
Penciclovir	Tópico (creme a 1%)	Herpes labial ou herpes genital	A cada 2 h enquanto está acordado
Trifluridina	Tópica (solução a 1%)	Infecção pelo HSV resistente ao aciclovir	5 ×/dia

[1]A dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.
[2]São recomendadas as doses mais altas para pacientes imunocomprometidos.

VALACICLOVIR

O valaciclovir é o éster L-valil do aciclovir. É rapidamente convertido em aciclovir após administração oral por hidrólise enzimática de primeira passagem no fígado e no intestino, resultando em níveis séricos 3 a 5 vezes maiores do que os obtidos com o aciclovir oral, aproximando-se daqueles alcançados com a administração intravenosa de aciclovir. A biodisponibilidade oral é de 54 a 70%, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 50% dos níveis séricos. A meia-vida de eliminação é de 2,5 a 3,3 horas.

O valaciclovir duas vezes ao dia mostra-se efetivo no tratamento dos primeiros episódios ou da recidiva do herpes genital e infecções por varicela e zóster; está aprovado para tratamento de um dia do herpes orolabial e como tratamento de supressão das recidivas frequentes do herpes genital (Tabela 49-1). Foi

booksmedicos.org

constatado que o valaciclovir em dose única ao dia para supressão crônica em indivíduos com herpes genital recorrente diminui bastante o risco de transmissão sexual. Em estudos clínicos comparativos com aciclovir para o tratamento de pacientes com zóster, as taxas de cicatrização cutânea foram semelhantes, porém o valaciclovir esteve associado a uma menor duração da dor associada ao zóster. As doses mais altas de valaciclovir (2 g, 4 ×/dia) são efetivas na prevenção da doença por CMV após transplante de órgãos, e o valaciclovir como agente supressor impede a reativação do VZV após transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Em geral, o valaciclovir é bem tolerado, embora possam ocorrer náuseas, cefaleia, vômitos ou exantema. Em doses altas, foi relatada a ocorrência de confusão, alucinações e convulsões. Os pacientes com Aids em uso crônico de valaciclovir em altas doses (i.e., 8 g/dia) apresentaram uma incidência aumentada de intolerância gastrintestinal, bem como púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica; essa dose também esteve associada a confusão e alucinações em pacientes submetidos a transplante. Em um estudo recente, não houve nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 181 lactentes expostos ao valaciclovir durante o primeiro trimestre.

FANCICLOVIR

O fanciclovir é o profármaco éster diacetil do 6-desoxipenciclovir, um análogo acíclico da guanosina (Figura e49-1). Após administração oral, o fanciclovir sofre rápida desacetilação e é oxidado a penciclovir pelo metabolismo de primeira passagem. Mostra-se ativo *in vitro* contra o HSV-1, HSV-2, VZV, EBV e HBV. À semelhança do aciclovir, a ativação por fosforilação é catalisada pela timidina-cinase específica do vírus nas células infectadas, seguida de inibição competitiva da DNA-polimerase viral para bloquear a síntese de DNA. Entretanto, ao contrário do aciclovir, o penciclovir não produz interrupção da cadeia. O trifosfato de penciclovir exibe menor afinidade com a DNA-polimerase viral do que o trifosfato de aciclovir, porém alcança concentrações intracelulares mais altas. Os mutantes clínicos do HSV mais comumente encontrados apresentam deficiência de timidina-cinase; eles exibem resistência cruzada ao aciclovir e ao fanciclovir.

A biodisponibilidade do penciclovir com a administração oral de fanciclovir é de 70%. A meia-vida intracelular do trifosfato de penciclovir é prolongada, de 7 a 20 horas. O penciclovir é excretado principalmente na urina.

O fanciclovir oral mostra-se efetivo no tratamento do primeiro episódio e das recidivas do herpes genital, bem como na supressão diária crônica do herpes genital, e no tratamento do herpes labial e do zóster agudo (Tabela 49-1). A administração do fanciclovir em dose única ao dia acelera significativamente o tempo de cicatrização do herpes genital recorrente e do herpes labial. A comparação do fanciclovir com o valaciclovir no tratamento do herpes-zóster em pacientes imunocompetentes mostrou taxas semelhantes de cicatrização cutânea e resolução da dor; ambos os fármacos reduziram a duração da dor associada ao zóster em comparação com o aciclovir.

Em geral, o fanciclovir oral é bem tolerado, embora possam ocorrer cefaleia, náuseas ou diarreia. À semelhança do aciclovir, foi demonstrada a ocorrência de toxicidade testicular em animais aos quais foram administradas doses repetidas do fármaco. Entretanto, homens em uso de fanciclovir diariamente (250 mg, a cada 12 horas), durante 18 semanas, não apresentaram nenhuma alteração na morfologia ou motilidade dos espermatozoides. Em um estudo recente, não houve nenhuma evidência de aumento de defeitos congênitos em 32 lactentes expostos ao fanciclovir durante o primeiro trimestre. A incidência de adenocarcinoma de mama também aumentou em fêmeas de ratos tratadas com fanciclovir durante 2 anos.

PENCICLOVIR

O penciclovir, um análogo da guanosina, é o metabólito ativo do fanciclovir e está disponível para uso tópico. O creme de penciclovir (1%) reduziu a duração mediana do herpes labial recorrente em cerca de 17 horas, em comparação com placebo, quando aplicado dentro de 1 hora após o início dos sintomas prodrômicos, com aplicação contínua a cada 2 horas durante o dia, por um período de quatro dias. Os efeitos colaterais são raros, a não ser a ocorrência de reações no local de aplicação em cerca de 1% dos pacientes.

DOCOSANOL

O docosanol é um álcool alifático de 22 carbonos saturados que inibe a fusão entre a membrana plasmática da célula hospedeira e o envelope do HSV, impedindo, assim, a entrada do vírus nas células e a replicação viral subsequente. O creme de docosanol tópico a 10% está disponível sem necessidade de prescrição. Quando aplicado 12 horas após o início dos sintomas prodrômicos, 5 vezes ao dia, o tempo mediano de cicatrização foi reduzido em 18 horas em comparação com o do placebo no herpes orolabial recorrente. Ocorrem reações no local de aplicação em cerca de 2% dos pacientes.

TRIFLURIDINA

A trifluridina (trifluorotimidina) é um nucleosídeo de pirimidina fluorado que inibe a síntese do DNA viral no HSV-1, HSV-2, CMV, vírus da vaccínia e alguns adenovírus. É fosforilada no interior da célula por enzimas celulares do hospedeiro e, a seguir, compete com o trifosfato de timidina por sua incorporação por meio da ação da DNA-polimerase viral (Figura 49-2). A incorporação do trifosfato de trifluridina no DNA viral e no hospedeiro impede o seu uso sistêmico. A aplicação de uma solução a 1% mostra-se efetiva no tratamento da ceratoconjuntivite e ceratite epitelial recorrente causada por HSV-1 ou HSV-2. A aplicação cutânea de uma solução de trifluridina, isoladamente ou em associação com interferona α, tem sido usada com sucesso no tratamento de infecções por HSV resistentes ao aciclovir.

AGENTES EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O **valomaciclovir** é um inibidor da DNA polimerase viral. Atualmente, está em fase de avaliação clínica para o tratamento de pacientes com zóster agudo e infecção aguda por EBV (mononucleose infecciosa).

■ AGENTES USADOS NAS INFECÇÕES POR CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

As infecções por CMV ocorrem principalmente na presença de imunossupressão avançada e, geralmente, resultam da

booksmedicos.org

TABELA 49-2 Fármacos usados no tratamento da infecção pelo citomegalovírus (CMV)

Fármaco	Via de administração	Indicação	Dose recomendada para adultos[1]
Valganciclovir	Oral	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 900 mg 2 ×/dia por 21 dias Manutenção: 900 mg diários
	Oral	Profilaxia contra o CMV (pacientes submetidos a transplante)	900 mg diários
Ganciclovir	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 5 mg/kg a cada 12 h por 14-21 dias Manutenção: 5 mg/kg/dia ou 6 mg/kg 5 vezes por semana
Foscarnete	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 60 mg/kg a cada 8 h ou 90 mg/kg a cada 12 h por 14-21 dias Manutenção: 90-120 mg/kg/dia
Cidofovir	Intravenosa	Tratamento da retinite por CMV	Indução: 5 mg/kg/semana por 2 semanas Manutenção: 5 mg/kg a cada semana

[1]A dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.

reativação de infecção latente. A disseminação da infecção leva ao desenvolvimento de doenças de órgãos terminal, inclusive retinite, colite, esofagite, doença do sistema nervoso central e pneumonite. Embora a incidência em pacientes infectados pelo HIV tenha diminuído bastante com o advento da potente terapia antirretroviral, a reativação clínica da infecção por CMV após transplante de órgãos continua prevalente.

A disponibilidade do valganciclovir oral diminuiu o uso do ganciclovir intravenoso, do foscarnete intravenoso e do cidofovir intravenoso para a profilaxia e o tratamento da doença de órgãos terminal por CMV (Tabela 49-2). O valganciclovir oral substituiu o ganciclovir oral, em virtude da menor quantidade necessária de comprimidos.

GANCICLOVIR

O ganciclovir é um análogo acíclico da guanosina (Figura e49-1) que exige a sua ativação por trifosforilação antes de inibir a DNA-polimerase viral. A fosforilação inicial é catalisada pela proteína-cinase específica do vírus, a fosfotransferase UL97 nas células infectadas pelo CMV. O composto ativado inibe competitivamente a DNA-polimerase viral e provoca o término do alongamento do DNA viral (Figura 49-2). O ganciclovir apresenta atividade *in vitro* contra CMV, HSV, VZV, EBV, HHV-6 e HHV-8. Sua atividade contra o CMV é até 100 vezes maior do que a do aciclovir.

O ganciclovir é administrado por via intravenosa; a biodisponibilidade do ganciclovir oral é baixa, e o fármaco não está mais disponível nos Estados Unidos. Dispõe-se do gel de ganciclovir para o tratamento da ceratite herpética aguda. As concentrações no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 50% das concentrações séricas do fármaco. A meia-vida de eliminação é de 4 horas, e a intracelular é prolongada até 16 a 24 horas. A depuração do fármaco está relacionada linearmente com a da creatinina. O ganciclovir é depurado de imediato por hemodiálise.

Foi constatado que o ganciclovir por via intravenosa retarda a progressão da retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos. A terapia dupla com foscarnete e ganciclovir é mais efetiva para retardar a evolução da retinite do que a administração isolada de cada fármaco em pacientes com Aids (ver "Foscarnete"), embora os efeitos colaterais sejam combinados. O ganciclovir por via intravenosa também é usado no tratamento da colite, esofagite e pneumonite por CMV (com frequência, esta última é tratada em associação com imunoglobulina anticitomegalovírus intravenosa) em pacientes imunocomprometidos. O ganciclovir intravenoso, seguido de ganciclovir oral ou de altas doses de aciclovir oral, diminui o risco de infecção por CMV em receptores de transplante. Dados limitados obtidos de lactentes com doença neurológica congênita sintomática por CMV sugerem que o tratamento com ganciclovir IV pode reduzir a perda auditiva. O risco de sarcoma de Kaposi é reduzido em pacientes com Aids submetidos a tratamento em longo prazo com ganciclovir, presumivelmente em razão de sua atividade contra o HHV-8.

Podem ser usadas injeções intravítreas de ganciclovir para o tratamento da retinite por CMV. Recomenda-se a terapia concomitante com um agente anti-CMV sistêmico para evitar o desenvolvimento de doença de órgãos terminal por CMV em outros locais. O implante de ganciclovir intraocular não está mais disponível nos Estados Unidos.

A resistência ao ganciclovir aumenta com a duração de seu uso. A mutação mais comum, que ocorre em UL97, resulta em níveis diminuídos da forma trifosforilada (i.e., ativa) do ganciclovir. A mutação menos comum em UL54 na DNA-polimerase resulta em níveis mais altos de resistência e em resistência cruzada potencial com cidofovir e foscarnete. Recomenda-se a realização de um teste de sensibilidade antiviral em pacientes com suspeita clínica de resistência.

O efeito colateral mais comum do tratamento com ganciclovir por via intravenosa consiste em mielossupressão, que, embora seja reversível, pode limitar a dose. A mielossupressão pode ser aditiva em pacientes em uso concomitante de zidovudina, azatioprina ou micofenolato de mofetila. Outros efeitos colaterais potenciais incluem náuseas, diarreia, febre, exantema, cefaleia, insônia e neuropatia periférica. Raramente, foi relatada a ocorrência de toxicidade do sistema nervoso central (confusão, convulsões, transtorno psiquiátrico) e hepatotoxicidade. O ganciclovir intravítreo tem sido associado à hemorragia vítrea e deslocamento de retina. O ganciclovir é mutagênico em células de mamíferos e carcinogênico e embriotóxico em altas doses em animais e resulta em ausência de espermatogênese. A importância clínica desses dados pré-clínicos ainda não está bem esclarecida.

Os níveis de ganciclovir podem aumentar em pacientes em uso concomitante de probenecida ou trimetoprima. A administração concomitante de ganciclovir com didanosina pode resultar em níveis elevados de didanosina.

booksmedicos.org

VALGANCICLOVIR

O valganciclovir é um profármaco éster L-valil do ganciclovir, que existe como uma mistura de dois diastereômeros. Após administração oral, ambos os diastereômeros são hidrolisados com rapidez a ganciclovir por esterases presentes na parede intestinal e no fígado.

O valganciclovir é bem absorvido; a biodisponibilidade do valganciclovir oral é de 60%, e recomenda-se que o fármaco seja ingerido com alimentos. A $AUC_{0\text{-}24h}$, que resulta do valganciclovir (900 mg 1 ×/dia) assemelha-se àquela observada após a administração de 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso uma vez ao dia, sendo aproximadamente 1,65 vez a do ganciclovir oral. A principal via de eliminação é renal, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. As concentrações plasmáticas de valganciclovir são reduzidas em cerca de 50% por hemodiálise.

O valganciclovir é tão eficaz quanto o ganciclovir intravenoso para o tratamento da retinite por CMV e também está indicado para a prevenção da doença por CMV em receptores de transplante de órgãos sólidos e de medula óssea de alto risco. Os efeitos adversos, as interações medicamentosas e os padrões de resistência são iguais àqueles associados ao ganciclovir.

FOSCARNETE

O foscarnete (ácido fosfonofórmico) é um análogo do pirofosfato inorgânico que inibe a DNA polimerase do herpes vírus, a RNA polimerase e a transcriptase reversa do HIV diretamente, sem exigir ativação por fosforilação. O foscarnete bloqueia o sítio de ligação de pirofosfato dessas enzimas e inibe a clivagem do pirofosfato de trifosfatos de desoxinucleotídeo. Apresenta atividade *in vitro* contra HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8, HIV-1 e HIV-2.

O foscarnete está disponível apenas em formulação intravenosa; sua baixa biodisponibilidade oral e a ocorrência de intolerância gastrintestinal impedem o seu uso oral. As concentrações no líquido cerebrospinal ficam entre 43 e 67% das concentrações séricas no estado de equilíbrio dinâmico. Embora a meia-vida plasmática média do foscarnete seja de 3 a 7 horas, até 30% do fármaco podem depositar-se no osso, com meia-vida de vários meses. As repercussões clínicas dessa deposição não são conhecidas. A depuração do foscarnete é sobretudo renal e diretamente proporcional à depuração da creatinina. As concentrações séricas do fármaco são reduzidas em cerca de 50% por hemodiálise.

O foscarnete mostra-se eficaz no tratamento da doença de órgãos terminal por CMV (i.e., retinite, colite e esofagite), incluindo a doença resistente ao ganciclovir; é também eficaz contra as infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir. A dose de foscarnete precisa ser titulada de acordo com a depuração da creatinina calculada antes de cada infusão. O uso de uma bomba de infusão para controlar a velocidade de infusão é importante a fim de impedir a ocorrência de toxicidade, e são necessários grandes volumes de líquido, devido à pouca solubilidade do fármaco. A associação do ganciclovir com foscarnete é sinérgica *in vitro* contra o CMV, e foi constatado ser superior a qualquer um dos agentes usados de forma isolada para retardar a progressão da retinite. Entretanto, observa-se também um aumento da toxicidade quando esses fármacos são administrados em concomitância. À semelhança do ganciclovir, foi observada uma redução da incidência de sarcoma de Kaposi em pacientes que receberam tratamento em longo prazo com foscarnete.

O foscarnete tem sido administrado por via intravítrea no tratamento da retinite por CMV em pacientes com Aids, porém os dados sobre a sua eficácia e segurança estão incompletos.

A resistência ao foscarnete no HSV e CMV isolados deve-se a mutações pontuais no gene da DNA-polimerase e está associada à exposição prolongada ou repetida ao fármaco. Foram também descritas mutações no gene da transcriptase reversa do HIV-1. Embora os isolados de CMV resistentes ao foscarnete tenham resistência cruzada ao ganciclovir, a atividade do foscarnete é mantida contra isolados de CMV resistentes ao ganciclovir e ao cidofovir.

Os efeitos colaterais potenciais do foscarnete consistem em comprometimento renal, hipo ou hipercalcemia, hipo ou hiperfosfatemia, hipopotassemia e hipomagnesemia. A administração prévia de soro fisiológico ajuda a evitar a nefrotoxicidade; deve-se evitar também a administração concomitante de fármacos com potencial nefrotóxico (p. ex., anfotericina B, pentamidina, aminoglicosídeos). O risco de hipocalcemia grave, em decorrência da quelação de cátions divalentes, aumenta com o uso concomitante de pentamidina. As úlceras genitais associadas à terapia com foscarnete podem ser produzidas pelos níveis elevados do fármaco ionizado na urina. Foi relatada a ocorrência de náuseas, vômitos, anemia, elevação das enzimas hepáticas e fadiga; o risco de anemia pode ser aditivo em pacientes em uso concomitante de zidovudina. Os efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central consistem em cefaleia, alucinações e convulsões; o risco de convulsões pode aumentar com o uso concomitante de imipeném. Em estudos pré-clínicos, o foscarnete provocou lesão cromossômica.

CIDOFOVIR

O cidofovir (Figura e49-1) é um análogo de nucleotídeo de citosina, com atividade *in vitro* contra CMV, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-6, HHV-8, adenovírus, poxvírus, poliomavírus e papilomavírus humano. Ao contrário do ganciclovir, a fosforilação do cidofovir ao difosfato ativo não depende de enzimas virais (Figura 49-2); por conseguinte, a atividade é mantida contra cepas de CMV ou HSV com alteração ou deficiência da timidina-cinase. O difosfato de cidofovir atua como potente inibidor e como substrato alternativo da DNA-polimerase viral, inibindo competitivamente a síntese de DNA e incorporando-se na cadeia de DNA viral. Os vírus isolados com resistência ao cidofovir tendem a exibir resistência cruzada com o ganciclovir, porém conservam a sua sensibilidade ao foscarnete.

Embora a meia-vida terminal do cidofovir seja de cerca de 2,6 horas, o metabólito ativo, o difosfato de cidofovir, apresenta meia-vida intracelular prolongada de 17 a 65 horas, possibilitando, assim, um grande intervalo entre as doses. Um metabólito separado, a fosfocolina de cidofovir, apresenta meia-vida de pelo menos 87 horas e pode atuar como reservatório intracelular do fármaco ativo. A penetração no líquido cerebrospinal é baixa. A eliminação ocorre por secreção tubular renal ativa. A hemodiálise de alto fluxo reduz os níveis séricos de cidofovir em aproximadamente 75%.

O cidofovir, por via intravenosa, é efetivo no tratamento da retinite por CMV e é usado experimentalmente no tratamento de infecções por adenovírus, papilomavírus humano, poliomavírus BK, vaccínia e poxvírus. O cidofovir por via intravenosa deve ser administrado com probenecida em altas doses (2 g, 3 horas antes da infusão, e 1 g, 2 e 8 horas depois), que

booksmedicos.org

bloqueia a secreção tubular ativa e diminui a nefrotoxicidade do fármaco. Antes de cada infusão, a dose de cidofovir precisa ser ajustada de acordo com alterações na depuração calculada da creatinina ou na presença de proteína urinária, sendo necessária uma hidratação adjuvante agressiva. A instituição da terapia com cidofovir está contraindicada para pacientes com insuficiência renal. Não se recomenda a administração intravítrea direta do cidofovir, em razão de sua toxicidade ocular.

O principal efeito colateral do cidofovir por via intravenosa consiste em nefrotoxicidade tubular proximal dependente da dose, que pode ser reduzida por meio de hidratação prévia com soro fisiológico. Podem ocorrer proteinúria, azotemia, acidose metabólica e síndrome de Fanconi. Deve-se evitar a administração concomitante de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (p. ex., anfotericina B, aminoglicosídeos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, pentamidina, foscarnete). A administração prévia de foscarnete pode aumentar o risco de nefrotoxicidade. Outros efeitos colaterais potenciais incluem uveíte, hipotonia ocular e neutropenia (15 a 24%). O uso concomitante de probenecida pode resultar em outras toxicidades ou interações medicamentosas (ver Capítulo 36). O cidofovir é mutagênico, gonadotóxico e embriotóxico e provoca hipospermia e adenocarcinomas mamários em animais.

AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

Foram realizados avanços significativos na terapia antirretroviral desde a introdução do primeiro agente, a zidovudina, em 1987. Atualmente, dispõe-se de seis classes de agentes antirretrovirais: os inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), inibidores da protease (IP), inibidores da fusão, antagonistas do correceptores CCR5 (também denominados inibidores da entrada) e inibidores da integrase de transferência de filamento (IINTF) do HIV (Tabela 49-3). Esses agentes inibem a replicação do HIV em diferentes partes do ciclo (Figura 49-3). As estruturas de alguns desses fármacos são apresentadas na Figura e49-2.

Com a aquisição de maiores conhecimentos da dinâmica viral por meio do uso de testes de carga e resistência virais, ficou evidente que a terapia de combinação com fármacos de potência máxima irá reduzir a replicação viral para o menor nível possível, diminuindo, assim, o número de mutações cumulativas e a probabilidade de emergência de resistência. Por conseguinte, a administração de terapia antirretroviral de combinação, incluindo, tipicamente, pelo menos três agentes antirretrovirais com diferentes padrões de sensibilidade, tornou-se o padrão de tratamento. A sensibilidade viral a agentes específicos varia entre pacientes e pode mudar com o passar do tempo. Por conseguinte, essas associações precisam ser escolhidas com cuidado e individualizadas de acordo com paciente, assim como mudanças em determinado esquema. Além da potência e da sensibilidade, outros fatores importantes na seleção de fármacos para determinado paciente incluem tolerabilidade, conveniência e otimização da adesão do paciente ao tratamento. À medida que novos agentes se tornam disponíveis, vários fármacos mais antigos têm o seu uso diminuído, devido à sua segurança subótima ou à sua eficácia antiviral inferior. Por exemplo, a zalcitabina (ddC; didesoxicitidina) não é mais comercializada.

A diminuição da carga viral circulante por meio de terapia antirretroviral está correlacionada com um aumento da sobrevida e uma redução da mortalidade. Além disso, evidências recentes sugerem que, além de proporcionar benefícios clínicos ao paciente, o uso da terapia antirretroviral reduz acentuadamente o risco de transmissão heterossexual do HIV.

A discussão dos agentes antirretrovirais neste capítulo é específica ao HIV-1. Os padrões de sensibilidade do HIV-2 a esses agentes podem variar; entretanto, há geralmente resistência inata aos INNTR e menores barreiras de resistência aos INTR e IP; os dados relacionados ao maraviroque são inconclusivos.

INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (INTR)

Os INTR são considerados como o "esqueleto" da terapia antirretroviral e, em geral, são usados em associação a outras classes de agentes, como INNTR, IP ou inibidor da integrase. Os INTR são normalmente administrados em pares, e muitos estão disponíveis como coformulações para diminuir a carga de comprimidos e melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Entretanto, certas associações de INTR devem ser evitadas, devido a interações medicamentosas (p. ex., didanosina mais tenofovir; ver Tabela 49-4), padrões semelhantes de resistência (p. ex., lamivudina mais entricitabina) ou sobreposição de efeitos tóxicos (p. ex., estavudina mais didanosina).

Os INTR atuam por inibição competitiva da transcriptase reversa do HIV-1; a sua incorporação na cadeia de DNA viral em crescimento provoca a interrupção prematura da cadeia, devido à inibição da ligação ao nucleotídeo (Figura 49-3). Cada um desses fármacos exige ativação intracitoplasmática por meio de fosforilação por enzimas celulares, produzindo a forma trifosfato.

As mutações típicas que causam resistência incluem M184V, L74V, D67N e M41L. A terapia com lamivudina ou com entricitabina tende a selecionar com rapidez a mutação M184V em esquemas que não são totalmente supressores. Embora a mutação M184V confira uma redução da sensibilidade ao abacavir, didanosina e zalcitabina, sua presença pode restaurar a sensibilidade fenotípica à zidovudina. A mutação K65R/N está associada à redução da sensibilidade ao tenofovir, abacavir, lamivudina e entricitabina.

Todos os INTR podem estar associados à toxicidade mitocondrial, provavelmente devido à inibição da gama DNA-polimerase mitocondrial. Com menos frequência, pode ocorrer acidose láctica com esteatose hepática, que pode ser fatal. O tratamento com INTR deve ser suspenso na presença de níveis rapidamente crescentes de aminotransferase, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica de causa desconhecida. Os análogos da timidina, zidovudina e estavudina podem estar associados, de forma particular, à dislipidemia e resistência à insulina. Além disso, algumas evidências sugerem um risco aumentado de infarto do miocárdio em pacientes tratados com abacavir, porém isso ainda não foi confirmado.

ABACAVIR

O abacavir é um análogo da guanosina bem absorvido após administração oral (83%) e que não é afetado pela presença de alimento. Sua meia-vida sérica é de 1,5 hora. O fármaco sofre

booksmedicos.org

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis

Fármaco	Classe do fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Abacavir	INTR[1]	300 mg, 2 ×/dia, ou 600 mg/dia	Recomenda-se a realização de teste para se excluir a presença do alelo HLA-B5701 antes de se iniciar a terapia	Exantema, reação de hipersensibilidade, náuseas. Possível aumento de infarto do miocárdio	Evitar o consumo de álcool
Atazanavir	IP[2]	400 mg/dia ou 300 mg/dia com ritonavir, 100 mg/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimentos. Separar a dose da ddI ou de antiácidos com intervalo de 1 hora. Separar a dose de cimetidina e de outros agentes redutores de ácido com intervalo de 12 horas	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, neuropatia periférica, exantema cutâneo, hiperbilirrubinemia indireta, prolongamento do intervalo PR e/ou QT_c	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Além disso, evitar o uso de etravirina, fosamprenavir, nevirapina e inibidores da bomba de prótons. Evitar na presença de insuficiência hepática grave
Darunavir	IP[2]	Previamente tratados: 600 mg, 2 ×/dia, com ritonavir, 100 mg, 2 ×/dia. Sem experiência em tratamento: 800 mg/dia, com ritonavir, 100 mg/dia. Os comprimidos podem ser dissolvidos em água	Tomar com alimentos	Diarreia, cefaleia, náuseas, exantema, hiperlipidemia, ↑ enzimas hepáticas, ↑ amilase sérica	Evitar a sua administração a pacientes com alergias às sulfonamidas. Ver nota 4 para medicamentos contraindicados
Delavirdina	INNTR	400 mg, 3 ×/dia	Separar a dose da ddI ou de antiácidos com intervalo de 1 hora	Exantema, ↑ enzimas hepáticas, cefaleia, náuseas, diarreia	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Evitar também o uso concomitante de fosamprenavir e rifabutina. Teratogênica em ratos
Didanosina (ddI)	INTR[1]	Comprimidos, 400 mg/dia ou 200 mg, 2 ×/dia[3] ajustados para o peso corporal. Pó tamponado, 250 mg 2 ×/dia[3]	30 min antes ou 2 horas depois das refeições. Separar a dose das fluoroquinolonas e das tetraciclinas com intervalo de 2 horas	Neuropatia periférica, pancreatite, diarreia, náuseas, hiperuricemia.	Evitar o uso concomitante de fármacos neuropáticos (p. ex., estavudina, zalcitabina, isoniazida), ribavirina e álcool. Não administrar com tenofovir.
Dolutegravir	IINTF	50 mg/dia	Estabelecer um intervalo de 2 h com antiácidos	Insônia, cefaleia, reação de hipersensibilidade, ↑ enzimas hepáticas.	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. A dofetilida também está contraindicada
Efavirenz	INNTR	600 mg/dia	Tomar com estômago vazio. Recomenda-se inicialmente a administração da dose ao deitar para minimizar os efeitos colaterais sobre o SNC	Efeitos sobre o SNC, exantema, ↑ enzimas hepáticas, cefaleia, náuseas	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Teratogênico em primatas
Elvitegravir	IINTF	150 mg/dia. Disponível apenas em formulação de associação com cobicistate, tenofovir e entricitabina	Tomar com alimentos.	Em fase de investigação	Não deve ser iniciado se CrCl < 70 mL/min e deve ser interrompido se CrCl < 50 mL/min
Entricitabina	INTR[1]	200 mg/dia.[3] Os comprimidos podem ser dissolvidos em água	Refrigerar a solução oral	Cefaleia, diarreia, náuseas, astenia, hiperpigmentação cutânea	Não administrar lamivudina concomitantemente. Evitar o uso de dissulfiram e metronidazol com a solução oral
Enfuvirtida	Inibidor de fusão	90 mg por via subcutânea, 2 xdia	Conservar em temperatura ambiente na forma de pó; refrigerar após reconstituição	Reações no local de injeção, reação de hipersensibilidade	
Estavudina	INTR[1]	30-40 mg 2 ×/dia, dependendo do peso corporal[3]		Neuropatia periférica, lipodistrofia, hiperlipidemia, fraqueza neuromuscular ascendente rapidamente progressiva (rara), pancreatite	Evitar o uso concomitante de zidovudina e fármacos neuropáticos (p. ex., ddI, zalcitabina, isoniazida)

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis (*Continuação*)

Fármaco	Classe do fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Etravirina	INNTR	200 mg, 2 ×/dia	Tomar depois de uma refeição completa	Exantema, náuseas, diarreia	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com outros INNTR, indinavir, atazanavir-ritonavir, fosamprenavir-ritonavir, tipranavir-ritonavir ou qualquer IP não potenciado ou sem reforço (*unboosted*)
Fosamprenavir	IP[2]	1.400 mg, 2 ×/dia, ou 700 mg, 2 ×/dia, com ritonavir, 100 mg 2 ×/dia, ou 1.400 mg/dia, com ritonavir, 100-200 mg/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Separar a dose de antiácidos ou de didanosina com intervalo de > 1 hora. Evitar refeições concomitantes com alto teor de gordura	Diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia, exantema, cefaleia, parestesias periorais, ↑ enzimas hepáticas	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com etravirina; não administrar com lopinavir/ritonavir ou na presença de insuficiência hepática grave. Evitar também o uso de cimetidina, dissulfiram, metronidazol, vitamina E, solução oral de ritonavir e álcool quando for administrada a solução oral
Indinavir	IP[2]	800 mg, 3 ×/dia, ou 800 mg, 2 ×/dia, com ritonavir, 100-200 mg, 2 ×/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Melhor com estômago vazio. Ingerir pelo menos 1.500 mL de líquido diariamente. Separar a dose de ddI com intervalo de 1 hora. Conservar no recipiente original, que contém dessecante	Nefrolitíase, náuseas, hiperbilirrubinemia indireta, cefaleia, astenia, visão embaçada	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com etravirina
Lamivudina	INTR[1]	150 mg, 2 ×/dia, ou 300 mg/dia[3]		Náuseas, cefaleia, tontura, fadiga	Não administrar com zalcitabina
Lopinavir/ritonavir	IP/IP[2]	Previamente tratados: 400 mg/100 mg, 2 ×/dia Sem experiência em tratamento: 800 mg/200 mg/dia. Pode ser necessário um ajuste da dose na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimentos. Separar a dose de ddI com intervalo de 1 hora. Conservar as cápsulas e a solução em refrigerador	Diarreia, dor abdominal, náuseas, hipertrigliceridemia, cefaleia, ↑ enzimas hepáticas	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Evitar também o uso de fosamprenavir. Evitar o uso de dissulfiram e metronidazol com a solução oral
Maraviroque	Inibidor da CCR5	300 mg, 2 ×/dia; 150 2 ×/dia com inibidores da CYP3A; 600 mg, 2 ×/dia com indutores da CYP3A[3]		Tosse, dor muscular, diarreia, distúrbio do sono, ↑ enzimas hepáticas.	Ver nota 4 para medicamentos que precisam ser coadministrados com cautela.
Nelfinavir	IP[2]	750 mg, 3 ×/dia, ou 1.250 mg, 2 ×/dia	Tomar com alimentos	Diarreia, náuseas, flatulência	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com efavirenz
Nevirapina	INNTR	200 mg, 2 ×/dia. Ajustar a dose na presença de insuficiência hepática	Escalonar a dose a partir de 200 mg/dia, durante 14 dias, para diminuir a frequência de exantema	Exantema, hepatite (ocasionalmente fulminante), náuseas, cefaleia	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Não administrar com atazanavir
Raltegravir	IINTF	400 mg, 2 ×/dia. Aumentar a dose para 800 mg, 2 ×/dia, quando administrado com rifampicina	Separar a dose de antiácidos com intervalo de ≥ 4 horas	Insônia, cefaleia, diarreia, náuseas, tontura, dores musculares, ↑ enzimas hepáticas, ↑ creatina-cinase, reação de hipersensibilidade	
Rilpivirina	INNTR	25 mg/dia	Tomar com alimentos. Evitar o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons. Separar a dose de antiácidos com intervalo de ≥ 4 horas	Insônia, depressão, exantema, ↑ enzimas hepáticas	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados
Ritonavir	IP[2]	600 mg, 2 ×/dia	Tomar com alimentos. Separar a dose de ddI com intervalo de 2 horas. Escalonar a dose a partir de 300 mg, 2 ×/dia durante 1-2 semanas, para melhorar a tolerância. Refrigerar as cápsulas, mas não a solução oral	Náuseas, diarreia, parestesias, hepatite	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Evitar o uso de dissulfiram e metronidazol com a solução oral

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 49-3 Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis (*Continuação*)

Fármaco	Classe do fármaco	Dose recomendada para adultos	Recomendação para administração	Efeitos colaterais característicos	Comentários
Saquinavir	IP[2]	1.000 mg, 2 ×/dia, com ritonavir, 100 mg, 2 ×/dia.	Tomar 2 horas após uma refeição completa. Recomenda-se a refrigeração	Náuseas, diarreia, rinite, dor abdominal, dispepsia, exantema	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Evitar na presença de insuficiência hepática grave. Usar filtro solar, devido a um aumento da fotossensibilidade. Evitar o uso concomitante de cápsulas de alho
Tenofovir	INTR[1]	300 mg/dia[3]	Tomar com alimentos	Náuseas, diarreia, vômitos, flatulência, cefaleia, insuficiência renal	Evitar o uso concomitante de atazanavir, probenecida, didanosina
Tipranavir	IP[2]	500 mg, 2 ×/dia, com ritonavir, 200 mg, 2 ×/dia. Evitar o uso na presença de insuficiência hepática	Tomar com alimentos. Separar a dose de ddI com intervalo de pelo menos 2 horas. Evitar o uso de antiácidos. Evitar administração a pacientes com alergias às sulfonamidas. Refrigeração necessária	Diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal exantema, ↑ enzimas hepáticas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia	Ver nota 4 para medicamentos contraindicados. Evitar o uso concomitante de fosamprenavir, saquinavir, etravirina. Não administrar a pacientes com risco de sangramento
Zidovudina	INTR[1]	200 mg, 3 ×/dia, ou 300 mg, 2 ×/dia[3]		Anemia macrocítica, neutropenia, náuseas, cefaleia, insônia, astenia	Evitar o uso concomitante de estavudina e fármacos mielossupressores (p. ex., ganciclovir, ribavirina)

[1]Todos os INTR, inclusive o tenofovir, estão associados ao risco de acidose láctica, com esteatose hepática como evento colateral potencial.

[2]Todos os IP, com a possível exceção do fosamprenavir, estão associados ao risco de hiperlipidemia, má distribuição de gordura, hiperglicemia e resistência à insulina como efeitos colaterais potenciais.

[3]Ajustar a dose na presença de insuficiência renal.

[4]Devido a uma alteração da exposição sistêmica, o uso concomitante dos seguintes fármacos está geralmente contraindicado: antiarrítmicos (flecainida, propafenona), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), sedativos-hipnóticos (alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam, triazolam, trazodona, clorazepato), neurolépticos (pimozida), derivados dos alcaloides do esporão de centeio, inibidores da HMG-CoA redutase (atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, rosuvastatina), anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína), contraceptivos orais (etinilestradiol/acetato de noretisterona), cisaprida, rifampicina, rifapentina e erva-de-são-joão. Os fármacos que devem ser usados com cautela, devido à alteração dos níveis, incluem amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaína, nifedipino, nicardipino, felodipino, sildenafila, vardenafila, tadalafila, alfuzosina, varfarina, levodopa, tacrolimo, ciclosporina, rapamicina, voriconazol, itraconazol, cetoconazol, carbamazepina, desipramina, bupropiona, dofetilida, fluticasona, atovaquona, dapsona, dexametasona, metadona, omeprazol, lansoprazol, irinotecano e salmeterol. As doses de rifabutina e de claritromicina devem ser diminuídas quando administradas concomitantemente.

IINTF, inibidor da integrase de transferência de filamento; INNTR, inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; INTR, inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa; IP, inibidor da protease; SNC, sistema nervoso central; CrCl, depuração da creatinina.

glicuronidação e carboxilação hepáticas. Como o fármaco é metabolizado pela álcool desidrogenase, os níveis séricos de abacavir podem ser aumentados com a ingestão concomitante de álcool (i.e., etanol). Os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de um terço dos níveis plasmáticos. O abacavir está disponível em uma formulação de dose fixa com lamivudina, bem como com zidovudina mais lamivudina.

A resistência de alto nível ao abacavir parece exigir pelo menos duas ou três mutações concomitantes e, portanto, tende a desenvolver-se lentamente.

Foram relatadas reações de hipersensibilidade, algumas vezes fatais, em até 8% dos pacientes que recebem abacavir; essas reações podem ser mais graves em associação a uma dose única ao dia. Os sintomas, que geralmente aparecem nas primeiras seis semanas de terapia, consistem em febre, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Pode-se verificar a presença de sintomas respiratórios, como dispneia, faringite e tosse, e ocorre exantema em cerca de 50% dos pacientes. Pode haver anormalidades laboratoriais, como discreta elevação dos níveis séricos de aminotransferase ou de creatina-cinase, porém esses achados são inespecíficos. Embora a síndrome tenda a regredir rapidamente com a suspensão da medicação, a reexposição ao abacavir resulta no reaparecimento dos sintomas dentro de poucas horas e pode ser fatal. Recomenda-se a realização de um rastreamento para HLA-B*5701 antes de iniciar a terapia com abacavir, a fim de identificar pacientes com risco acentuadamente elevado de reação de hipersensibilidade associada ao fármaco. Embora o valor preditivo positivo desse teste seja de apenas cerca de 50%, o seu valor preditivo negativo aproxima-se de 100%.

Outros eventos adversos potenciais incluem exantema, febre, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, dispneia, fadiga e pancreatite (rara). Em alguns estudos, mas não em outros, o abacavir foi associado a um maior risco de infarto do miocárdio. Como o abacavir pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes que fazem uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados à procura de sinais de abstinência de opioides, e talvez haja necessidade de aumento da dose de metadona.

DIDANOSINA

A didanosina (ddI) é um análogo sintético da desoxiadenosina. A biodisponibilidade oral é de cerca de 40%. O ideal é tomar o fármaco com estômago vazio, porém são necessárias formulações tamponadas para evitar a sua inativação pelo ácido gástrico (Tabela 49-3). As concentrações do fármaco no líquido cerebrospinal são de aproximadamente 20% das concentrações

booksmedicos.org

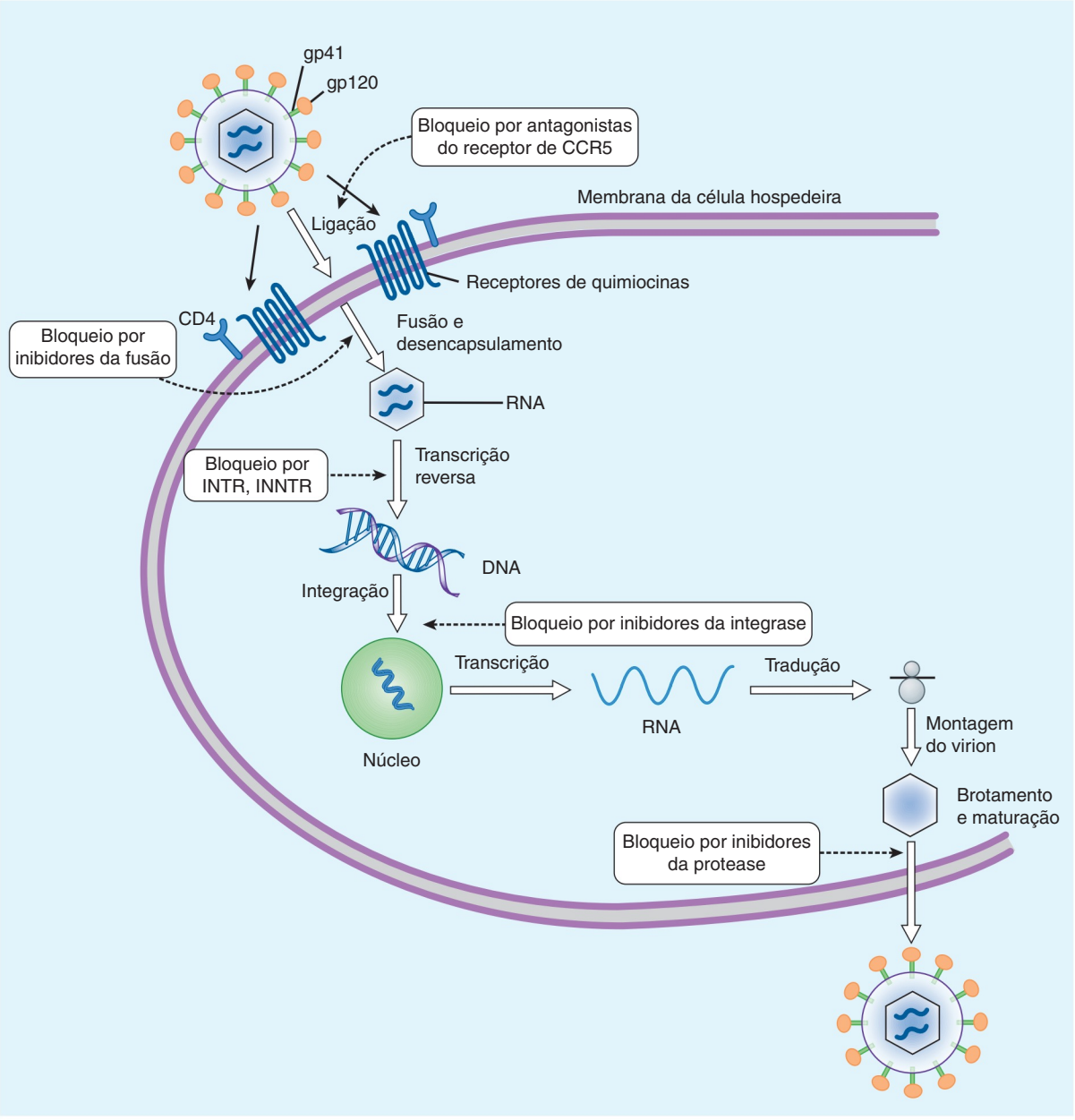


FIGURA 49-3 Ciclo de vida do HIV. A ligação das glicoproteínas virais aos receptores CD4 e de quimiocinas da célula do hospedeiro leva à fusão das membranas celulares do vírus e do hospedeiro por meio da gp41, com entrada do virion na célula. Após desencapsulamento, a transcrição reversa faz uma cópia do genoma de RNA do HIV de fita simples em DNA de fita dupla, que é integrado no genoma da célula hospedeira. A transcrição gênica pelas enzimas da célula hospedeira produz RNA mensageiro, que é traduzido em proteínas, as quais passam pelo processo de montagem em virions não infecciosos imaturos, que brotam a partir da membrana da célula hospedeira. O amadurecimento em virions totalmente infecciosos ocorre por clivagem proteolítica. INNTR, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; INTR, inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa.

séricas. A meia-vida sérica é de 1,5 hora, porém a meia-vida intracelular do composto ativado alcança 20 a 24 horas. O fármaco é eliminado por metabolismo celular e excreção renal.

A principal toxicidade clínica associada à terapia com didanosina consiste no desenvolvimento de pancreatite dependente da dose. Outros fatores de risco para pancreatite (p. ex., abuso de álcool, hipertrigliceridemia) constituem contraindicações relativas, e deve-se evitar a administração concomitante de fármacos que podem causá-la, inclusive zalcitabina, estavudina, ribavirina e hidroxiureia (hidroxicarbamida) (Tabela 49-3). O risco de neuropatia sensitiva distal periférica, outro efeito tóxico potencial, pode aumentar com o uso concomitante de estavudina, isoniazida, vincristina ou ribavirina. Outros efeitos colaterais relatados incluem diarreia (particularmente com a formulação tamponada), hepatite, ulceração do esôfago, miocardiopatia e toxicidade do sistema nervoso central (cefaleia, irritabilidade, insônia) e hipertrigliceridemia. Devido a um risco aumentado de acidose láctica e esteatose hepática quando associada com estavudina, essa

booksmedicos.org

TABELA 49-4 Interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo associações de dois fármacos antirretrovirais[1]

Fármaco	Fármacos que aumentam seus níveis séricos	Fármacos que diminuem seus níveis séricos
Atazanavir	Ritonavir	Didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina, estavudina, tenofovir, tipranavir
Darunavir	Indinavir	Lopinavir/ritonavir, saquinavir
Delavirdina		Amprenavir, didanosina, fosamprenavir
Didanosina	Tenofovir	Atazanavir, ritonavir
Dolutegravir		Efavirenz, etravirina
Efavirenz	Darunavir	Etravirina, nevirapina
Etravirina	Atazanavir, lopinavir/ritonavir	Darunavir, efavirenz, nevirapina, ritonavir, saquinavir, tenofovir, tipranavir
Fosamprenavir	Atazanavir, delavirdina, etravirina, ritonavir	Didanosina, efavirenz, lopinavir/ritonavir, nevirapina, tipranavir
Indinavir	Darunavir, delavirdina, nelfinavir, ritonavir	Didanosina, efavirenz, etravirina, nevirapina
Lopinavir/ritonavir	Darunavir, delavirdina	Didanosina, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, tipranavir
Maraviroque	Atazanavir, darunavir, lopinavir/ritonavir, nevirapina, saquinavir, ritonavir	Efavirenz, etravirina, tipranavir
Nelfinavir	Delavirdina, indinavir, ritonavir	
Nevirapina		Etravirina
Raltegravir	Atazanavir	Etravirina, tipranavir
Saquinavir	Atazanavir, delavirdina, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir	Efavirenz, nevirapina, tipranavir
Tenofovir	Atazanavir	
Tipranavir		Efavirenz

[1]Pode ser necessário um ajuste da dose em caso de coadministração.

combinação deve ser evitada, particularmente durante a gravidez. A hiperuricemia previamente assintomática pode precipitar crises de gota em indivíduos suscetíveis; o uso concomitante de alopurinol pode aumentar os níveis de didanosina. A observação de alterações da retina e a ocorrência de neurite óptica em pacientes em uso de didanosina, particularmente em adultos aos quais são administradas altas doses e em crianças, exigem exames periódicos da retina. A lipoatrofia parece mais comum em pacientes em uso de didanosina ou outros análogos da timidina.

O tampão nos comprimidos de didanosina interfere na absorção de indinavir, delavirdina, atazanavir, dapsona, itraconazol e fluoroquinolonas; por conseguinte, a administração deve ser separada por um intervalo de tempo. Os níveis séricos de didanosina aumentam quando o fármaco é coadministrado com tenofovir ou ganciclovir, ao passo que são diminuídos com o uso de atazanavir, delavirdina, ritonavir, tipranavir e metadona (Tabela 49-4). A didanosina não deve ser usada em associação com ribavirina.

ENTRICITABINA

A entricitabina (FTC) é um análogo fluorado da lamivudina, com meia-vida intracelular longa (> 24 horas), possibilitando a administração de uma dose única ao dia. A biodisponibilidade oral das cápsulas é de 93% e não é afetada pela presença de alimento, porém a penetração no líquido cerebrospinal é baixa. A eliminação ocorre por filtração glomerular e secreção tubular ativa. A meia-vida sérica do fármaco é de cerca de 10 horas.

A solução oral, que contém propilenoglicol, está contraindicada para crianças pequenas, mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal ou hepática e aqueles em uso de metronidazol ou dissulfiram. Além disso, em virtude de sua atividade contra o HBV, os pacientes coinfectados por HIV e HBV devem ser rigorosamente monitorados se o tratamento com entricitabina for interrompido ou suspenso, devido à probabilidade de exacerbação da hepatite.

A entricitabina está disponível em uma formulação em dose fixa com tenofovir, isoladamente ou em associação com efavirenz, rilpivirina ou elvitegravir mais **cobicistate** (um agente de reforço ou potencialização [*boosting*]). Com base nos resultados dos ensaios clínicos conduzidos, a associação de tenofovir e entricitabina é atualmente recomendada como profilaxia pré-exposição para reduzir a aquisição do HIV em homens homossexuais, em homens e mulheres heterossexuais ativos e em usuários de drogas injetáveis.

À semelhança da lamivudina, a mutação M184V/I está com mais frequência associada ao uso de entricitabina e pode surgir rapidamente em pacientes submetidos a esquemas que não são de todo supressores. Em virtude de seus mecanismos de ação e perfis de resistência semelhantes, não se recomenda a associação de lamivudina e entricitabina.

Os efeitos colaterais mais comuns observados em pacientes em uso de entricitabina consistem em cefaleia, diarreia, náuseas e exantema. Além disso, observa-se a ocorrência de hiperpigmentação das palmas das mãos ou plantas dos pés (cerca de 3%), sobretudo em afro-americanos (até 13%).

LAMIVUDINA

A lamivudina (3TC) é um análogo da citosina (Figura e49-2), com atividade *in vitro* contra o HIV-1, sinérgica com uma variedade de análogos de nucleosídeos antirretrovirais – inclusive zidovudina e estavudina – contra cepas de HIV-1 tanto sensíveis como resistentes à zidovudina. À semelhança da entricitabina, a lamivudina apresenta atividade contra o HBV; por conseguinte, a suspensão do fármaco em pacientes com coinfecção

booksmedicos.org

TABELA 49-5 Uso de agentes antirretrovirais durante a gravidez[1]

Fármacos recomendados	Fármacos alternativos
Inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR)	
Lamivudina, zidovudina	Abacavir, entricitabina, tenofovir
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR)	
Nevirapina	
Inibidores da protease (PI)	
Lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir	Darunavir, saquinavir

[1]No momento, os dados disponíveis são insuficientes para se recomendar o uso de inibidores da entrada ou inibidores da integrase durante a gravidez.

por HIV e HBV pode estar associada à exacerbação da hepatite. A terapia com lamivudina leva rapidamente à seleção da mutação M184V em esquemas que não são de todo supressores.

A biodisponibilidade oral ultrapassa 80% e não depende da presença de alimento. Nas crianças, a razão média entre líquido cerebrospinal e plasma da lamivudina foi de 0,2. A meia-vida sérica é de 2,5 horas, ao passo que a meia-vida intracelular do composto trifosforilado é de 11 a 14 horas. A maior parte do fármaco é eliminada de modo inalterado na urina. A lamivudina continua sendo um dos agentes antirretrovirais recomendados em mulheres grávidas (Tabela 49-5). A lamivudina está disponível em uma formulação de dose fixa com zidovudina e também com abacavir.

Os efeitos colaterais potenciais consistem em cefaleia, tontura, insônia, fadiga, boca seca e desconforto gastrintestinal, apesar de serem caracteristicamente leves e infrequentes. A biodisponibilidade da lamivudina aumenta quando o fármaco é administrado concomitantemente com sulfametoxazol-trimetoprima. A lamivudina e a zalcitabina podem inibir a fosforilação intracelular uma da outra; por conseguinte, deve-se evitar o seu uso concomitante, se possível.

ESTAVUDINA

A estavudina (d4T), um análogo da timidina, possui alta biodisponibilidade oral (86%), que não depende da presença de alimentos. A meia-vida sérica é de 1,1 hora, a meia-vida intracelular é de 3 a 3,5 horas, e as concentrações médias no líquido cerebrospinal correspondem a 55% dos níveis plasmáticos. A excreção ocorre por secreção tubular ativa e filtração glomerular.

A principal toxicidade consiste em neuropatia sensorial periférica relacionada com a dose. A incidência de neuropatia pode aumentar quando a estavudina é administrada com outros fármacos potencialmente neurotóxicos, como didanosina, vincristina, isoniazida ou ribavirina, ou em pacientes com imunossupressão avançada. Os sintomas regridem por completo com a interrupção da estavudina; nesses casos, pode-se reiniciar com cautela o fármaco em uma dose reduzida. Outros efeitos colaterais potenciais incluem pancreatite, artralgias e elevação dos níveis séricos de aminotransferases. A acidose láctica com esteatose hepática, bem como a lipodistrofia, parece ocorrer com mais frequência em pacientes em uso de estavudina do que naqueles recebendo outros INTR. Além disso, como a coadministração de estavudina e didanosina pode aumentar a incidência de acidose láctica e pancreatite, deve-se evitar o seu uso concomitante. Essa associação foi implicada em várias mortes de mulheres grávidas infectadas por HIV. Um efeito colateral raro consiste em fraqueza neuromuscular ascendente rapidamente progressiva. Como a zidovudina pode reduzir a fosforilação da estavudina, esses dois fármacos não devem ser administrados concomitantemente.

TENOFOVIR

O tenofovir é um análogo fosfonato de nucleosídeo acíclico (i.e., nucleotídeo) da adenosina. À semelhança dos análogos dos nucleosídeos, o tenofovir inibe competitivamente a transcriptase reversa do HIV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA. Entretanto, apenas duas fosforilações intracelulares, em vez de três, são necessárias para a inibição ativa da síntese de DNA. O tenofovir também foi aprovado para o tratamento de pacientes com infecção por HBV.

O fumarato de tenofovir disoproxila é um profármaco hidrossolúvel do tenofovir ativo. Em pacientes em jejum, a biodisponibilidade oral do fármaco é de cerca de 25%, aumentando para 39% após uma refeição com alto teor de gordura. As meias-vidas sérica (12 a 17 horas) e intracelular prolongadas possibilitam a sua administração em uma dose única ao dia. A eliminação ocorre por meio de filtração glomerular e secreção tubular ativa, e recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal.

O tenofovir está disponível em várias formulações de dose fixa com entricitabina, isoladamente ou em associação com efavirenz, rilpivirina e elvitegravir mais cobicistate. Com base nos resultados de vários ensaios clínicos, a associação de tenofovir e entricitabina é atualmente recomendada como profilaxia pré-exposição, a fim de reduzir a aquisição do HIV em homens homossexuais, em homens e mulheres heterossexuais ativos e em usuários de drogas injetáveis. As principais mutações associadas à resistência ao tenofovir são K65R/N e K70E.

As queixas gastrintestinais (p. ex., náuseas, diarreia, vômitos e flatulência) constituem os efeitos colaterais mais comuns, porém raramente exigem a interrupção da terapia. Como o tenofovir é formulado com lactose, essas queixas podem ser observadas com mais frequência em pacientes intolerantes à lactose. Outros efeitos colaterais potenciais incluem cefaleia, exantema, tontura e astenia. Foi observada uma perda cumulativa da função renal, possivelmente intensificada com o uso concomitante de esquemas de IP reforçados (potenciados [*boosting*]). Foi também relatada a ocorrência de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi. Por esse motivo, o tenofovir deve ser usado com cautela em pacientes com risco de disfunção renal. Os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados durante a terapia, e o tenofovir deve ser interrompido em caso de ocorrência recente de proteinúria, glicosúria e taxa de filtração glomerular calculada de < 30 mL/min. A tubulopatia renal proximal associada ao tenofovir provoca perda renal excessiva de fosfato e cálcio e defeitos na 1-hidroxilação da vitamina D. Foi demonstrada a ocorrência de osteomalacia em várias espécies animais, e o uso do tenofovir tem representado um fator de risco independente para fraturas ósseas em alguns estudos. Por conseguinte, deve-se considerar a monitoração da densidade mineral óssea com uso em longo prazo em pacientes com fatores de risco para osteoporose (ou conhecida), bem como em crianças; além disso, devem-se considerar agentes alternativos em mulheres na pós-menopausa. O tenofovir pode competir com outros fármacos ativamente secretados pelos rins, como cidofovir, aciclovir e ganciclovir. O uso concomitante de atazanavir ou lopinavir/ritonavir pode aumentar os níveis séricos de tenofovir (Tabela 49-4).

booksmedicos.org

ZIDOVUDINA

A zidovudina (azidotimidina; AZT) é um análogo da desoxitimidina, que é bem absorvida (63%) e se distribui na maioria dos tecidos e líquidos corporais, incluindo o líquido cerebrospinal, no qual os níveis do fármaco correspondem a 60 a 65% dos níveis séricos. Embora a meia-vida sérica seja, em média, de 1 hora, a meia-vida intracelular do composto fosforilado é de 3 a 4 horas, possibilitando a sua administração duas vezes ao dia. A zidovudina é eliminada principalmente por excreção renal após glicuronidação no fígado.

A zidovudina está disponível em uma formulação combinada de dose fixa com lamivudina, isoladamente ou em associação com abacavir.

A zidovudina foi o primeiro agente antirretroviral a ser aprovado e tem sido bem estudada. Foi constatado que a zidovudina diminui a taxa de progressão da doença clínica e prolonga a sobrevida em indivíduos infectados pelo HIV. A eficácia do fármaco também foi demonstrada no tratamento da demência e da trombocitopenia associada ao HIV. Os estudos que avaliaram o uso da zidovudina durante a gravidez, o trabalho de parto e o período pós-parto mostraram reduções significativas na taxa de transmissão vertical, e a zidovudina continua sendo um dos agentes de primeira linha para uso em mulheres grávidas (Tabela 49-5).

Em geral, observa-se uma resistência de alto nível à zidovudina em cepas com três ou mais das cinco mutações mais comuns: M41L, D67N, K70R, T215F e K219Q. Todavia, o aparecimento de certas mutações que conferem menor suscetibilidade a um fármaco (p. ex., L74V para a didanosina e M184V para a lamivudina) pode aumentar a sensibilidade à zidovudina em cepas previamente resistentes ao fármaco. A interrupção da zidovudina pode permitir a reversão de isolados de HIV-1 resistentes à zidovudina no fenótipo suscetível de tipo selvagem.

O efeito colateral mais comum da zidovudina consiste em mielossupressão, resultando em anemia macrocítica (1 a 4%) ou neutropenia (2 a 8%). Podem ocorrer intolerância gastrintestinal, cefaleias e insônia, que tendem a regredir durante a terapia. A lipoatrofia parece mais comum em pacientes em uso de zidovudina ou outros análogos da timidina. Os efeitos tóxicos menos comuns incluem trombocitopenia, hiperpigmentação das unhas e miopatia. A administração de altas doses pode causar ansiedade, confusão e tremor.

Pode ocorrer aumento dos níveis séricos de zidovudina com a administração concomitante de probenecida, fenitoína, metadona, fluconazol, atovaquona, ácido valproico e lamivudina, por meio de inibição do metabolismo de primeira passagem ou diminuição da depuração do fármaco. A zidovudina pode diminuir os níveis de fenitoína. A toxicidade hematológica talvez esteja aumentada durante a coadministração de outros fármacos mielossupressores, como ganciclovir, ribavirina e agentes citotóxicos. Os esquemas de associação contendo zidovudina e estavudina devem ser evitados, por causa de seu antagonismo *in vitro*.

INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (INNTR)

Os INNTR ligam-se diretamente à transcriptase reversa do HIV-1 (Figura 49-3), resultando em inibição alostérica da atividade da DNA-polimerase dependente de RNA e DNA. O sítio de ligação dos INNTR situa-se próximo ao dos INTR, porém é distinto deste último. Ao contrário dos INTR, os INNTR não competem com trifosfatos de nucleosídeos nem necessitam de fosforilação para a sua atividade.

Recomenda-se a realização de um teste genotípico basal antes de se iniciar o tratamento com INNTR, visto que as taxas de resistência primária variam em cerca de 2 a 8%. A resistência aos INNTR ocorre rapidamente com a monoterapia e pode resultar de uma única mutação. As mutações K103N e Y181C conferem resistência aos INNTR de primeira geração, mas não aos agentes mais recentes (i.e., etravirina, rilpivirina). Outras mutações (p. ex., L100I, Y188C, G190A) também podem conferir resistência cruzada entre a classe dos INNTR. Entretanto, não se observa nenhuma resistência cruzada entre os INNTR e os INTR; com efeito, alguns vírus resistentes a nucleosídeos exibem hipersensibilidade aos INNTR.

Os INNTR, como classe, tendem a estar associados a níveis variáveis de intolerância gastrintestinal e exantema cutâneo, o último dos quais pode ser, com baixa frequência, grave (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson). Outra limitação para o uso de agentes INNTR como componente da terapia antirretroviral é o seu metabolismo pelo sistema CYP450, levando a inúmeras interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Todos os agentes INNTR são substratos da CYP3A4 e podem atuar como indutores (nevirapina), inibidores (delavirdina) ou indutores e inibidores mistos (efavirenz, etravirina). Tendo em vista os inúmeros medicamentos não HIV que também são metabolizados por essa via (ver Capítulo 4), espera-se a ocorrência de interações medicamentosas, que devem ser investigadas; com frequência, é necessário efetuar um ajuste da dose, e algumas associações estão contraindicadas.

DELAVIRDINA

A delavirdina apresenta biodisponibilidade oral de cerca de 85%, reduzida por antiácidos e bloqueadores H_2. O fármaco liga-se (cerca de 98%) às proteínas plasmáticas e apresenta níveis correspondentemente baixos no líquido cerebrospinal. A meia-vida sérica é de cerca de 6 horas.

Ocorre exantema cutâneo em até 38% dos pacientes tratados com delarvidina; geralmente, aparece durante as primeiras 1 a 3 semanas de terapia e não impede uma reintrodução do fármaco. Existem relatos de exantema grave, embora raros, como eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Outros efeitos colaterais possíveis incluem cefaleia, fadiga, náuseas, diarreia e níveis séricos elevados de aminotransferases. Constatou-se que a delavirdina é teratogênica em ratos, causando defeitos do septo ventricular e outras malformações em doses que não diferem daquelas obtidas em seres humanos. Por conseguinte, deve-se evitar a gravidez durante o uso de delavirdina.

A delavirdina é metabolizada pelas enzimas CYP3A e CYP2D6 e também inibe a CYP3A4 e 2C9. Por conseguinte, é preciso considerar numerosas interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Não se recomenda o uso concomitante de delavirdina com fosamprenavir e rifabutina, devido à diminuição dos níveis de delavirdina. Outros medicamentos que tendem a alterar os níveis de delavirdina incluem didanosina, lopinavir, nelfinavir e ritonavir. A coadministração de delavirdina com indinavir ou saquinavir prolonga a meia-vida de eliminação desses inibidores da protease, possibilitando, assim, a sua administração duas vezes ao dia, e não três.

booksmedicos.org

EFAVIRENZ

O efavirenz pode ser administrado uma vez ao dia, em virtude de sua meia-vida longa (40 a 55 horas). Tem absorção moderada após administração oral (45%). Como a toxicidade do fármaco pode aumentar em virtude de sua biodisponibilidade elevada após uma refeição rica em gordura, o efavirenz deve ser tomado com estômago vazio. O efavirenz é metabolizado sobretudo por CYP3A4 e CYP2B6 a metabólitos hidroxilados inativos; o restante é eliminado nas fezes, na forma inalterada. O fármaco liga-se intensamente à albumina (cerca de 99%), e os níveis no líquido cerebrospinal variam de 0,3 a 1,2% daqueles alcançados no plasma.

Os principais efeitos adversos do efavirenz envolvem o sistema nervoso central. A tontura, a sonolência, a insônia, os pesadelos e a cefaleia tendem a diminuir com a continuação da terapia; a administração da dose ao deitar também pode ser útil. Foram observados sintomas psiquiátricos, como depressão, mania e psicose, podendo exigir a interrupção do fármaco. Foi também relatada a ocorrência de exantema cutâneo no início da terapia em até 28% dos pacientes; em geral, o exantema é de intensidade leve a moderada e regride, mesmo com a continuação da medicação. Em raros casos, o exantema tem sido intenso ou potencialmente fatal. Outras reações adversas potenciais incluem náuseas, vômitos, diarreia, cristalúria, elevação das enzimas hepáticas e aumento dos níveis séricos totais de colesterol em 10 a 20%. Foram observadas altas taxas de anormalidades fetais, como defeitos do tubo neural, em macacas prenhes expostas ao efavirenz, em doses aproximadamente equivalentes à dose administrada a seres humanos; foram relatados vários casos de anomalias congênitas em humanos. Por conseguinte, o efavirenz deve ser evitado em mulheres grávidas, em particular no primeiro trimestre de gestação.

O efavirenz, como indutor ou como inibidor da CYP3A4, induz o seu próprio metabolismo e interage com o metabolismo de muitos outros fármacos (Tabelas 49-3 e 49-4). Como o efavirenz pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes em uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados quando há sinais de abstinência de opioides e talvez necessitem de uma dose aumentada de metadona.

ETRAVIRINA

A etravirina foi desenvolvida para ser eficaz contra cepas de HIV que desenvolveram resistência aos INNTR de primeira geração devido a certas mutações, como K103N e Y181C, e seu uso é recomendado para pacientes já tratados, que apresentam resistência a outros INNTR. Embora a etravirina tenha maior barreira genética à resistência do que os outros INNTR, as mutações selecionadas pela etravirina estão geralmente associadas a uma resistência ao efavirenz, à nevirapina e à delavirdina.

A etravirina deve ser tomada com uma refeição para aumentar a exposição sistêmica. Liga-se altamente às proteínas e é metabolizada principalmente pelo fígado. A meia-vida terminal média é de aproximadamente 41 horas.

Os efeitos colaterais mais comuns da etravirina consistem em exantema, náuseas e diarreia. Em geral, o exantema é leve e regride depois de 1 a 2 semanas, sem interrupção da terapia. Em casos raros, o exantema tem sido intenso ou potencialmente fatal. As anormalidades laboratoriais incluem elevações dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, glicose e transaminase hepática. As elevações das transaminases são mais comuns em pacientes com coinfecção por HBV ou HCV.

A etravirina é um substrato indutor da CYP3A4 e um inibidor de CYP2C9 e CYP2C19; apresenta inúmeras interações medicamentosas terapeuticamente significativas (Tabelas 49-3 e 49-4). É difícil prever algumas das interações. Por exemplo, a etravirina pode diminuir as concentrações de itraconazol e de cetoconazol, mas aumentar as de voriconazol. A etravirina não deve ser administrada com outros INNTR, inibidores da protease não potenciados (*unboosted*), atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir ou tipranavir/ritonavir.

NEVIRAPINA

A biodisponibilidade oral da nevirapina é excelente (> 90%) e não depende da presença de alimento. O fármaco é altamente lipofílico e alcança níveis no líquido cerebrospinal que correspondem a 45% dos níveis plasmáticos. A meia-vida no soro é de 25 a 30 horas. A nevirapina é metabolizada pela isoforma da CYP3A a metabólitos hidroxilados e, a seguir, excretada, principalmente na urina.

Uma dose única de nevirapina (200 mg) mostra-se eficaz na prevenção da transmissão do HIV da mãe ao recém-nascido quando administrada a mulheres no início do trabalho de parto, seguida de uma dose oral de 2 mg/kg ao recém-nascido três dias após o parto. A nevirapina continua sendo um dos agentes recomendados em mulheres grávidas (Tabela 49-5). Não há nenhuma evidência de teratogenicidade humana. Entretanto, foi documentada a ocorrência de resistência depois dessa dose única.

Em até 20% dos pacientes, ocorre exantema, que geralmente consiste em uma erupção maculopapular que não acomete as palmas das mãos e plantas dos pés, em geral nas primeiras 4 a 6 semanas de terapia. O exantema, apesar de ser em geral leve e autolimitado, restringe a dose administrada em cerca de 7% dos pacientes. As mulheres parecem ter uma incidência aumentada de exantema. Quando se institui a terapia, recomenda-se um escalonamento gradual da dose durante 14 dias, a fim de diminuir a incidência de exantema. Há relatos raros de ocorrência de exantema cutâneo grave e potencialmente fatal, inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. A terapia com nevirapina deve ser imediatamente interrompida em pacientes com exantema grave e naqueles com sintomas constitucionais associados; como o exantema pode acompanhar a hepatotoxicidade, devem-se efetuar provas de função hepática. A hepatotoxicidade sintomática, que pode ocorrer em até 4% dos pacientes, pode ser grave e é mais frequente naqueles com contagens mais altas de células CD4 antes da terapia (i.e., acima de 250 células/mm^3 em mulheres e de 400 células/mm^3 em homens), em mulheres e em pacientes com coinfecção por HBV ou HCV. Foi relatada a ocorrência de hepatite fulminante e potencialmente fatal, em geral nas primeiras 18 semanas de terapia. Outros efeitos colaterais incluem febre, náuseas, cefaleia e sonolência.

A nevirapina é um indutor moderado do metabolismo da CYP3A, resultando em níveis diminuídos de amprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, efavirenz e metadona. Os fármacos que induzem o sistema da CYP3A, como a rifampicina, a rifabutina e a erva-de-são-joão, podem diminuir os níveis de nevirapina, ao passo que os inibidores da atividade da CYP3A, como fluconazol, cetoconazol e claritromicina, podem aumentá-los. Como a nevirapina pode reduzir os níveis de metadona, os pacientes em uso concomitante desses dois fármacos devem ser monitorados quanto a sinais de abstinência de opioides e talvez necessitem de uma dose aumentada de metadona.

booksmedicos.org

RILPIVIRINA

A rilpivirina é recomendada apenas para pacientes sem tratamento prévio com um nível de RNA do HIV de ≤ 100.000 cópias/mL, e apenas em associação com pelo menos outros dois agentes antirretrovirais. Está disponível em uma formulação de dose fixa com entricitabina e tenofovir.

A rilpivirina precisa ser administrada com uma refeição (de preferência rica em gordura ou com > 400 kcal). A sua biodisponibilidade oral pode ser significativamente reduzida na presença de agentes redutores de ácido. Deve ser usada com cautela com antiácidos e antagonistas dos receptores H_2. O uso da rilpivirina com inibidores da bomba de prótons (IBP) está contraindicado. O fármaco liga-se altamente às proteínas, e a sua meia-vida de eliminação terminal é de 50 horas.

A substituição E138K emergiu mais frequentemente durante o tratamento com rilpivirina, comumente em associação com a substituição M184I. Observa-se uma resistência cruzada com outros INNTR, e não se recomenda a associação da rilpivirina com outros INNTR.

A rilpivirina é metabolizada principalmente pela CYP3A4, e, portanto, os fármacos que induzem ou inibem a enzima podem afetar a depuração da rilpivirina. Entretanto, até o momento, não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente significativas com outros agentes antirretrovirais. O uso concomitante de carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, inibidores da bomba de prótons, rifabutina, rifampicina, rifapentina e erva-de-são-joão está contraindicado. O seu uso concomitante pode precipitar abstinência de metadona.

Os efeitos colaterais mais comuns associados à terapia com rilpivirina consistem em exantema, depressão, cefaleia, insônia e aumento dos níveis séricos de aminotransferases. Foi relatada a ocorrência de níveis séricos elevados de colesterol e síndrome de redistribuição de gordura. Doses mais altas foram associadas a um prolongamento de QT_c.

INIBIDORES DA PROTEASE (IP)

Durante os últimos estágios do ciclo de crescimento do HIV, os produtos gênicos *gag* e *gag-pol* são traduzidos em poliproteínas, as quais se transformam em partículas de brotamento imaturas. A protease do HIV é responsável pela clivagem dessas moléculas precursoras, produzindo as proteínas estruturais finais do cerne do virion maduro. Ao impedir a clivagem pós-tradução da poliproteína Gag-Pol, os inibidores da protease (IP) impedem o processamento das proteínas virais em conformações funcionais, resultando na produção de partículas virais imaturas e não infecciosas (Figura 49-3). Ao contrário dos INTR, os IP não necessitam de ativação intracelular.

É bastante comum a ocorrência de alterações genotípicas específicas com esses fármacos, que conferem resistência fenotípica, contraindicando, assim, a monoterapia. Algumas das mutações mais comuns que conferem uma ampla resistência aos IP consistem em substituições nos códons 10, 46, 54, 82, 84 e 90; o número de mutações pode prever o nível de resistência fenotípica. A substituição I50L que emerge durante a terapia com atazanavir tem sido associada a um *aumento* de sensibilidade a outros IP. O darunavir e o tipranavir parecem exibir melhor atividade virológica em pacientes portadores do HIV-1 resistente a outros IP.

Como classe, os IP estão associados a náuseas leves a moderadas, diarreia e dislipidemia. Foi observada uma síndrome de redistribuição e acúmulo de gordura corporal, que resulta em obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (giba de búfalo), consumpção periférica e facial, aumento das mamas e aspecto cushingoide, talvez menos comumente com o atazanavir (ver adiante). Foram também observados aumentos concomitantes dos níveis de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade, junto com hiperglicemia e resistência à insulina. O abacavir, o lopinavir/ritonavir e o fosamprenavir/ritonavir têm sido associados a um risco aumentado de doença cardiovascular em alguns estudos, mas não em todos eles. Todos os IP podem estar associados a anormalidades da condução cardíaca, incluindo prolongamento do intervalo PR ou QT, ou ambos. Deve-se considerar um eletrocardiograma basal, e deve-se evitar o uso de outros agentes que causam prolongamento do intervalo PR ou QT. Foi relatada a ocorrência de hepatite induzida por fármacos e hepatotoxicidade grave rara em graus variáveis com todos os IP; a frequência de eventos hepáticos é maior com o tipranavir/ritonavir do que com outros IP. A associação dos IP à ocorrência de perda óssea e osteoporose após uso prolongado está em fase de investigação. Os IP têm sido associados a aumento do sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia A ou B; foi relatado um risco aumentado de hemorragia intracraniana em pacientes em uso de tipranavir com ritonavir.

Todos os IP antirretrovirais são metabolizados pela CYP3A4, tendo o ritonavir o efeito inibitório mais pronunciado, e o saquinavir, o menos pronunciado. Alguns IP, como o amprenavir e o ritonavir, também são indutores de isoformas específicas de CYP. Em consequência, existe um enorme potencial de interações medicamentosas com outros agentes antirretrovirais e outras medicações comumente usadas (Tabelas 49-3 e 49-4). Fontes especializadas sobre interações medicamentosas devem ser consultadas, visto que há frequente necessidade de se proceder a um ajuste da dose, e algumas associações estão contraindicadas. É interessante assinalar que as propriedades inibitórias potentes do ritonavir para a CYP3A4 são usadas com vantagem clínica com vistas à produção de um "reforço" dos níveis de outros IP, quando administrados em associação, atuando, assim, como intensificador farmacocinético, mais do que como agente antirretroviral. O reforço do ritonavir aumenta a exposição ao fármaco, prolongando, assim, sua meia-vida, e possibilitando uma redução na frequência de sua administração; além disso, há aumento da barreira genética à resistência.

ATAZANAVIR

O atazanavir (Figura e49-2) é um IP azapeptídico com perfil farmacocinético que possibilita a sua administração uma vez ao dia. O atazanavir necessita de um meio ácido para sua absorção e exibe solubilidade aquosa dependente do pH; por conseguinte, deve ser tomado com as refeições, e recomenda-se um intervalo de pelo menos 12 horas entre a sua administração e a ingestão de agentes redutores de ácido. O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons está contraindicado. O atazanavir é capaz de penetrar nos líquidos cerebrospinal e seminal. A meia-vida plasmática é de 6 a 7 horas, aumentando para cerca de 11 horas quando o fármaco é coadministrado com ritonavir. A principal via de eliminação é biliar. O atazanavir não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática grave. O atazanavir é um dos agentes antirretrovirais recomendados para mulheres grávidas (Tabela 49-5).

booksmedicos.org

A resistência ao atazanavir tem sido associada a várias mutações conhecidas de IP, bem como à nova substituição I50L. Enquanto algumas mutações de resistência ao atazanavir estão associadas *in vitro* a uma diminuição da sensibilidade a outros IP, a mutação I50L foi associada a um *aumento* da sensibilidade a outros IP.

Os efeitos colaterais mais comuns em pacientes em uso de atazanavir consistem em diarreia e náuseas; além disso, podem ocorrer vômitos, dor abdominal, cefaleia, neuropatia periférica e exantema. À semelhança do indinavir, pode-se observar a ocorrência de hiperbilirrubinemia indireta com icterícia franca em cerca de 10% dos pacientes, em razão da inibição da enzima de glicuronidação UGT1A1. Foi também observada uma elevação das enzimas hepáticas, em geral em pacientes com coinfecção subjacente pelo HBV ou HCV. Foi escrita a ocorrência de nefrolitíase em associação ao uso de atazanavir, e a administração prolongada de atazanavir de reforço está associada a uma perda cumulativa da função renal. Ao contrário de outros IP, o atazanavir não parece estar associado a dislipidemia, redistribuição de gordura ou síndrome metabólica.

Por ser um inibidor da CYP3A4 e CYP2C9, o potencial de interações medicamentosas com o atazanavir é grande (Tabelas 49-3 e 49-4). A AUC do atazanavir está reduzida em até 76% quando o fármaco é associado a um inibidor da bomba de prótons; por conseguinte, é preciso evitar essa associação. Além disso, a coadministração do atazanavir com outros fármacos que inibem a UGT1A1, como o irinotecano, pode aumentar seus níveis. O tenofovir e o efavirenz não devem ser coadministrados com atazanavir, a não ser que se acrescente o ritonavir para reforço dos níveis.

DARUNAVIR

O darunavir foi aprovado como um IP, que deve ser coadministrado com ritonavir. O darunavir deve ser tomado com as refeições para melhorar a sua biodisponibilidade. Liga-se altamente às proteínas e é metabolizado principalmente pelo fígado.

Os efeitos colaterais sintomáticos do darunavir consistem em diarreia, náuseas, cefaleia e exantema. As anormalidades laboratoriais incluem dislipidemia (embora talvez menos frequente do que com outros esquemas de reforço de IP) e elevações dos níveis de amilase e transaminase hepática. Em alguns pacientes em uso de darunavir, foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade, inclusive hepatite grave; o risco de hepatotoxicidade pode ser maior em indivíduos com HBV, HCV ou outra doença hepática crônica. O darunavir contém uma sulfonamida e pode causar uma reação de hipersensibilidade, particularmente em pacientes com alergia às sulfonamidas.

O darunavir é metabolizado pelo sistema enzimático CYP3A e também o inibe, resultando em inúmeras interações medicamentosas possíveis (Tabelas 49-3 e 49-4). Além disso, o ritonavir coadministrado é um potente inibidor da CYP3A e CYP2D6 e indutor de outros sistemas enzimáticos hepáticos.

FOSAMPRENAVIR

O fosamprenavir é um profármaco do amprenavir hidrolisado com rapidez por enzimas no epitélio intestinal. Em virtude do número de comprimidos diários significativamente menor, o fosamprenavir substituiu as cápsulas de amprenavir para adultos. O fosamprenavir é administrado com mais frequência em associação com ritonavir em pequena dose.

Após hidrólise do fosamprenavir, o amprenavir é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, e o profármaco pode ser ingerido com ou sem alimento. Todavia, as refeições ricas em gorduras diminuem sua absorção e, portanto, devem ser evitadas. A meia-vida plasmática do fármaco é relativamente longa (7 a 11 horas). O amprenavir é metabolizado no fígado e deve ser usado com cautela na presença de insuficiência hepática.

Os efeitos colaterais mais comuns do fosamprenavir consistem em cefaleia, náuseas, diarreia, parestesias periorais e depressão. O fosamprenavir contém uma metade sulfa e pode causar exantema em até 3% dos pacientes, algumas vezes grave o suficiente para justificar a interrupção do fármaco.

O amprenavir é tanto indutor como inibidor da CYP3A4, e a sua administração está contraindicada com vários fármacos (Tabelas 49-3 e 49-4). A solução oral, que contém propilenoglicol, está contraindicada para crianças pequenas, mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal ou hepática e aqueles em uso de metronidazol ou dissulfiram. Além disso, as soluções orais de amprenavir e ritonavir não devem ser coadministradas, visto que o propilenoglicol existente em uma delas e o etanol na outra podem competir pela mesma via metabólica, levando ao acúmulo de um deles. Como a solução oral também contém vitamina E em concentrações de várias vezes a dose diária recomendada, deve-se evitar qualquer suplementação dessa vitamina. O amprenavir, uma sulfonamida, está contraindicado para pacientes com história de alergia às sulfonamidas. O lopinavir e o ritonavir não devem ser coadministrados com o amprenavir, devido à diminuição de amprenavir e exposição alterada de lopinavir. Recomenda-se um aumento da dose de amprenavir quando ele for coadministrado com efavirenz (com ou sem adição de ritonavir para reforçar os níveis).

INDINAVIR

O indinavir exige um ambiente ácido para solubilidade máxima e, portanto, deve ser consumido com o estômago vazio ou com uma pequena refeição pobre em gordura e proteína para absorção máxima do fármaco (60 a 65%). A meia-vida sérica é de 1,5 a 2 horas; a ligação às proteínas é de aproximadamente 60%, e o fármaco exibe um alto nível de penetração no líquido cerebrospinal (até 76% dos níveis séricos). A excreção é principalmente fecal. Um aumento da AUC de 60% e da meia-vida para 2,8 horas na presença de insuficiência hepática exige redução da dose.

Os efeitos colaterais mais comuns do indinavir consistem em hiperbilirrubinemia indireta e nefrolitíase, devido à cristalização do fármaco na urina. Pode ocorrer nefrolitíase em poucos dias após o início da terapia, com incidência estimada de 10%. É importante o consumo diário de pelo menos 1.500 mL de água para que se mantenha uma hidratação adequada. Foi também relatada a ocorrência de trombocitopenia, elevações dos níveis séricos de aminotransferases, náuseas, diarreia, insônia, garganta seca, ressecamento da pele e hiperbilirrubinemia indireta. A resistência à insulina pode ser mais comum com o indinavir do que com os outros IP, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes. Foram também relatados casos raros de anemia hemolítica aguda.

Como o indinavir é um inibidor da CYP3A4, podem ocorrer inúmeras interações medicamentosas complexas (Tabelas 49-3 e 49-4). A associação ao ritonavir (reforço) possibilita a administração de duas doses ao dia em lugar de três e elimina a restrição de alimento associada ao uso do indinavir. Entretanto, existe o

booksmedicos.org

potencial de aumento da nefrolitíase com essa associação, em comparação com o indinavir isoladamente; por esse motivo, aconselha-se um alto consumo de líquido (1,5 a 2 L/dia).

LOPINAVIR

O lopinavir é atualmente formulado apenas em associação com o ritonavir, que inibe o metabolismo do lopinavir mediado por CYP3A, resultando, assim, em exposição aumentada do fármaco. Além de uma melhor adesão do paciente ao tratamento, devido à redução do número de comprimidos necessários, a associação de lopinavir e ritonavir é, em geral, bem tolerada.

O lopinavir liga-se altamente às proteínas (98 a 99%), e a sua meia-vida é de 5 a 6 horas. É extensamente metabolizado pela CYP3A, que é inibida pelo ritonavir. Os níveis séricos de lopinavir podem estar elevados em pacientes com comprometimento hepático. O lopinavir/ritonavir é um dos agentes antirretrovirais recomendados para uso em mulheres grávidas (Tabela 49-5).

Os efeitos colaterais mais comuns do lopinavir consistem em diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e astenia. O lopinavir reforçado com ritonavir pode ser mais comumente associado a eventos adversos gastrintestinais do que outros IP. É comum a ocorrência de elevações nos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. O uso prolongado de lopinavir reforçado está associado a uma perda cumulativa da função renal, e o uso do fármaco tem sido um fator de risco independente para fraturas ósseas em alguns estudos (mas não em todas).

As interações medicamentosas potenciais são extensas (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se um aumento da dose de lopinavir/ritonavir, quando a associação é coadministrada com efavirenz ou nevirapina, que induzem o metabolismo do lopinavir. Deve-se evitar o uso concomitante de fosamprenavir, devido à exposição alterada ao lopinavir com níveis diminuídos de amprenavir. Além disso, o uso concomitante de lopinavir/ritonavir e rifampicina está contraindicado, devido ao risco aumentado de hepatotoxicidade. Como a solução oral de lopinavir/ritonavir contém álcool, a administração concomitante de dissulfiram e metronidazol está contraindicada.

NELFINAVIR

O nelfinavir sofre alta absorção quando ingerido com alimento (70 a 80%); é metabolizado pela CYP3A e excretado principalmente nas fezes. Nos seres humanos, a meia-vida plasmática é de 3,5 a 5 horas, e a ligação do fármaco às proteínas é de mais de 98%.

Os efeitos colaterais mais comuns associados ao nelfinavir consistem em diarreia e flatulência. Com frequência, a diarreia responde a medicamentos antidiarreicos, mas pode limitar a dose do fármaco. O nelfinavir é um inibidor do sistema CYP3A, e podem ocorrer numerosas interações medicamentosas (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se o aumento da dose de nelfinavir quando ele é coadministrado com rifabutina (com diminuição da dose de rifabutina), enquanto uma redução da dose de saquinavir é sugerida com o uso concomitante de nelfinavir. Deve-se evitar a coadministração com efarivenzo, devido à redução dos níveis de nelfinavir.

RITONAVIR

O ritonavir (Figura e49-2) apresenta alta biodisponibilidade (cerca de 75%), que aumenta com a ingestão de alimentos. A ligação às proteínas alcança 98%, e o fármaco tem meia-vida sérica de 3 a 5 horas. Ocorre metabolização a um metabólito ativo por meio das isoformas de CYP3A e CYP2D6, e a excreção acontece sobretudo pelas fezes. É preciso ter cautela quando se administra o fármaco a indivíduos com comprometimento da função hepática. O ritonavir é um dos agentes antirretrovirais recomendados para uso em mulheres grávidas (Tabela 49-5).

Os efeitos adversos potenciais do ritonavir, em particular quando administrado em dose integral, consistem em distúrbios gastrintestinais, parestesias (periorais ou periféricas), elevação dos níveis séricos de aminotransferase, alteração do paladar, cefaleia e elevações dos níveis séricos de creatina-cinase. Em geral, ocorrem náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal durante as primeiras semanas de terapia; entretanto, esses efeitos colaterais podem diminuir com o passar do tempo, ou se o fármaco for ingerido nas refeições. Recomenda-se o escalonamento da dose durante 1 a 2 semanas com vistas à diminuição dos efeitos colaterais que limitam a dose.

O ritonavir é um potente inibidor da CYP3A4, resultando em numerosas interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Entretanto, essa característica tem sido utilizada com vantagem quando o ritonavir é administrado em baixas doses (100 a 200 mg, duas vezes ao dia) em associação a qualquer um dos outros agentes IP, visto que os níveis sanguíneos elevados destes últimos possibilitam uma dose mais baixa ou menos frequente (ou ambas) com maior tolerabilidade e potencial de maior eficácia contra vírus resistentes. Os níveis terapêuticos de digoxina e de teofilina devem ser monitorados quando esses fármacos são coadministrados com ritonavir, devido a um provável aumento de suas concentrações. O uso concomitante de saquinavir e ritonavir está contraindicado, devido a um risco aumentado de prolongamento do QT (com *torsades de pointes*) e prolongamento do intervalo PR.

SAQUINAVIR

Em sua formulação original como cápsula de gel duro, o saquinavir oral era pouco biodisponível (apenas cerca de 4% após a ingestão de alimento). Entretanto, a reformulação do medicamento para dose única diária em associação com ritonavir em baixa dose melhorou a eficácia antiviral e também diminuiu os efeitos adversos gastrintestinais. Não se dispõe mais de uma formulação anterior de saquinavir em cápsulas de gel mole.

O saquinavir deve ser tomado dentro de 2 horas após uma refeição gordurosa para melhor absorção do fármaco. A ligação do saquinavir às proteínas alcança 97%, e a meia-vida sérica do fármaco é de aproximadamente 2 horas. O saquinavir apresenta um grande volume de distribuição, porém a sua penetração no líquido cerebrospinal é insignificante. A excreção ocorre principalmente nas fezes. Os efeitos colaterais relatados consistem em desconforto gastrintestinal (náuseas, diarreia, desconforto abdominal e dispepsia) e rinite. Quando administrado em associação com ritonavir em baixa dose, parece haver menos dislipidemia ou toxicidade gastrintestinal do que com alguns dos outros esquemas reforçados com IP. Entretanto, o uso concomitante de saquinavir e ritonavir pode conferir um risco aumentado de prolongamento do QT (com *torsades de pointes*) e do intervalo PR.

O saquinavir sofre extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP3A4 e atua como inibidor e como substrato da CYP3A4. Por conseguinte, existem inúmeras interações medicamentosas potenciais (Tabelas 49-3 e 49-4). Recomenda-se uma diminuição da dose de saquinavir quando coadministrado com nelfinavir. Os níveis elevados de saquinavir quando coadministrado com omeprazol exigem uma rigorosa monitoração

booksmedicos.org

quanto à ocorrência de toxicidade. Os níveis de digoxina podem aumentar se ela for coadministrada com saquinavir e, portanto, devem ser monitorados. As provas de função hepatica devem ser monitoradas se o saquinavir for coadministrado com delavirdina ou rifampicina.

TIPRANAVIR

O tipranavir é um IP mais recente indicado para uso em pacientes previamente tratados que abrigam cepas resistentes a outros IP. É usado em associação com ritonavir para obter níveis séricos efetivos.

A biodisponibilidade é pequena, porém aumenta quando se ingere o fármaco com uma refeição rica em gordura. O tipranavir é metabolizado pelo sistema microssomal hepático e está contraindicado para pacientes com insuficiência hepática. O tipranavir contém uma metade sulfonamida e não deve ser administrado a pacientes com alergia conhecida às sulfonamidas.

Os efeitos colaterais mais comuns do tipranavir consistem em diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. A ocorrência de exantema urticariforme ou maculopapular é mais comum em mulheres e pode ser acompanhada de sintomas sistêmicos ou descamação. Foi observada a ocorrência de hepatotoxicidade, inclusive descompensação hepática potencialmente fatal, que pode ser mais comum do que com outros IP, particularmente em pacientes com infecção crônica por HBV ou HCV. O tipranavir deve ser interrompido em pacientes que apresentam níveis séricos elevados de transaminase, que alcançam mais de 10 vezes o limite superior da normalidade ou mais de cinco vezes o normal em associação a níveis séricos aumentados de bilirrubina. Devido ao risco aumentado de hemorragia intracraniana em pacientes em uso de tipranavir/ritonavir, o fármaco deve ser evitado em pacientes com traumatismo cranioencefálico ou diátese hemorrágica. Outros efeitos colaterais potenciais incluem depressão, elevação dos níveis de amilase e contagem diminuída de leucócitos.

O tipranavir inibe e induz o sistema CYP3A4. Quando usado em associação com ritonavir, seu efeito final consiste em inibição. O tipranavir também induz o transportador de P-glicoproteína e, portanto, pode alterar o processamento de muitos outros fármacos (Tabela 49-4). Deve-se evitar a administração concomitante de tipranavir com fosamprenavir ou saquinavir, devido aos níveis sanguíneos diminuídos desses fármacos. A associação tipranavir/ritonavir também pode diminuir os níveis séricos de ácido valproico e omeprazol. Pode ocorrer elevação dos níveis de lovastatina, sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, aumentando o risco de rabdomiólise e miopatia.

INIBIDORES DE ENTRADA

O processo de entrada do HIV-1 nas células hospedeiras é complexo, e cada etapa apresenta um alvo potencial de inibição. A fixação do vírus à célula hospedeira requer a ligação do complexo glicoproteico do envelope viral gp160 (que consiste em gp120 e gp41) a seu receptor celular CD4. Essa ligação induz alterações na conformação da gp120, que permitem o acesso aos receptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4. A ligação ao receptor de quimiocinas induz alterações adicionais na conformação da gp120, possibilitando a exposição à gp41 e resultando na fusão do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro, com entrada subsequente do cerne viral no citoplasma celular.

ENFUVIRTIDA

A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos, inibidor da fusão, que bloqueia a entrada do HIV na célula (Figura 49-3). A enfuvirtida liga-se à subunidade gp41 da glicoproteína do envelope viral, impedindo as alterações de conformação necessárias à fusão das membranas viral e celular. É administrada em associação com outros agentes antirretrovirais em pacientes que já receberam tratamento, com evidências de replicação viral, apesar da terapia antirretroviral contínua.

A enfuvirtida, que deve ser administrada por injeção subcutânea, é o único agente antirretroviral de administração parenteral. O metabolismo parece envolver hidrólise proteolítica sem a participação do sistema CYP450. A meia-vida de eliminação é de 3,8 horas.

Pode ocorrer resistência à enfuvirtida em consequência de mutações na gp41; tanto a frequência como a importância desse fenômeno estão sendo investigadas. Todavia, a enfuvirtida carece de resistência cruzada com as outras classes de fármacos antirretrovirais atualmente aprovados.

Os efeitos colaterais mais comuns associados à terapia com enfuvirtida consistem em reações no local de injeção, inclusive nódulos eritematosos dolorosos. Apesar de sua frequência, essas reações são em geral leves a moderadas e raramente levam à interrupção do fármaco. Outros efeitos colaterais podem incluir insônia, cefaleia, tontura e náuseas. Raras vezes ocorrem reações de hipersensibilidade de gravidade variável, com possível recidiva devido a uma nova exposição ao fármaco. A eosinofilia constitui a principal anormalidade laboratorial observada com a administração de enfuvirtida. Não foi identificada nenhuma interação medicamentosa em virtude da qual houvesse necessidade de alteração da dose de fármacos antirretrovirais ou outros fármacos administrados concomitantemente.

MARAVIROQUE

O maraviroque (Figura e49-2) está aprovado para uso em associação com outros antirretrovirais em pacientes adultos já tratados e infectados apenas pelo HIV-1 trópico para CCR5 detectável, que se mostram resistentes a outros agentes antirretrovirais. O maraviroque liga-se de modo específico e seletivamente à proteína do hospedeiro CCR5, um dos dois receptores de quimiocinas necessários para a entrada do HIV nas células CD4+. Como o maraviroque é ativo contra o HIV que usa exclusivamente o correceptor CCR5, e não contra cepas de HIV com tropismo para CXCR4, duplo ou misto, deve-se determinar o tropismo para correceptor por meio de um teste específico antes de iniciar o tratamento com maraviroque, usando o ensaio de tropismo de alta sensibilidade. Proporções substanciais de pacientes, particularmente aqueles com infecção avançada pelo HIV, tendem a apresentar um vírus que não é exclusivamente trópico para CCR5.

A absorção do maraviroque é rápida, porém variável, sendo o tempo necessário para a sua absorção máxima geralmente de 1 a 4 horas após a ingestão do fármaco. A maior parte do fármaco (≥ 75%) é excretada nas fezes, ao passo que cerca de 20% são excretados na urina. A dose recomendada de maraviroque varia de acordo com a função renal e o uso concomitante de indutores ou inibidores da CYP3A. O maraviroque está contraindicado para pacientes com comprometimento renal grave ou terminal, que estão fazendo uso concomitante de inibidores ou indutores da CYP3A, e recomenda-se ter cautela quando o fármaco é administrado a pacientes com comprometimento

booksmedicos.org

hepático preexistente, bem como a pacientes coinfectados pelo HBV ou HCV. O maraviroque exibe uma excelente penetração no líquido cervicovaginal, com níveis quase quatro vezes maiores do que as concentrações correspondentes no plasma.

A resistência ao maraviroque está associada a uma ou mais mutações na alça V3 da gp120. Não parece haver resistência cruzada com fármacos de qualquer outra classe, incluindo o inibidor de fusão, a enfuvirtida. Entretanto, a emergência de vírus CXCR4 (previamente não detectado ou recém desenvolvido) parece constituir uma causa mais comum de fracasso virológico do que o desenvolvimento de mutações de resistência.

O maraviroque é um substrato da CYP3A4 e, portanto, exige um ajuste da dose na presença de fármacos que interagem com essas enzimas (Tabelas 49-3 e 49-4). Trata-se também de um substrato para a P-glicoproteína, o que limita as concentrações intracelulares do fármaco. A dose de maraviroque precisa ser diminuída se o fármaco for coadministrado com inibidores potentes da CYP3A (p. ex., delavirdina, cetoconazol, itraconazol, claritromicina ou qualquer inibidor da protease diferente do tipranavir), ao mesmo tempo em que precisa ser aumentada quando coadministrado com indutores da CYP3A (p. ex., efavirenz, etravirina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína ou erva-de-são-joão).

Os efeitos colaterais potenciais do maraviroque consistem em tosse, infecções das vias respiratórias altas, dor muscular e articular, diarreia, distúrbio do sono e elevações dos níveis séricos de aminotransferases. Foi relatada a ocorrência de hepatotoxicidade, que pode ser precedida de reação alérgica sistêmica (i.e., exantema pruriginoso, eosinofilia ou nível elevado de IgE); deve-se considerar a interrupção imediata do maraviroque se esse conjunto de sinais aparecer. Além disso, é preciso ter cautela em pacientes com disfunção hepática preexistente ou que apresentam coinfecção pelo HBV ou HCV. Foi observada a ocorrência de isquemia e infarto do miocárdio em pacientes em uso de maraviroque; por esse motivo, aconselha-se ter cautela em pacientes com risco cardiovascular aumentado.

Tem havido alguma preocupação de que o bloqueio do receptor CCR5 de quimiocinas – uma proteína humana – possa resultar em diminuição da vigilância imune, com aumento subsequente do risco de neoplasia maligna (p. ex., linfoma) ou infecção. Todavia, até o momento, não houve nenhuma evidência de qualquer risco aumentado de neoplasia maligna ou infecção em pacientes tratados com maraviroque.

INIBIDORES DA INTEGRASE DE TRANSFERÊNCIA DE FILAMENTO (IINTF)

Essa classe de agentes liga-se à integrase, uma enzima viral essencial para a replicação do HIV-1 e do HIV-2. Por meio dessa ligação, esses fármacos inibem a transferência de filamento, a terceira e última etapa de integração do provírus, interferindo, assim, na integração do DNA do HIV de transcrição reversa nos cromossomos da célula hospedeira (Figura 49-3). Como classe, esses agentes tendem a ser bem tolerados, e os efeitos colaterais mais comumente relatados consistem em cefaleia e efeitos gastrintestinais. Outros efeitos no sistema nervoso (incluindo neuropsiquiátricos) são frequentemente relatados, porém são mais leves e menos frequentes do que aqueles observados com o efavirenz. Dados limitados sugerem que os efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos são favoráveis, em comparação com o efavirenz e os IP, com achados mais variáveis para o elvitegravir do que para o raltegravir e dolutegravir, devido à coadministração com o agente de reforço cobicistate. Eventos raros e graves incluem reações de hipersensibilidade sistêmicas e rabdomiólise.

DOLUTEGRAVIR

O dolutegravir pode ser tomado com ou sem alimentos. A sua biodisponibilidade oral absoluta não foi estabelecida. O dolutegravir deve ser tomado 2 horas antes ou 6 horas após o uso de antiácidos contendo cátions ou laxativos, sucralfato, suplementos de ferro orais, suplementos de cálcio orais ou medicamentos tamponados. A meia-vida terminal é de aproximadamente 14 horas.

O dolutegravir é metabolizado principalmente por meio do UGT1A1, com alguma contribuição da CYP3A. Por conseguinte, podem ocorrer interações medicamentosas (Tabela 49-4). Deve-se evitar a sua coadministração com os indutores metabólicos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e erva-de-são-joão. O dolutegravir inibe o transportador renal de cátions orgânicos OCT2, aumentando, assim, as concentrações plasmáticas de fármacos eliminados pelo OCT2, como a dofetilida e a metformina. Por esse motivo, a coadministração com dofetilida está contraindicada, e recomenda-se uma monitoração rigorosa, com possibilidade de ajuste da dose, para coadministração com metformina.

As evidências atuais sugerem que o dolutegravir mantém a sua atividade contra alguns vírus resistentes ao raltegravir e ao elvitegravir.

As reações adversas mais comuns associadas ao uso do dolutegravir consistem em insônia e cefaleia. Foram relatadas reações de hipersensibilidade, caracterizadas por exantema, achados constitucionais e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática, que podem ser potencialmente fatais. O fármaco deve ser interrompido imediatamente se essas reações ocorrerem e não deve ser reiniciado. Outros efeitos colaterais relatados incluem elevações dos níveis séricos de aminotransferases e síndrome de redistribuição da gordura.

ELVITEGRAVIR

O elvitegravir exige reforço com um fármaco adicional, como cobicistate (um intensificador farmacocinético que inibe a CYP3A4, bem como certas proteínas de transporte intestinais) ou ritonavir. Por conseguinte, o elvitegravir está disponível apenas como componente de uma associação de dose fixa, com cobicistate, entricitabina ou tenofovir. A formulação de combinação deve ser tomada com alimentos.

O cobicistate pode inibir a secreção tubular renal de creatinina, causando elevações do nível sérico de creatinina que podem não ser clinicamente significativas; na formulação de dose fixa, pode ser difícil diferenciar o efeito do cobicistate da nefrotoxicidade induzida pelo tenofovir. A recomendação é a de que a associação de dose fixa elvitegravir/cobicistate/tenofovir/entricitabina não deva ser iniciada em pacientes com depuração da creatinina calculada de < 70 mL/min, devendo ser interrompida naqueles com depuração da creatinina de < 50 mL/min; deve-se considerar a sua interrupção se o nível sérico de creatinina aumentar em 0,4 mg/dL ou mais.

RALTEGRAVIR

A biodisponibilidade absoluta do raltegravir, um análogo da pirimidinona, não foi estabelecida, mas não parece depender da

booksmedicos.org

presença de alimento. O fármaco não interage com o sistema do citocromo P450, porém é metabolizado por glicuronidação, em particular pela UGT1A1. Os indutores ou inibidores da UGT1A1 podem afetar os níveis séricos de raltegravir. Por exemplo, como o uso concomitante de rifampicina diminui substancialmente as concentrações de raltegravir, deve-se aumentar a dose deste último. Como os cátions polivalentes (p. ex., magnésio, cálcio e ferro) podem ligar-se a inibidores da integrase e interferir na sua atividade, os antiácidos devem ser usados com cautela e tomados separadamente do raltegravir, com intervalo de pelo menos 4 horas. Os comprimidos mastigáveis podem conter fenilalanina, que pode ser prejudicial para pacientes com fenilcetonúria.

Embora o fracasso virológico tenha sido incomum nos estudos clínicos do raltegravir realizados até o momento, a resistência *in vitro* exige apenas uma única mutação pontual (p. ex., nos códons 148 ou 155). A baixa barreira genética à resistência ressalta a importância das terapias de combinação e da adesão do paciente ao tratamento. Não se espera que a ocorrência de mutações da integrase possa afetar a sensibilidade a outras classes de agentes antirretrovirais.

Os efeitos colaterais potenciais do raltegravir consistem em insônia, cefaleia, tontura, diarreia, náusea, fadiga e dores musculares. Podem ocorrer elevações da amilase pancreática, dos níveis séricos de aminotransferases e da creatina-cinase (com rabdomiólise). Foram relatadas reações cutâneas graves, potencialmente fatais e fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, reação de hipersensibilidade e necrólise epidérmica tóxica.

AGENTES ANTI-HEPATITE

INTERFERONA-α

As interferonas são citocinas do hospedeiro que exercem complexas ações antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas (ver Capítulo 55), e algumas demonstraram ter utilidade tanto no HBV como no HCV. A interferona-α parece atuar por meio da indução de sinais intracelulares após ligação a receptores específicos da membrana celular, resultando em inibição da penetração, tradução, transcrição, processamento de proteína, maturação e liberação dos vírus, bem como em aumento da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade do hospedeiro, maior atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da proliferação e sobrevida das células T citotóxicas.

Há preparações injetáveis de interferona-α para o tratamento das infecções por HBV e HCV (Tabela 49-6). A interferona-α-2a e a interferona-α-2b podem ser administradas por via subcutânea ou intramuscular; a meia-vida é de 2 a 5 horas, dependendo da via de administração. As interferonas-α são filtradas no glomérulo e sofrem rápida degradação proteolítica durante a reabsorção tubular, de modo que a sua detecção na circulação sistêmica é insignificante. O metabolismo hepático e a excreção biliar subsequente são considerados vias secundárias.

O uso da interferona-α-2a peguilada (complexada com polietilenoglicol) e da interferona-α-2b peguilada resulta em depuração mais lenta, meia-vida terminal mais longa e concentrações

TABELA 49-6 Fármacos usados no tratamento da hepatite viral

Fármaco	Indicação	Dose recomendada para adultos	Via de administração
Análogos de nucleosídeos/nucleotídeos			
Adefovir dipivoxila[1]	Hepatite B crônica	10 mg/dia	Oral
Entecavir[1]	Hepatite B crônica	500 mg/dia	Oral
Lamivudina[1]	Hepatite B crônica	100 mg/dia (150 mg/dia na presença de coinfecção pelo HIV)	Oral
Tenofovir[1]	Hepatite B crônica	300 mg/dia	Oral
Telbivudina[1]	Hepatite B crônica	600 mg/dia	Oral
Interferonas			
Interferona-α-2b	Hepatite B crônica	5 milhões de unidades/dia ou 10 milhões de unidades 3 ×/semana	Subcutânea ou intramuscular
Interferona-α-2b[1]	Hepatite C aguda	5 milhões de unidades/dia, durante 3-4 semanas; em seguida, 5 milhões de unidades, 3 ×/semana	Subcutânea ou intramuscular
Interferona-α-2a peguilada[1]	Hepatite B crônica	180 mcg/semana	Subcutânea
Interferona-α-2a peguilada[1]	Hepatite C crônica	180 mcg/semana, mais ribavirina (800-1.200 mg/dia)	Subcutânea
Interferona-α-2b peguilada[1]	Hepatite C crônica	1,5 mcg/kg/semana com ribavirina (800-1.200 mg/dia)	Subcutânea
Inibidores da protease			
Boceprevir	Hepatite C crônica	800 mg 3 ×/dia por 24-44 semanas com interferona-α-2a peguilada ou interferona-α-2b peguilada	Oral
Telaprevir	Hepatite C crônica	750 mg 3 ×/dia por 12 semanas com interferona-α-2a peguilada ou interferona-α-2b peguilada	Oral
Inibidor da polimerase			
Sofosbuvir	Hepatite C crônica	400 mg/dia (ver o texto)	Oral

[1]A dose precisa ser reduzida em pacientes com insuficiência renal.

booksmedicos.org

mais uniformes, possibilitando, assim, a administração menos frequente de doses. A eliminação renal responde por cerca de 30% da depuração, a qual é reduzida aproximadamente à metade em pacientes com comprometimento da função renal; por esse motivo, é preciso ajustar a dose.

Os efeitos colaterais da interferona-α consistem em síndrome de tipo gripal (i.e., cefaleia, febre, calafrios, mialgias e mal-estar), 6 horas após a administração do fármaco; essa síndrome é observada em mais de 30% dos pacientes durante a primeira semana de tratamento e tende a desaparecer com a administração contínua. Ocorrem elevações transitórias das enzimas hepáticas nas primeiras 8 a 12 semanas de terapia, que parecem mais comuns em pacientes que respondem ao tratamento. Os efeitos colaterais potenciais durante a terapia crônica incluem neurotoxicidade (transtornos do humor, depressão, sonolência, confusão, convulsões), mielossupressão, fadiga profunda, perda de peso, exantema, tosse, mialgia, alopecia, zumbido, perda reversível da audição, retinopatia, pneumonite e, possivelmente, cardiotoxicidade. Pode ocorrer indução de autoanticorpos, causando exacerbação ou desmascarando uma doença autoimune (sobretudo tireoidite). A molécula de polietilenoglicol é um polímero atóxico, excretado de imediato na urina.

As contraindicações para a terapia com interferona-α incluem descompensação hepática, doença autoimune e história de arritmia cardíaca. Aconselha-se cautela na presença de doença psiquiátrica, epilepsia, doença da tireoide, cardiopatia isquêmica, insuficiência renal grave e citopenia. As interferonas-α são abortivas em primatas e não devem ser administradas durante a gravidez. As interações medicamentosas potenciais incluem aumento dos níveis de teofilina e metadona. Não se recomenda a coadministração com didanosina, devido ao risco de insuficiência hepática, e a coadministração com zidovudina pode exacerbar as citopenias.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

As metas da terapia para a infecção crônica pelo HBV consistem em supressão do DNA do HBV para níveis indetectáveis, soroconversão do HBeAg (ou, mais raramente, do HBsAg) de positva para negativa e redução dos níveis elevados de transaminase hepática. Esses parâmetros finais estão correlacionados com uma melhora da doença necroinflamatória, risco diminuído de carcinoma hepatocelular e cirrose e necessidade diminuída de transplante de fígado. Todas as terapias atualmente aprovadas alcançam essas metas. Entretanto, como as terapias atuais suprimem a replicação do HBV sem erradicar o vírus, as respostas iniciais podem não ser duráveis. O DNA viral circular fechado de modo covalente (ccc, *covalently closed circular*) existe indefinidamente em uma forma estável dentro da célula, atuando como reservatório do HBV durante toda a vida da célula, com consequente capacidade de reativação. A recidiva é mais comum em pacientes coinfectados pelo HBV e pelo vírus da hepatite D.

Até 2013, sete fármacos foram aprovados nos Estados Unidos para tratamento da infecção crônica pelo HBV: cinco análogos de nucleosídeos/nucleotídeos orais (lamivudina, adefovir, dipivoxila, tenofovir, entecavir e telbivudina) e duas interferonas injetáveis (interferona-α-2b e interferona-α-2a peguilada) (Tabela 49-6). O uso da interferona foi suplantado pela interferona peguilada de ação longa, possibilitando a sua administração uma vez por semana, em lugar da administração de doses diárias ou três vezes por semana. Em geral, as terapias com análogos de nucleosídeos/nucleotídeos têm melhor tolerabilidade e produzem uma taxa mais alta de resposta do que as interferonas e, atualmente, são consideradas como tratamento de primeira linha. A terapa de combinação pode reduzir o desenvolvimento de resistência. A duração ideal da terapia permanece desconhecida.

Diversos agentes anti-HBV também apresentam atividade anti-HIV, incluindo tenofovir, lamivudina e adefovir dipivoxila. A entricitabina, um INTR usado na infecção pelo HIV resultou em excelente melhora bioquímica, virológica e histológica em pacientes com infecção crônica pelo HBV, embora não esteja aprovada para essa indicação. Os agentes com dupla atividade contra o HBV e o HIV são particularmente úteis como parte de um esquema de primeira linha para pacientes coinfectados. Todavia, é importante assinalar que pode ocorrer exacerbação aguda da hepatite com a suspensão ou interrupção desses agentes, podendo ser grave ou até mesmo fatal.

ADEFOVIR DIPIVOXILA

Embora tenha sido desenvolvido inicialmente e de modo infrutífero para o tratamento da infecção pelo HIV, o adefovir dipivoxila foi aprovado, em doses mais baixas e menos tóxicas, para o tratamento da infecção pelo HBV. O adefovir dipivoxila é o profármaco diéster do adefovir, um análogo de nucleotídeo de adenina fosforado acíclico (Figura e49-3). É fosforilado por cinases celulares ao metabólito difosfato ativo e, a seguir, inibe competitivamente a DNA-polimerase do HBV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA viral. O adefovir é ativo *in vitro* contra uma ampla variedade de vírus de DNA e de RNA, incluindo HBV, HIV e herpes-vírus.

A biodisponibilidade oral do adefovir dipivoxila, que é de cerca de 59%, não é afetada pelas refeições; sofre hidrólise rápida e completa ao composto original por esterases intestinais e sanguíneas. A ligação às proteínas é baixa (< 5%). A meia-vida intracelular do difosfato é prolongada, variando de 5 a 18 horas em várias células, tornando possível a administração de uma dose única ao dia. O adefovir é excretado por meio de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa e requer um ajuste da dose em caso de disfunção renal. Todavia, pode ser administrado a pacientes com doença hepática descompensada.

Entre os agentes orais, o adefovir pode ser o mais lento na supressão dos níveis de DNA do HBV e o que tem menos probabilidade de induzir soroconversão do HBeAg. A emergência de resistência é de 20 a 30% depois de cinco anos de uso. Foram descritos mutantes de HBV rt233 de ocorrência natural (i.e., primários) resistentes ao adefovir. Não ocorre nenhuma resistência cruzada entre o adefovir e a lamivudina ou entecavir.

O adefovir é bem tolerado. Foi observada uma nefrotoxicidade dependente da dose, que se manifesta por elevação dos níveis séricos de creatinina e diminuição do fósforo sérico, que é mais comum com o uso de doses mais altas (30 a 60 mg/dia) ou azotemia preexistente. Outros efeitos colaterais potenciais incluem cefaleia, diarreia, astenia e dor abdominal. À semelhança de outros INTR, a acidose láctica e a esteatose hepática são consideradas um risco, em virtude da disfunção mitocondrial. O ácido piválico, um subproduto do metabolismo do adefovir

booksmedicos.org

dipivoxila, pode esterificar a carnitina livre, resultando em diminuição dos níveis de carnitina. Entretanto, não se acredita que haja necessidade de administrar uma suplementação de carnitina com as baixas doses usadas no tratamento de pacientes com HBV (10 mg/dia). Foram relatadas exacerbações agudas graves da hepatite em até 25% dos pacientes que interromperam o adefovir. O adefovir é embriotóxico em altas doses em ratos e é genotóxico em estudos pré-clínicos.

ENTECAVIR

O entecavir é um análogo do nucleosídeo de guanosina administrado por via oral, que inibe competitivamente todas as três funções da DNA-polimerase do HBV, inclusive iniciação (*priming*) de base, transcrição reversa do filamento negativo e síntese do filamento positivo do DNA do HBV. A biodisponibilidade oral aproxima-se de 100%, porém é reduzida pela presença de alimento; por esse motivo, o entecavir deve ser tomado com o estômago vazio. A meia-vida intracelular do composto fosforilado ativo é de 15 horas, e a meia-vida plasmática é prolongada em 128 a 149 horas, possibilitando a administração de uma dose única ao dia. O entecavir é excretado pelo rim e sofre tanto filtração glomerular como secreção tubular efetiva.

A supressão dos níveis de DNA do HBV foi maior com o entecavir do que com a lamivudina ou adefovir em ensaios clínicos comparativos. O entecavir parece ter uma maior barreira contra a emergência de resistência do que a lamivudina, porém a resistência pode ser mais provável no contexto da resistência à lamivudina. Embora se tenha documentado uma seleção de isolados resistentes com a mutação S202G durante a terapia, a resistência clínica é rara (<1% dentro de 4 anos). O entecavir possui fraca atividade anti-HIV e pode induzir o desenvolvimento da variante M184V em pacientes coinfectados pelo HBV/HIV, resultando em resistência à entricitabina e à lamivudina.

O entecavir é bem tolerado. Os eventos colaterais potenciais consistem em cefaleia, fadiga, tontura, náuseas, exantema e febre. Com exposição variável ao fármaco, foi observada a ocorrência de adenomas e carcinomas pulmonares em camundongos, adenomas e carcinomas hepáticos em ratos e camundongos, tumores vasculares em camundongos e gliomas cerebrais e fibromas cutâneos em ratos. A coadministração do entecavir com fármacos que reduzem a função renal ou que competem para a secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de entecavir ou do fármaco coadministrado.

LAMIVUDINA

A farmacocinética da lamivudina foi descrita anteriormente neste capítulo (ver seção "Inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa"). A meia-vida intracelular mais prolongada observada nas linhagens de células infectadas pelo HBV (17 a 19 horas) em comparação com linhagens de células infectadas pelo HIV (10,5 a 15,5 horas) possibilita o uso de doses mais baixas administradas a intervalos menos frequentes. A lamivudina pode ser administrada com segurança a pacientes com doença hepática descompensada. Foi constatado que o tratamento prolongado diminui a progressão clínica do HBV, bem como o desenvolvimento de câncer hepatocelular, em aproximadamente 50%. Além disso, a lamivudina tem sido efetiva na prevenção da transmissão vertical do HBV da mãe para o recém-nascido quando administrada nas últimas quatro semanas de gestação.

A lamivudina inibe a DNA-polimerase do HBV e a transcriptase reversa do HIV ao competir com o trifosfato de desoxicitidina pela sua incorporação no DNA viral, resultando em interrupção da cadeia. Apesar de a lamivudina produzir inicialmente uma supressão rápida e potente do vírus, a terapia crônica pode ser finalmente limitada pela emergência de isolados de HBV resistentes à lamivudina (p. ex., L180M ou M204I/V), que ocorre, segundo estimativas, em 15 a 30% dos pacientes dentro de um ano e em 70% dentro de cinco anos de terapia. A resistência tem sido associada a exacerbações da hepatite e doença hepática progressiva. Pode ocorrer resistência cruzada entre a lamivudina e a entricitabina ou o entecavir; todavia, o adefovir e o tenofovir mantêm a sua atividade contra cepas de HBV resistentes à lamivudina.

Nas doses utilizadas para a infecção pelo HBV, a lamivudina apresenta um excelente perfil de segurança. A cefaleia, as náuseas, a diarreia, a tontura, a mialgia e o mal-estar são raros. A coinfecção pelo HIV pode aumentar o risco de pancreatite.

TELBIVUDINA

A telbivudina é um nucleosídeo análogo da timidina com atividade contra a DNA-polimerase do HBV. É fosforilada por cinases celulares à forma ativa de trifosfato, cuja meia-vida intracelular é de 14 horas. O composto fosforilado inibe competitivamente a DNA-polimerase do HBV, resultando em sua incorporação no DNA viral e interrupção da cadeia. O fármaco não é ativo *in vitro* contra o HIV-1.

A biodisponibilidade oral não é afetada pelo alimento. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (3%), e o fármaco apresenta ampla distribuição. A meia-vida sérica é de cerca de 15 horas, e a excreção é renal. Não há metabólitos conhecidos, nem interações identificadas com o sistema CYP450 ou outros fármacos.

A telbivudina induziu maiores taxas de resposta virológica do que a lamivudina ou o adefovir em ensaios clínicos comparativos. Entretanto, a emergência de resistência, tipicamente decorrente da mutação M204I, pode ser observada em até 22% dos pacientes com terapia de mais de 1 ano de duração, podendo resultar em rebote virológico. A telbivudina não é efetiva em pacientes com HBV resistente à lamivudina.

Os efeitos colaterais são leves e consistem em fadiga, cefaleia, tosse, náuseas, diarreia, exantema e febre. Foi relatada a ocorrência de mialgia e miopatia não complicadas, concomitantemente com níveis elevados de creatina-cinase, bem como neuropatia periférica. À semelhança de outros análogos de nucleosídeos, podem ocorrer acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose durante a terapia, bem como exacerbações da hepatite após a sua interrupção.

TENOFOVIR

O tenofovir, um análogo nucleotídeo da adenosina em uso como agente antirretroviral, possui atividade potente contra o HBV. As características do tenofovir foram descritas anteriormente, neste capítulo. O tenofovir mantém a sua atividade contra isolados de vírus da hepatite resistentes à lamivudina e ao entecavir, porém apresenta atividade reduzida contra cepas resistentes ao adenofovir. Embora seja semelhante ao adefovir dipivoxila na sua estrutura, os ensaios clínicos comparativos mostraram uma taxa mais alta de resposta virológica e melhora histológica, bem como uma menor taxa de emergência

booksmedicos.org

de resistência ao tenofovir em pacientes com infecção crônica pelo HBV. Os efeitos colaterais mais comuns do tenofovir em pacientes com infecção pelo HBV consistem em náuseas, dor abdominal, diarreia, tontura, fadiga e exantema; outros efeitos colaterais potenciais incluem aqueles listados anteriormente.

TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Diferentemente do tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HBV, a principal meta do tratamento de pacientes com infecção pelo HCV consiste na erradicação do vírus. Nos estudos clínicos realizados, o principal parâmetro final de eficácia consiste na obtenção de resposta viral sustentada (RVS), definida como a ausência de viremia detectável durante 24 semanas após a conclusão da terapia. A RVS está associada à melhora da histologia hepática, à redução do risco de carcinoma hepatocelular e, em certas ocasiões, à regressão da cirrose. Ocorre recidiva tardia em menos de 5% dos pacientes que obtêm RVS.

Na hepatite C aguda, a taxa de eliminação do vírus sem terapia é estimada em 15 a 30%. Em um estudo (não controlado), o tratamento da infecção aguda com interferona-α-2b, em doses mais altas do que aquelas usadas para a hepatite C crônica, resultou em taxa sustentada de eliminação de 95% em 6 meses. Por conseguinte, se o teste de RNA do HCV documentar a persistência da viremia 12 semanas após a soroconversão inicial, recomenda-se a terapia antiviral.

Recomenda-se o tratamento dos pacientes com infecção crônica pelo HCV para aqueles que correm risco aumentado de evolução para a cirrose. Os parâmetros de seleção são complexos. Nos pacientes em que há necessidade de tratamento, o padrão tradicional consiste na administração semanal de interferona-α peguilada em associação com ribavirina oral diária. As interferonas-α-2a e 2b peguiladas substituíram as interferonas-α não modificadas, em virtude sua eficaz superior em associação com ribavirina, independentemente do genótipo. A terapia de combinação com ribavirina oral é mais efetiva do que a monoterapia com interferona ou ribavirina, de forma isolada. Por conseguinte, a monoterapia com interferona-α peguilada só é recomendada para pacientes que não conseguem tolerar a ribavirina. A terapia com interferona mais ribavirina mostra-se ativa contra todos os genótipos de infecção por HCV, com taxas de RVS de 70 a 80% entre pacientes com infecção pelo HCV do genótipo 2 ou 3 e taxas de 45 a 70% entre pacientes com qualquer um dos outros genótipos. Uma variante genética próxima do gene que codifica a interferona lambda-3 (*IL28B* rs12979860) constitui um forte preditor de resposta à interferona-α peguilada e ribavirina.

Entretanto, o advento recente dos inibidores da protease NS3/4A e dos inibidores da polimerase NS5B está modificando a característica da terapia para a infecção crônica pelo HCV. A administração de boceprevir, simeprevir ou telaprevir em assoaciação com interferona peguilada e ribavirina aumentou acentuadamente a taxa de eliminação viral em pacientes com HCV do genótipo 1; o sofosbuvir é eficaz contra o HCV dos genótipos 1, 2, 3 e 4. Embora todos esses quatro novos agentes estejam aprovados para sua administração em associação com interferona peguilada e ribavirina, os resultados recentes dos ensaios clínicos forneceram evidências de que um ou mais deles podem ser eficazes em esquemas sem interferona e ribavirina.

INIBIDORES DA POLIMERASE

Sofosbuvir

O sofosbuvir é um análogo de nucleotídeo que inibe a RNA polimerase do HCV dependente de RNA NS5B em pacientes infectados pelo HCV do genótipo 1, 2, 3 ou 4. É administrado uma vez ao dia, com ou sem alimento, em associação com interferona-α peguilada e ribavirina, para um total de 12 a 24 semanas (recomenda-se a maior duração em pacientes infectados pelo HCV do genótipo 3). Foram relatadas taxas muito altas de cura, porém o fármaco é de custo extraordinariamente alto.

Cerca de 61 a 65% do sofosbuvir liga-se às proteínas plasmáticas, e o fármaco é metabolizado no fígado ao análogo de nucleosídeo ativo trifosfato GS-461203. A eliminação é por depuração renal, porém a segurança do sofosbuvir ainda não foi estabelecida em pacientes com insuficiência renal grave.

O sofosbuvir é um substrato do transportador de fármaco P-gp; por conseguinte, indutores potentes do P-gp no intestino não devem ser coadministrados. Os efeitos colaterais comumente relatados consistem em fadiga e cefaleia.

INIBIDORES DA PROTEASE

Três inibidores da protease NS3/4A orais tornaram-se disponíveis recentemente para o tratamento da infecção pelo HCV do genótipo 1, em associação com interferona peguilada e ribavirina: o boceprevir, o simeprevir e o telaprevir. Esses agentes inibem diretamente a replicação do HCV por meio de sua ligação à protease NS3/4A que cliva as poliproteínas codificadas pelo HCV (Figura 49-4). O aspecto que preocupa é a sua toxicidade aumentada quando esses fármacos são usados em associação com peginterferona e ribavirina, assim como o elevado potencial de interações medicamentosas e a baixa barreira genética à resistência, que pode desenvolver-se dentro de apenas quatro dias após o início da terapia quando administrada como monoterapia. Não se recomenda o uso desses agentes no tratamento de infecções por outros genótipos do HCV. Espera-se a ocorrência de resistência cruzada entre inibidores da protease NS3/4A.

Todos os três agentes são inibidores e substratos de inibidores da CYP3A. Espera-se a ocorrência de interações medicamentosas com muitos agentes administrados concomitantemente, em particular os INNTR e IP em pacientes com coinfecção por HIV/HCV. A coadministração com fortes indutores da CYP3A4 (incluindo rifampicina) está contraindicada, em virtude da diminuição potencial dos níveis séricos do agente anti-HCV, e a coadministração com estatinas também está contraindicada, em virtude do aumento dos níveis séricos da estatina. A eficácia dos contraceptivos hormonais pode ser reduzida pela coadministração com boceprevir ou telaprevir.

Como o boceprevir, o simeprevir e o telaprevir são sempre coadministrados com ribavirina, seu uso está contraindicado em mulheres grávidas e em homens com parceiras grávidas.

Boceprevir

A terapia com boceprevir é iniciada após a administração de terapia com interferona peguilada e ribavirina durante quatro semanas. A duração do tratamento depende da obtenção de níveis indetectáveis do vírus. O boceprevir deve ser tomado com alimentos para maximizar sua absorção. Cerca de 75% ligam-se às proteínas, e o fármaco tem uma meia-vida plasmática média de aproximadamente 3,4 horas. O boceprevir é metabolizado

booksmedicos.org

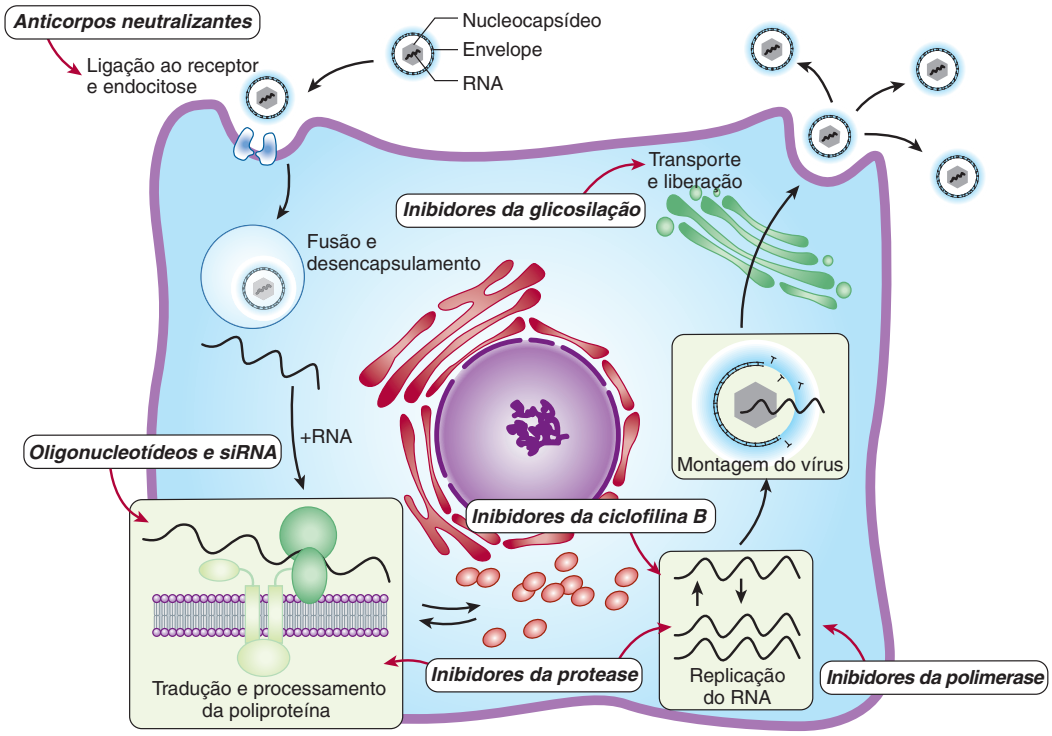


FIGURA 49-4 Ciclo de vida do HCV e mecanismos de ação dos fármacos. (Adaptada, com autorização, de Asselah T, Marcellin P: Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: One pill a day for tomorrow. Liver Int 2012;32 Suppl 1:88.)

pelas vias da aldocetorredutase e CYP3A4/5 e atua como inibidor da CYP3A4/5 e transportador de P-glicoproteína. A coadministração do boceprevir com numerosos fármacos está contraindicada, incluindo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, derivados do esporão do centeio, cisaprida, lovastatina, sinvastatina, erva-de-são-joão, drospirenona, alfuzosina, sildenafila ou tadalafila quando usadas para hipertensão pulmonar, pimozida, triazolam, midazolam e efavirenz.

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em associação à terapia com boceprevir consistem em fadiga, anemia, neutropenia, náuseas, cefaleia e disgeusia. As taxas de anemia são mais altas em pacientes em uso de boceprevir com interferona peguilada e ribavirina do que naqueles que tomam interferona peguilada e ribavirina isoladamente (cerca de 50% vs. 25%, respectivamente); as taxas de neutropenia também são mais altas.

Simeprevir

O simeprevir é administrado uma vez ao dia em associação com interferona peguilada e ribavirina, por um período total de 12 semanas, em pacientes com doença hepática compensada (incluindo cirrose) infectados pelo HCV do genótipo 1.

O simeprevir precisa ser tomado com alimento para maximizar a sua absorção. Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (> 99%), é metabolizado no fígado pelas vias CYP3A e sofre excreção biliar. Sua segurança em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave não foi estabelecida. A exposição média ao simeprevir é mais três vezes superior em pacientes asiáticos do que em pacientes brancos, levando a uma frequência potencialmente maior de eventos colaterais. O simeprevir é um substrato e inibidor leve da CYP3A e um substrato e inibidor da P-gp e OATP1B1/3. A coadministração com inibidores moderados ou potentes ou indutores da CYP3A pode aumentar ou diminuir, de forma significativa, a concentração plasmática de simeprevir.

A presença do polimorfismo NS3 Q80K em condições basais está associada a uma eficácia reduzida da terapia, e recomenda-se uma triagem antes de iniciar o tratamento. A emergência de substituições de aminoácidos, resultando em diminuição da sensibilidade ao fármaco, foi documentada durante a terapia e pode estar associada a uma redução da resposta.

Os efeitos colaterais relatados incluem reação de fotossensibilidade e exantema (mais comuns nas primeiras 4 semanas de terapia). Como o simeprevir contém uma metade sulfa, é preciso ter cautela em pacientes com história de alergia às sulfonamidas.

Telaprevir

A terapia com telaprevir mais interferona peguilada e ribavirina é administrada durante pelo menos 12 semanas em pacientes sem tratamento prévio com infecção pelo HCV. À semelhança do boceprevir, a duração do tratamento depende da obtenção de níveis indetectáveis do vírus.

Telaprevir precisa ser tomado com alimentos para maximizar a sua absorção. Cerca de 59 a 76% ligam-se às proteínas plasmáticas, e a meia-vida efetiva do fármaco em estado de equilíbrio dinâmico é de 9 a 11 horas. O telaprevir é metabolizado pelas vias CYP no fígado e atua como inibidor da CYP3A4 e da P-glicoproteína. A coadministração do telaprevir com vários fármacos está contraindicada, incluindo rifampicina, derivados do esporão do centeio, cisaprida, lovastatina, sinvastatina, alfuzosina, sildenafila ou tadalafila, quando usadas para hipertensão pulmonar, pimozida, erva-de-são-joão, triazolam e midazolam. Deve-se aumentar a dose do telaprevir quando coadministrado com efavirenz, devido à redução dos níveis de telaprevir.

booksmedicos.org

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em associação à terapia com telaprevir consistem em exantema (30 a 55%), anemia, fadiga, prurido, náuseas e desconforto anorretal. Foi relatada a ocorrência de exantema intenso ou síndrome de Stevens-Johnson; nesses pacientes, o fármaco deve ser interrompido e não deve ser reiniciado. As taxas de anemia são mais altas em pacientes em uso de telaprevir com interferona peguilada e ribavirina do que naqueles que tomam apenas interferona peguilada e ribarivina (cerca de 36% vs. 17%, respectivamente). Além disso, podem ocorrer leucopenia, trombocitopenia, níveis séricos elevados de bilirrubina, hiperuricemia e queimação anorretal.

RIBAVIRINA

A **ribavirina** é um análogo da guanosina que sofre fosforilação intracelular por enzimas da célula hospedeira. Embora seu mecanismo de ação ainda não tenha sido de todo elucidado, o fármaco parece interferir na síntese de trifosfato de guanosina, inibir o capeamento do RNA mensageiro viral e inibir também a polimerase dependente de RNA viral de certos vírus. O trifosfato de ribavirina inibe a replicação de uma ampla variedade de vírus de DNA e de RNA, inclusive vírus *influenza* A e B, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, paramixovírus, HCV e HIV-1.

A biodisponibilidade oral absoluta da ribavirina, que é de 45 a 64%, aumenta com refeições ricas em gordura e diminui com a coadministração de antiácidos. A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante; o volume de distribuição do fármaco é grande, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a cerca de 70% dos plasmáticos. A eliminação da ribavirina ocorre principalmente pela urina; por conseguinte, a depuração encontra-se diminuída em pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 30 mL/min.

O uso de doses mais altas de ribavirina (i.e., 1.000 a 1.200 mg/dia, de acordo com o peso corporal, em vez de 800 mg/dia) ou a duração mais longa da terapia ou ambos podem ser mais eficazes em pacientes com menor probabilidade de resposta à terapia (p. ex., aqueles com genótipo 1 ou 4) ou naqueles que sofreram recidiva. Isso deve ser equilibrado com uma maior probabilidade de toxicidade. Cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam anemia hemolítica dependente da dose. Outros efeitos adversos potenciais incluem depressão, fadiga, irritabilidade, exantema, tosse, insônia, náuseas e prurido. As contraindicações para a terapia com ribavirina consistem em anemia, insuficiência renal terminal, doença vascular isquêmica e gravidez. A ribavirina é teratogênica e embriotóxica em animais, bem como mutagênica em células de mamíferos. As pacientes expostas ao fármaco não devem conceber durante pelo menos 6 meses após o término da terapia.

AGENTES NOVOS E EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

Os inibidores da protease NS3/NS4A de segunda geração (p. ex., faldaprevir, simeprevir, asunaprevir), os inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da polimerase NS5B (p. ex., sofosbuvir, ver anteriormente) e os inibidores não nucleosídeos da polimerase NS5B (p. ex., deleobuvir) estão atualmente em fase de pesquisa clínica. A meta é identificar esquemas potentes e bem tolerados, que não exigem a administração concomitante de interferona ou ribavirina; além disso, são necessários agentes com atividade contra HCV de outros genótipos que não o genótipo 1 (como o sofosbuvir). Outras classes de agentes em desenvolvimento incluem inibidores NS5A (p. ex., daclatasvir), inibidores de p7 e NS4B, inibidores da ciclofilina e miR22 inibidor de oligonucleotídeos antissentido (p. ex., miravirsen).

AGENTES ANTI-*INFLUENZA*

As cepas dos vírus *influenza* são classificadas por suas proteínas do cerne (i.e., A, B, ou C), espécie de origem (p. ex., aviárias, suínas) e local geográfico de isolamento. A *influenza* A, a única cepa que provoca pandemias, é classificada em 16 subtipos H (hemaglutinina) e 9 N (neuraminidase) conhecidos, com base nas proteínas de superfície. Apesar de o vírus *influenza* B infectar, em geral, apenas seres humanos, os vírus *influenza* A podem infectar uma variedade de hospedeiros animais. Os subtipos atuais de *influenza* A que estão circulando entre populações no mundo inteiro incluem H1N1, H1N2 e H3N2. São conhecidos 15 subtipos que infectam aves, proporcionando um extenso reservatório. Embora sejam bastante específicos quanto à espécie, os subtipos de *influenza* aviária atravessam a barreira da espécie em algumas raras ocasiões, infectando seres humanos e gatos. Os vírus dos subtipos H5 e H7 (p. ex., H5N1, H7N7 e H7N3) podem sofrer rápida mutação em bandos de aves domésticas de uma forma de baixa patogenicidade para uma forma de alta patogenicidade e, recentemente, expandiram o seu espectro de hospedeiros, causando doença tanto aviária como humana. O vírus H5N1 aviário desperta preocupação particular, pois causou infecção humana (inclusive doença grave e morte) pela primeira vez em 1997 e se tornou endêmico em aves domésticas do sudeste da Ásia desde 2003. Até o momento, a disseminação do vírus H5N1 entre pessoas tem sido rara, limitada e não duradoura. Entretanto, a emergência do vírus *influenza* H1N1 (anteriormente denominada "gripe suína"), em 2009-2010, provocou a primeira pandemia de *influenza* (i.e., surto global de doença causada por um novo vírus *influenza*) em mais de 40 anos.

OSELTAMIVIR E ZANAMIVIR

Os inibidores da neuraminidase, o oseltamivir e o zanamivir, que são análogos do ácido siálico, interferem na liberação da progênie de vírus *influenza* das células hospedeiras infectadas, detendo, assim, a disseminação da infecção dentro do trato respiratório. Esses fármacos interagem de modo competitivo e reversível com o sítio enzimático ativo, inibindo a atividade da neuraminidase viral em baixas concentrações nanomolares. A inibição da neuraminidase viral resulta em agregação dos virions *influenza* recentemente liberados entre si e com a membrana da célula infectada. Diferentemente da amantadina e da rimantadina, o oseltamivir e o zanamivir apresentam atividade contra ambos os vírus *influenza* A e *influenza* B. A administração precoce é crucial, visto que a replicação do vírus *influenza* alcança um pico dentro de 24 a 72 horas após o início da doença. A instituição de um ciclo de terapia de cinco dias dentro de 48 horas após o aparecimento da doença diminui a duração dos sintomas, a eliminação e a transmissão do vírus e a taxa de complicações, como pneumonia, asma, hospitalização e mortalidade. A profilaxia com administração uma vez ao dia tem uma eficiência de 70 a 90% na prevenção da doença após exposição.

O oseltamivir é um profármaco administrado por via oral, que é ativado por esterases hepáticas e que está amplamente

booksmedicos.org

distribuído por todo o corpo. A dose é de 75 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias para tratamento e de 75 mg, uma vez ao dia, para prevenção. A biodisponibilidade oral é de aproximadamente 80%, a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, e as concentrações alcançadas na orelha média e no líquido sinusal assemelham-se às concentrações plasmáticas. A meia-vida do oseltamivir é de 6 a 10 horas, e a excreção do fármaco ocorre por filtração glomerular e secreção tubular. A probenecida diminui a depuração renal do oseltamivir em 50%. As concentrações séricas de carboxilato de oseltamivir, o metabólito ativo do oseltamivir, aumentam com o declínio da função renal; por conseguinte, deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. Os efeitos colaterais potenciais consistem em náuseas, vômitos e cefaleia. O uso do oseltamivir com alimentos não interfere na sua absorção e pode diminuir as náuseas e os vômitos. Foi também relatada a ocorrência de fadiga e diarreia, que parecem ser mais comuns com uso profilático. É raro haver exantema. Foram relatados eventos neuropsiquiátricos transitórios (autolesão ou delírio), particularmente em adolescentes e adultos que residem no Japão.

O zanamivir é administrado diretamente nas vias respiratórias por inalação. Cerca de 10 a 20% do composto ativo alcançam os pulmões, ao passo que o restante se deposita na orofaringe. A concentração do fármaco no trato respiratório é estimada em mais de 1.000 vezes a concentração inibitória de 50% para a neuraminidase, e a meia-vida pulmonar é de 2,8 horas. Cerca de 5 a 15% da dose total (10 mg 2 ×/dia, durante cinco dias para tratamento e 10 mg 1 ×/dia, para prevenção) são absorvidos e excretados na urina com metabolismo mínimo. Os efeitos adversos potenciais consistem em tosse, broncospasmo (algumas vezes grave), diminuição reversível da função pulmonar e desconforto nasal e orofaríngeo transitório. Não é recomendado o uso do zanamivir para pacientes com doença subjacente das vias respiratórias. Dispõe-se do oseltamivir e do zanamivir em formulações intravenosas para uso compassivo pelo fabricante.

Embora a resistência ao oseltamivir e ao zanamivir possa surgir durante a terapia e ser transmissível, quase 100% das cepas dos vírus H1N1, H3N2 e *influenza* B testadas pelos Centers for Diseases Control para a estação de 2012-2013 mantiveram a sensibilidade a ambos os fármacos. Entretanto, foi documentada a ocorrência de resistência ao oseltamivir em cepas do novo vírus H7N9 aviário, parecendo emergir durante o tratamento em um caso.

AMANTADINA E RIMANTADINA

A amantadina (cloridrato de 1-aminoadamantana) e seu derivado α-metil, a rimantadina, são aminas tricíclicas da família da adamantana que bloqueiam o canal iônico de prótons M2 da partícula viral e inibem o desencapsulamento do RNA viral dentro da célula hospedeira infectada, impedindo, assim, a sua replicação. São ativas apenas contra a *influenza* A. A rimantadina é 4 a 10 vezes mais ativa do que a amantadina *in vitro*. A amantadina é bem absorvida, e 67% ligam-se às proteínas. A meia-vida plasmática é de 12 a 18 horas e varia de acordo com a depuração de creatinina. A rimantadina, cuja ligação às proteínas é de cerca de 40%, apresenta meia-vida de 24 a 36 horas. A secreção nasal e os níveis salivares aproximam-se dos valores no soro, e os níveis no líquido cerebrospinal correspondem a 52 a 96% dos séricos; as concentrações de rimantadina no muco nasal são, em média, 50% mais altas do que as do plasma. A amantadina é excretada de modo inalterado na urina, ao passo que a rimantadina sofre metabolismo extenso por hidroxilação, conjugação e glicuronidação antes de sua excreção urinária. É necessário reduzir as doses de ambos os fármacos no indivíduo idoso e em pacientes com insuficiência renal e, no caso da rimantadina, em pacientes com insuficiência hepática pronunciada.

Na ausência de resistência, tanto a amantadina como a rimantadina, em doses de 100 mg duas vezes ao dia, ou 200 mg uma vez ao dia, proporcionam proteção de 70 a 90% na prevenção de doença clínica, quando se inicia a terapia antes da exposição. Quando ambos os fármacos são iniciados 1 a 2 dias após o aparecimento da doença, a duração da febre e dos sintomas sistêmicos é reduzida em 1 a 2 dias. Entretanto, devido às taxas de resistência altas nos vírus, tanto H1N1 como H3N2, esses agentes não são mais recomendados para a prevenção ou o tratamento da *influenza*.

Os efeitos colaterais mais comuns são gastrintestinais (náuseas, anorexia) e envolvem o sistema nervoso central (nervosismo, dificuldade de concentração, insônia, tontura). Os efeitos colaterais mais graves (p. ex., alterações acentuadas do comportamento, delírio, alucinações, agitação e convulsões) podem se originar de uma alteração da neurotransmissão dopamínica (ver Capítulo 28); são menos frequentes com a rimantadina do que com a amantadina; estão associados a concentrações plasmáticas elevadas; ocorrem com mais frequência em pacientes com insuficiência renal, distúrbios convulsivos ou idade avançada; e podem aumentar com o uso concomitante de anti-histamínicos, anticolinérgicos, hidroclorotiazida e sulfametoxazol-trimetoprima. As manifestações clínicas da atividade anticolinérgica tendem a ocorrer na superdosagem aguda de amantadina. Ambos os agentes são teratogênicos e embriotóxicos em roedores, e foram relatados defeitos congênitos após exposição ao fármaco durante a gravidez.

AGENTES EM FASE DE INVESTIGAÇÃO

O inibidor da neuraminidase **peramivir,** um análogo do ciclopentano, possui atividade contra os vírus *influenza* A e B. O peramivir recebeu autorização temporária para uso de emergência pela FDA para administração intravenosa em novembro de 2009, devido à pandemia do H1N1; todavia, não está atualmente aprovado para uso nos Estados Unidos. Os efeitos colaterais relatados consistem em diarreia, náuseas, vômitos e neutropenia. Um inibidor da neuraminidase de ação longa, o **octanoato de laninamivir,** pode reter a sua atividade contra o vírus resistente ao oseltamivir. O **DAS181** é um agente antiviral direcionado para o hospedeiro, que atua ao remover o receptor do vírus, o ácido siálico, de estruturas de glicana adjacentes.

OUTROS AGENTES ANTIVIRAIS

INTERFERONAS

As interferonas foram estudadas para inúmeras indicações clínicas. Além das infecções por HBV e HCV (ver "Agentes anti-hepatite)", a injeção intralesional de interferona-α-2b ou α-n3 pode ser usada no tratamento do condiloma acuminado (ver Capítulo 61).

RIBAVIRINA

Além de ser administrada por via oral para tratamento de infecção por HCV em associação à interferona-α (ver "Agentes

booksmedicos.org

anti-hepatite"), a ribavirina como aerossol é administrada por meio de nebulizador (20 mg/mL durante 12 a 18 horas por dia) a crianças e lactentes com bronquiolite ou pneumonia graves causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR), a fim de reduzir a gravidade e a duração da doença. A ribavirina como aerossol também tem sido usada no tratamento da infecção pelos vírus *influenza* A e B, porém não teve aceitação geral. A absorção sistêmica é baixa (inferior a 1%). A ribavirina em aerossol pode causar irritação conjuntival ou brônquica, e o fármaco aerossolizado pode precipitar nas lentes de contato. A ribavirina é teratogênica e embriotóxica. Os profissionais de saúde e as mulheres grávidas devem ser protegidos contra a exposição extensa à inalação.

A ribavirina por via intravenosa diminui a taxa de mortalidade em pacientes com febre de Lassa e outras febres hemorrágicas virais, quando administrada precocemente. O fármaco em altas concentrações inibe o vírus do Nilo Ocidental *in vitro*, porém não se dispõe de dados clínicos. Foi relatado um benefício clínico em casos de pneumonite grave do sarampo e certas encefalites, e a infusão contínua de ribavirina diminuiu a disseminação do vírus em vários pacientes com infecções graves das vias respiratórias inferiores pelos vírus *influenza* ou parainfluenza. No estado de equilíbrio dinâmico, os níveis no líquido cerebrospinal correspondem acerca de 70% dos níveis plasmáticos.

PALIVIZUMABE

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra um epítopo no sítio antigênico A da proteína de superfície F do VSR. Foi aprovado para a prevenção da infecção por VSR em lactentes e crianças de alto risco, como prematuros e aqueles com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita. Um estudo clínico controlado por placebo, que utilizou injeções intramusculares (15 mg/kg) uma vez por mês durante cinco meses, no início da estação do VSR, demonstrou uma redução de 55% no risco de hospitalização devido ao VSR em pacientes tratados, bem como uma redução na necessidade de oxigênio suplementar, escore de gravidade da doença e necessidade de terapia intensiva. Embora cepas resistentes tenham sido isoladas no laboratório, ainda não foi identificado nenhum isolado clínico resistente. Os efeitos colaterais potenciais consistem em infecção do trato respiratório alto, febre, rinite, exantema, diarreia, vômitos, tosse, otite média e elevação dos níveis séricos de aminotransferase.

Os agentes em fase de investigação para o tratamento ou a profilaxia de pacientes com infecção pelo VSR incluem o ALN-RSV01 terapêutico de interferência no RNA (RNAi) e o benzodiazepínico RSV604.

IMIQUIMODE

O imiquimode é um modificador da resposta imune que demonstrou eficácia no tratamento tópico das verrugas genitais externas e perianais (i.e., condiloma acuminado; ver Capítulo 61). O creme a 5% é aplicado três vezes por semana e removido 6 a 10 horas após cada aplicação. As recidivas parecem menos comuns do que após o uso de terapia ablativa. O imiquimode também é eficaz contra o molusco contagioso, porém não foi aprovado nos EUA para essa indicação. As reações cutâneas locais constituem os efeitos colaterais mais comuns, porém tendem a regredir semanas após a terapia. Todavia, as alterações cutâneas pigmentares podem persistir. Em certas ocasiões, foram relatados efeitos colaterais sistêmicos, como fadiga e síndrome semelhante à *influenza*.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO	NOME GENÉRICO
Abacavir	Etravirina
Abacavir/lamivudina	Fanciclovir
Abacavir/lamivudina/zidovudina	Fosamprenavir
Aciclovir	Foscarnete
Adefovir	Ganciclovir
Amantadina	Imiquimode
Atazanavir	Indinavir
Boceprevir	Interferona-α-2a
Cidofovir	Interferona-α-2b
Darunavir (deve ser administrado com ritonavir)	Interferona-α-2b/ribavirina
Delavirdina	Interferona α-con 1
Didanosina (didesoxinosina, ddI)	Interferona-α-n3
Docosanol (produto de venda livre)	Lamivudina
Efavirenz	Lamivudina, zidovudina
Enfuvirtida	Lamivudina/abacavir/zidovudina
Entecavir	Lopinavir/ritonavir
Entricitabina	Maraviroque
Entricitabina/tenofovir	Nelfinavir
Entricitabina/tenofovir/efavirenz	Nevirapina
Estavudina	Oseltamivir

(continua)

booksmedicos.org

NOME GENÉRICO
Palivizumabe
Peginterferona-α-2a (interferona-α-2a peguilada)
Peginterferona-α-2b (interferona-α-2b peguilada)
Penciclovir
Raltegravir
Ribavirina
Ribavirina aerossol
Ribavirina/ interferona-α-2b
Rilpivirina
Rilpivirina/entricitabina/tenofovir
Rimantadina
Ritonavir
Saquinavir

NOME GENÉRICO
Sofosbuvir
Telaprevir
Telbivudina
Tenofovir
Tipranavir
Trifluridina
Valaciclovir
Valganciclovir
Zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) (retirada do mercado)
Zanamivir
Zidovudina (azidotimidina, AZT)
Zidovudina/lamivudina
Zidovudina/lamivudina/abacavir

REFERÊNCIAS

Antiviral drugs. Med Lett Drugs Ther 2013;11:19.

Hsu J et al: Antivirals for treatment of influenza. A systematic review and metaanalysis of observational studies. Ann Intern Med 2012;156:512.

Liang TJ, Ghany MG: Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2013;368:1907.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. http://aidsinfo.nih.gov/ ContentFiles.AdultandAdolescentGL.pdf.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. July 31, 2012. http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf.

Thompson MA et al: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society – USA panel. JAMA 2012;308(4):387.

Sites relevantes

http://www.aidsinfo.nih.gov
http://www.hiv-druginteractions.org
http://www.hivinsite.com
http://www.iasusa.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A terapia antiviral de combinação contra o HIV e contra o vírus da hepatite B (HBV) está indicada para essa paciente, tendo em vista a elevada carga viral e baixa contagem de células CD4. Entretanto, o uso de metadona e, possivelmente, o consumo excessivo de álcool exigem cautela. O tenofovir e a entricitabina (dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa) seriam uma escolha potencialmente excelente como componentes de um esquema inicial, visto que ambos os fármacos são ativos contra o HIV-1 e contra o HBV, não interagem com a metadona e estão disponíveis em associação de dose fixa para administração uma vez ao dia. O efavirenz, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa, poderia ser acrescentado, mantendo-se ainda um esquema de administração uma vez ao dia. Existem também várias outras alternativas. Antes de iniciar esse esquema, é necessário verificar a função renal, o nível de DNA do HBV deve ser determinado, além de considerar a realização de densitometria óssea. A gravidez deve ser excluída, e a paciente deve ser aconselhada no sentido de não tomar efavirenz em caso de gravidez. Recomenda-se evitar o consumo de álcool. O potencial de redução dos níveis de metadona com o efavirenz exige monitoração rigorosa e, possivelmente, aumento da dose de metadona. Por fim, a paciente deve estar ciente de que a interrupção abrupta dessas medicações pode precipitar uma exacerbação aguda da hepatite.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

50

Agentes antimicrobianos diversos; desinfetantes, antissépticos e esterilizantes

Daniel H. Deck, PharmD, e Lisa G Winston, MD*

ESTUDO DE CASO

Um homem de 56 anos é admitido na unidade de terapia intensiva de um hospital para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. Ele recebe ceftriaxona e azitromicina na admissão, melhora rapidamente e é transferido para a enfermaria. No sétimo dia de sua hospitalização, o paciente desenvolve diarreia copiosa, com oito evacuações naquele dia; sob outros aspectos, encontra-se clinicamente estável. O exame de fezes confirma infecção por *Clostridium difficile*. Qual tratamento é aceitável para a diarreia do paciente? O paciente é transferido para um quarto particular. A equipe de limpeza pergunta que produto deve ser usado para desinfecção do antigo quarto do paciente. Por quê?

METRONIDAZOL, MUPIROCINA, POLIMIXINA E ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

METRONIDAZOL

O metronidazol é um fármaco antiprotozoário nitroimidazólico (ver Capítulo 52) que também apresenta atividade antibacteriana potente contra anaeróbios, inclusive *Bacteroides* e espécies de *Clostridium*. O metronidazol é seletivamente absorvido por bactérias anaeróbias e por protozoários sensíveis. Quando absorvido por anaeróbios, é reduzido por meios não enzimáticos ao reagir com a ferredoxina reduzida. Essa redução resulta em produtos tóxicos para as células anaeróbias, o que possibilita acúmulo seletivo nos anaeróbios. Os metabólitos do metronidazol são incorporados ao DNA bacteriano formando moléculas instáveis. Essa ação ocorre somente quando o metronidazol é parcialmente reduzido; como essa redução em geral acontece apenas em células anaeróbias, o medicamento tem relativamente pouco efeito sobre células humanas ou bactérias aeróbias.

O metronidazol é bem absorvido com administração oral, distribui-se amplamente nos tecidos e atinge níveis séricos de 4 a 6 mcg/mL após dose oral de 250 mg. Também pode ser administrado por via intravenosa. O medicamento penetra bem no líquido cerebrospinal e no cérebro, atingindo níveis semelhantes àqueles no soro. O metronidazol é metabolizado no fígado e pode acumular-se em quadros de insuficiência hepática.

O metronidazol está indicado para o tratamento de infecções intra-abdominais por anaeróbios ou mistas (em combinação com outros agentes com atividade contra organismos aeróbios), vaginite (infecção por *Trichomonas*, vaginose bacteriana), colite por *C. difficile* e abscesso cerebral. A posologia típica é 500 mg, 3 vezes/dia por via oral ou intravenosa (IV) (30 mg/kg/dia). Os casos de vaginite podem responder a uma dose única de 2 g. Há um gel vaginal para uso tópico.

Os efeitos colaterais incluem náuseas, diarreia, estomatite e neuropatia periférica decorrentes do uso prolongado. O metronidazol tem efeito semelhante ao do dissulfiram, e os pacientes devem ser instruídos a evitar álcool. Embora teratogênico em alguns animais, o metronidazol não foi associado a esse efeito em seres humanos. Outras propriedades do metronidazol serão discutidas no Capítulo 52.

Um agente estruturalmente semelhante, o **tinidazol**, é um medicamento de dose única diária aprovado para tratamento

*Os autores agradecem a Henry F. Chambers, MD, autor deste capítulo em edições anteriores, por suas contribuições.

booksmedicos.org

de infecção por *Trichomonas*, giardíase e amebíase. Também é ativo contra bactérias anaeróbias, mas não está aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de infecções por anaeróbios.

MUPIROCINA

A mupirocina (ácido pseudomônico) é uma substância natural produzida por *Pseudomonas fluorescens.* É rapidamente inativada após a absorção e tem níveis sistêmicos indetectáveis. Está disponível como pomada para aplicação tópica.

A mupirocina é ativa contra cocos Gram-positivos, inclusive cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à meticilina. A mupirocina inibe a isoleucil tRNA-sintetase estafilocócica. A resistência de baixo nível, definida como concentração inibitória mínima (CIM) de até 100 mcg/mL, se deve à mutação puntiforme no gene da enzima-alvo. Observou-se resistência de baixo nível com o uso prolongado. No entanto, as concentrações locais alcançadas com as aplicações tópicas estão bem acima dessa CIM, e esse nível de resistência não causa insucesso clínico. A resistência de alto nível, com CIMs que superam 1.000 mcg/mL, deve-se à presença de um segundo gene da isoleucil tRNA-sintetase, codificado por plasmídeo. A resistência de alto nível resulta em perda completa da atividade. As cepas com resistência de alto nível provocaram surtos hospitalares de infecção e colonização estafilocócicas. Embora taxas mais elevadas de resistência sejam encontradas com o uso intensivo da mupirocina, a maioria dos isolados estafilocócicos ainda é sensível.

A mupirocina está indicada no tratamento tópico de infecções cutâneas menores, como o impetigo (ver Capítulo 61). A aplicação tópica sobre grandes áreas infectadas, como úlceras de decúbito ou feridas cirúrgicas abertas, é um importante fator para o surgimento de cepas resistentes à mupirocina, não sendo, então, recomendada. A mupirocina elimina efetivamente o estado de portador nasal de *S. aureus* em pacientes ou profissionais de saúde, porém os resultados são mistos com relação à capacidade de evitar a subsequente infecção estafilocócica.

POLIMIXINAS

As polimixinas formam um grupo de peptídeos básicos ativos contra bactérias Gram-negativas, e nele estão incluídas a **polimixina B** e a **polimixina E** (**colistina**). As polimixinas são detergentes catiônicos. Elas se fixam às membranas celulares bacterianas, rompendo-as. Também se ligam e inativam a endotoxina. Os organismos Gram-positivos, *Proteus* sp., e *Neisseria* sp. são resistentes.

Em razão das toxicidades significativas decorrentes de sua administração sistêmica (especialmente nefrotoxicidade), até recentemente as polimixinas estavam em grande parte restritas ao uso tópico. As pomadas que contêm polimixina B, 0,5 mg/g, em associação com bacitracina ou com neomicina (ou ambas) são aplicadas em lesões cutâneas superficiais infectadas. O aparecimento de cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes a todos os outros agentes renovou o interesse pelas polimixinas como agentes parenterais para terapia de salvamento de infecções provocadas por esses organismos.

FIDAXOMICINA

A **fidaxomicina** é um antibiótico macrocíclico de espectro reduzido ativo contra anaeróbios e aeróbios Gram-positivos, mas sem atividade contra bactérias Gram-negativas. A fidaxomicina inibe a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade sigma da RNA-polimerase. Quando administrada por via oral, a absorção sistêmica é desprezível, porém as concentrações fecais são elevadas. A fidaxomicina foi aprovada pela FDA para tratamento da colite por *C. difficile* em adultos. Ela é tão eficaz quanto a vancomicina oral e está associada a taxas menores de recidiva da doença. A fidaxomicina é administrada por via oral, em um comprimido de 200 mg, duas vezes ao dia, durante 10 dias.

ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

Os antissépticos urinários são agentes administrados por via oral com atividade antibacteriana na urina, mas pouco ou nenhum efeito antibacteriano sistêmico. Sua utilidade se limita às infecções do trato urinário inferior.

Nitrofurantoína

Em doses terapêuticas, a **nitrofurantoína** combate muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; no entanto, a *P. aeruginosa* e muitas cepas de *Proteus* apresentam resistência inerente. A nitrofurantoína tem mecanismo de ação complexo, não totalmente compreendido. A atividade antibacteriana parece manter correlação com a rápida conversão intracelular da nitrofurantoína em intermediários altamente reativos pelas redutases bacterianas. Esses intermediários reagem de maneira inespecífica com muitas proteínas ribossomais e rompem a síntese de proteínas, RNA, DNA e processos metabólicos. Não se sabe qual das múltiplas ações da nitrofurantoína é a principal responsável por sua atividade bactericida.

Não há resistência cruzada entre a nitrofurantoína e outros agentes antimicrobianos, e a resistência aparece lentamente. À medida que a resistência ao sulfametoxazol-trimetoprima e às fluoroquinolonas se torna mais comum com a *Escherichia coli*, a nitrofurantoína passa a ser um agente alternativo importante para uso oral no tratamento de infecção não complicada do trato urinário.

A nitrofurantoína é bem absorvida após a administração. É metabolizada e excretada de forma tão rápida que não há qualquer ação antibacteriana sistêmica. O fármaco é excretado na urina por meio de filtração glomerular e secreção tubular. Com as doses diárias médias, concentrações de 200 mcg/mL são atingidas na urina. Na insuficiência renal, os níveis urinários são insuficientes para a ação antibacteriana, mas os níveis sanguíneos elevados podem provocar toxicidade. A nitrofurantoína está contraindicada nos pacientes com insuficiência renal significativa (depuração da creatinina < 60 mL/min).

A posologia para infecção do trato urinário em adultos é 100 mg por via oral, administrados quatro vezes ao dia. Uma apresentação de ação longa pode ser administrada duas vezes ao dia. Cada cápsula de ação prolongada contém duas formas de nitrofurantoína, 25% do conteúdo é formado por nitrofurantoína macrocristalina, com dissolução e absorção mais lentas que o monoidrato de nitrofurantoína, e os 75% restantes são formados por nitrofurantoína monoidratada contida na mistura que, quando exposta aos sucos gástrico e intestinal, formam uma matriz em gel que libera a nitrofurantoína ao longo do tempo.

O fármaco não deve ser utilizado no tratamento de infecção do trato urinário superior. É desejável manter o pH urinário

booksmedicos.org

abaixo de 5,5, o que aumenta bastante a atividade do fármaco. Uma dose única diária de 100 mg de nitrofurantoína pode evitar infecções recorrentes do trato urinário em algumas mulheres.

Anorexia, náuseas e vômitos são os principais efeitos colaterais da nitrofurantoína. Ocorrem neuropatias e anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A nitrofurantoína antagoniza a ação do ácido nalidíxico. Exantemas, infiltração e fibrose pulmonar e outras reações de hipersensibilidade foram reportadas.

Mandelato e hipurato de metenamina

O mandelato de metenamina é o sal do ácido mandélico e metenamina, com propriedades desses dois antissépticos urinários. O hipurato de metenamina é o sal do ácido hipúrico e metenamina. Abaixo do pH de 5,5, a metenamina libera formaldeído, que é antibacteriano (ver "Aldeídos", adiante). O ácido mandélico e o ácido hipúrico, administrados por via oral, são excretados inalterados na urina, na qual essas substâncias combatem algumas bactérias Gram-negativas quando o pH é inferior a 5,5.

O mandelato de metenamina, 1 g, quatro vezes ao dia, ou o hipurato de metenamina, 1 g, duas vezes ao dia por via oral (crianças, 50 mg/kg/dia ou 30 mg/kg/dia, respectivamente), é utilizado apenas como antisséptico urinário para suprimir, e não tratar, a infecção do trato urinário. Agentes acidificantes (p. ex., ácido ascórbico, 4 a 12 g/dia) podem ser administrados para reduzir o pH urinário abaixo de 5,5. As sulfonamidas não devem ser administradas ao mesmo tempo porque podem formar um composto insolúvel com o formaldeído liberado pela metenamina. Os pacientes tratados com mandelato de metenamina podem apresentar testes falsamente elevados para os metabólitos da catecolamina.

■ DESINFETANTES, ANTISSÉPTICOS E ESTERILIZANTES

Os desinfetantes são agentes químicos ou procedimentos físicos que inibem ou matam microrganismos (Tabela 50-1).

TABELA 50-2 Termos comumente usados relacionados com a morte química e física de microrganismos

Antissepsia	Aplicação de um agente em um tecido vivo com a finalidade de evitar infecção
Descontaminação	Destruição ou redução acentuada do número ou da atividade dos microrganismos
Desinfecção	Tratamento químico ou físico que destrói a maioria dos micróbios vegetativos ou vírus, mas não os esporos, em ou sobre superfícies inanimadas
Higienização	Redução da carga microbiana sobre uma superfície inanimada até um nível considerado aceitável para fins de saúde pública
Esterilização	Processo destinado a matar ou remover todos os tipos de microrganismos, inclusive esporos, geralmente incluindo vírus, com probabilidade de sobrevida aceitavelmente baixa
Pasteurização	Processo que mata os microrganismos não esporulantes por meio de água quente ou vapor entre 65 e 100°C

Os antissépticos são agentes desinfetantes com toxicidade suficientemente baixa para as células hospedeiras, de modo que podem ser usados diretamente sobre pele, mucosas ou feridas. Os esterilizantes matam células vegetativas e esporos quando aplicados a materiais por intervalos de tempo e temperatura apropriados. Alguns dos termos empregados nesse contexto estão definidos na Tabela 50-2.

A desinfecção impede a infecção ao reduzir a quantidade de organismos potencialmente infecciosos matando-os, removendo-os ou diluindo-os. A desinfecção pode ser feita por meio da aplicação de agentes químicos ou do uso de agentes físicos, como radiação ionizante, calor seco ou úmido, ou vapor superaquecido (autoclave, 120°C) para matar microrganismos. Com frequência, utiliza-se uma combinação de agentes, por exemplo, água e calor moderado durante um tempo (pasteurização), óxido de etileno e calor úmido (um esterilizante), ou adição de

TABELA 50-1 Atividades dos desinfetantes

	Bactérias			Vírus			Outros		
	Gram-positivos	*Gram-negativos*	*Álcool-ácido resistentes*	*Esporos*	*Lipofílicos*	*Hidrofílicos*	*Fungos*	*Cistos amebianos*	*Prions*
Alcoóis (isopropanol, etanol)	AS	AS	S	R	S	V	–	–	R
Aldeídos (glutaraldeído, formaldeído)	AS	AS	MS	S (lento)	S	MS	S	–	R
Gliconato de clorexidina	AS	MS	R	R	V	R	–	–	R
Hipoclorito de sódio, dióxido de cloro	AS	AS	MS	S (pH 7,6)	S	S (em altas concentrações)	MS	S	MS (em altas concentrações)
Hexaclorofeno	S (lento)	R	R	R	R	R	R	R	R
Iodopovidona	AS	AS	S	S (em altas concentrações)	S	R	S	S	R
Fenois, compostos de amônio quaternário	AS	AS	MS	R	S	R	S	–	R

AS, altamente sensível; S, sensível; MS, moderadamente sensível; R, resistente; V, variável; –, sem dados.

booksmedicos.org

desinfetante a um detergente. A prevenção da infecção também pode ser alcançada com a lavagem, que dilui o organismo potencialmente infeccioso, ou com o estabelecimento de uma barreira, por exemplo, luvas, conservante ou respirador, o que impede que o patógeno tenha acesso ao hospedeiro.

A **higiene das mãos** é o meio mais importante de evitar a transmissão de agentes infecciosos de uma pessoa para outra ou de regiões com alta carga microbiana, como boca, nariz ou intestino, para sítios potenciais de infecção. A lavagem das mãos com solução à base de álcool e sabão com água aquecida são métodos usados para remover bactérias. Desinfetantes da pele junto com detergente e água são geralmente usados como preparo pré-operatório para as mãos dos cirurgiões.

A avaliação da eficácia de antissépticos, desinfetantes e esterilizantes, embora aparentemente simples em princípio, é muito complexa. Os fatores a serem considerados em qualquer avaliação são resistência intrínseca do microrganismo, quantidade de microrganismos existente, populações mistas de organismos, quantidade de material orgânico presente (p. ex., sangue, fezes, urina), concentração e estabilidade do desinfetante e do esterilizante, tempo e temperatura de exposição, pH, hidratação e ligação do agente à superfície. Há ensaios de atividade padronizados e definidos para cada uso específico. A toxicidade para os seres humanos também deve ser avaliada. Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (EPA) regula os desinfetantes e esterilizantes, e a FDA, os antissépticos.

Os usuários de antissépticos, desinfetantes e esterilizantes precisam considerar suas toxicidades em curto e longo prazos porque podem ter atividade biocida geral e se acumular no ambiente ou no organismo Os desinfetantes e os antissépticos também podem ser contaminados por microrganismos resistentes – como esporos, *P. aeruginosa*, ou *Serratia marcescens* – passando, assim, a transmitir infecção. Muitos antissépticos tópicos interferem na cura de feridas em algum grau. A limpeza simples de feridas com água e sabão pode ser menos lesiva do que a aplicação de antissépticos.

Algumas das classes químicas de antissépticos, desinfetantes e esterilizantes serão brevemente descritas adiante. O leitor pode consultar as referências gerais para a descrição dos métodos de desinfecção física e esterilização.

ALCOÓIS

Os dois alcoóis mais empregados para antissepsia e desinfecção são o **etanol** e o **álcool isopropílico (isopropanol)**. Eles atuam rapidamente matando bactérias vegetativas, *Mycobacterium tuberculosis* e muitos fungos e inativando vírus lipofílicos. A concentração bactericida ideal é de 60 a 90% por volume em água. Os alcoóis provavelmente atuam por meio da desnaturação das proteínas. Não são utilizados como esterilizantes porque não são esporicidas, não penetram em material orgânico contendo proteína, podem não ser ativos contra vírus hidrofílicos e carecem de ação residual, pois evaporam por completo. Seu efeito secante sobre a pele pode ser parcialmente aliviado com a adição de emolientes à formulação. Demonstrou-se que a higiene das mãos à base de álcool reduz a transmissão de patógenos bacterianos associados aos cuidados de saúde e é recomendada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) como o método preferencial de descontaminação das mãos em ambientes de atenção à saúde. A higiene das mãos com álcool não é efetiva contra os esporos do *C. difficile*, e a lavagem assídua das mãos com água e sabão ainda é necessária para a descontaminação depois de se cuidar de paciente com infecção por esse organismo.

Os alcoóis são inflamáveis, por isso devem ser armazenados em áreas frias e bem ventiladas. Deve-se permitir que evaporem antes de cauterização, eletrocirurgia ou cirurgia a laser. Os alcoóis podem ser lesivos quando aplicados diretamente no tecido corneal. Por conseguinte, instrumentos como tonômetros desinfetados em álcool devem ser enxaguados com água estéril ou o álcool deve evaporar antes de sua utilização.

CLOREXIDINA

A clorexidina é uma biguanida catiônica com solubilidade muito baixa em água. O digliconato de clorexidina hidrossolúvel é empregado como antisséptico nas formulações à base de água. A clorexidina é ativa contra bactérias vegetativas e micobactérias e apresenta atividade moderada contra fungos e vírus. Ela é fortemente adsorvida às membranas bacterianas, causando extravasamento de pequenas moléculas e precipitação de proteínas citoplasmáticas. É ativa em pH de 5,5 a 7,0. O gliconato de clorexidina tem ação mais lenta do que os alcoóis, mas, em razão de sua persistência, possui atividade residual quando usado de forma repetida, produzindo ação bactericida equivalente a dos alcoóis. A clorexidina é mais efetiva contra cocos Gram-positivos e menos ativa contra bastonetes Gram-positivos e Gram-negativos. A germinação do esporo é inibida pela clorexidina. O digliconato de clorexidina é resistente à inibição pelo sangue e materiais orgânicos. Contudo, os agentes aniônicos e não iônicos em hidratantes, sabões neutros e surfactantes podem neutralizar sua ação. As formulações de digliconato de clorexidina com concentração de 4% apresentam atividade antibacteriana um pouco maior do que as formulações a 2% mais modernas. A combinação de gliconato de clorexidina e álcool a 70%, disponível em alguns países, inclusive nos Estados Unidos, é o agente preferencial para a antissepsia cutânea em muitos procedimentos cirúrgicos e percutâneos. A vantagem dessa combinação em relação à iodopovidona advém de sua ação mais rápida após a aplicação, manutenção da atividade depois de exposição a líquidos orgânicos, e persistência da atividade sobre a pele. A clorexidina possui ação irritativa ou sensibilizante da pele muito baixa. A toxicidade oral também é baixa porque a clorexidina é muito mal absorvida no trato alimentar. A clorexidina não deve ser empregada durante cirurgia na orelha média porque provoca surdez neurossensorial. Há toxicidade neural similar em neurocirurgias.

HALOGÊNIOS

Iodo

O iodo em solução de 1:20.000 é bactericida em um minuto e mata esporos em 15 minutos. A tintura de iodo USP contém 2% de iodo e 2,4% de iodeto de sódio em álcool. É o antisséptico mais ativo para a pele intacta. Não se costuma utilizá-lo em razão das graves reações de hipersensibilidade que podem ocorrer e das manchas que produz em roupas e curativos.

Iodóforos

Os iodóforos são complexos de iodo com um agente de superfície ativo, como a **polivinilpirrolidona (PVP; iodopovidona)**. Os iodóforos conservam a atividade do iodo. Matam bactérias

booksmedicos.org

vegetativas, micobactérias, fungos e vírus portadores de lipídeos. Podem ser esporicidas com exposição prolongada. Os iodóforos são empregados como antissépticos ou desinfetantes, contendo mais iodo no caso da última função. A quantidade de iodo livre é baixa, porém é liberada à medida que a solução se dilui. Uma solução iodófora deve ser diluída de acordo com as orientações do fabricante para que se obtenha a atividade plena.

Os iodóforos são menos irritantes e têm menor probabilidade de produzir hipersensibilidade cutânea do que a tintura de iodo. Precisam de tempo de secagem sobre a pele antes que se tornem ativos, o que pode ser uma desvantagem. Embora tenham espectro de atividade mais amplo do que a clorexidina, inclusive ação esporicida, os iodóforos não têm atividade persistente sobre a pele.

Cloro

O cloro é um agente oxidante forte e desinfetante universal muito utilizado na forma de solução de **hipoclorito de sódio** a 5,25%, formulação típica da **água sanitária**. Como as fórmulas podem variar, a concentração exata deve ser verificada no rótulo. A diluição de 1:10 de água sanitária (produzindo uma concentração de 0,525%) proporciona 5.000 ppm de cloro disponível. O CDC recomenda essa concentração para desinfecção de sangue derramado. Menos de 5 ppm matam as bactérias vegetativas, ao passo que até 5.000 ppm são necessários para a eliminação de esporos. Uma concentração entre 1.000 e 10.000 ppm é tuberculocida. A concentração de 100 ppm mata células vegetativas de fungos em uma hora, mas os esporos de fungos requerem 500 ppm. Os vírus são inativados por 200 a 500 ppm. As diluições de hipoclorito de sódio a 5,25% feitas em pH de 7,5 a 8,0 em água corrente mantêm suas atividades por meses, quando armazenadas em recipientes opacos e fechados. A abertura e o fechamento frequente do recipiente reduzem bastante sua atividade.

Como o cloro é inativado por sangue, soro, fezes e materiais que contêm proteína, as superfícies devem estar limpas antes que se aplique o desinfetante à base de cloro. O ácido hipocloroso não dissociado (HOCl) é o agente biocida ativo. Quando se aumenta o pH, forma-se o íon hipoclorito menos ativo, OCl^-. Quando soluções de hipoclorito entram em contato com o formaldeído, forma-se o carcinógeno diclorometila. A rápida evolução do gás de cloro irritante ocorre quando soluções de hipoclorito são misturadas a ácido ou a urina. As soluções são corrosivas para alumínio, prata e aço inoxidável.

Os compostos alternativos para liberação de cloro são o **dióxido de cloro** e a **cloramina T**. Esses agentes retêm cloro por mais tempo e possuem ação bactericida prolongada.

FENÓLICOS

O próprio **fenol** (talvez o mais antigo dos antissépticos cirúrgicos) deixou de ser empregado, mesmo como desinfetante, em razão de seu efeito corrosivo sobre os tecidos, de sua toxicidade quando absorvido e de seu efeito carcinogênico. As reações adversas são reduzidas com a formação de derivados nos quais um grupamento funcional substitui um átomo de hidrogênio no anel aromático. Os agentes fenólicos mais usados são ***o*-fenilfenol, *o*-benzil-*p*-clorofenol,** e **aminofenol *p*-terciário.** Com frequência, são usadas composições de derivados fenólicos. Algumas derivam de destilados da hulha, como cresois e xilenos. A absorção e a irritação cutâneas ainda ocorrem com esses derivados, sendo necessário cuidado em sua utilização. Frequentemente são adicionados detergentes para limpeza e remoção de material orgânico, que podem reduzir a atividade do composto fenólico.

Os compostos fenólicos rompem as membranas e paredes celulares, precipitam proteínas e inativam enzimas. São bactericidas (inclusive contra micobactérias) e fungicidas, capazes de inativar os vírus lipofílicos. Não são esporicidas. As recomendações dos fabricantes para diluição e tempo de exposição devem ser respeitadas.

Os desinfetantes fenólicos são usados para descontaminação pesada de superfícies em hospitais e laboratórios, como assoalhos, leitos e bancadas. Não são recomendados para uso em berçários, sobretudo na proximidade de lactentes, porque sua utilização foi associada à hiperbilirrubinemia. O emprego do **hexaclorofeno** como desinfetante cutâneo provocou edema cerebral e convulsões em lactentes prematuros e, ocasionalmente, em adultos.

COMPOSTOS DE AMÔNIO QUATERNÁRIO

Os compostos de amônio quaternário ("*quats*") são detergentes catiônicos ativos em superfície. O cátion ativo possui pelo menos uma cadeia longa de hidrocarbonetos que repele a água, o que concentra as moléculas em uma camada disposta sobre a superfície de soluções e de partículas coloidais ou suspensas. A porção de nitrogênio carregada do cátion possui alta afinidade com a água e impede a separação da solução. A ação bactericida dos compostos quaternários foi atribuída à inativação das enzimas produtoras de energia, à desnaturação de proteínas e à ruptura da membrana celular. Esses agentes são fungistáticos e esporostáticos e também inibem algas. São bactericidas para bactérias Gram-positivas e têm atividade moderada contra Gram-negativas. Os vírus lipofílicos são inativados. Não são tuberculicidas ou esporicidas, e não inativam vírus hidrofílicos. Os compostos de amônio quaternário se ligam à superfície da proteína coloidal no sangue, no soro e no leite e às fibras em algodão, esfregões, tecidos e toalhas de papel usados para sua aplicação, o que pode provocar a inativação do agente quando retirado da solução. São inativados por detergentes aniônicos (sabões), por muitos detergentes não iônicos e por íons de cálcio, magnésio, ferro e alumínio.

Os compostos quaternários são utilizados para higienização de superfícies não críticas (assoalhos, bancadas, etc.). Em razão da baixa toxicidade, passaram a ser empregados como higienizantes em instalações de produtos alimentares. O CDC recomenda que os compostos de amônio quaternário, como o **cloreto de benzalcônio**, *não* sejam utilizados como antissépticos, porque ocorreram vários surtos de infecções provocadas pelo crescimento de *Pseudomonas* e outras bactérias Gram-negativas em soluções antissépticas de amônio quaternário.

ALDEÍDOS

O **formaldeído** e o **glutaraldeído** são usados para desinfecção ou esterilização de instrumentos, como endoscópios de fibra óptica, equipamentos de terapia respiratória, hemodialisadores e instrumentais dentários que não suportam exposição às temperaturas altas da esterilização por vapor. Não corroem metal, plástico ou borracha. Esses agentes têm amplo espectro de atividade contra microrganismos e vírus. Agem por alquilação de

booksmedicos.org

grupamentos químicos em proteínas e ácidos nucleicos. Falhas de desinfecção ou de esterilização podem ocorrer em consequência de diluição abaixo da concentração sabidamente efetiva, de presença de material orgânico e de impossibilidade do líquido penetrar nos pequenos canais dos instrumentos. Estão disponíveis banhos de circulação automática que aumentam a penetração da solução de aldeído no instrumento ao mesmo tempo em que diminuem a exposição do operador aos vapores irritantes.

O formaldeído encontra-se disponível na forma de uma solução de 40% do peso por volume em água (**formalina** a 100%). Uma solução de formaldeído a 8% em água possui amplo espectro de atividade contra bactérias, fungos e vírus. A atividade esporicida pode durar até 18 horas. A rapidez de sua ação aumenta quando em solução de isopropanol a 70%. As soluções de formaldeído são utilizadas para desinfecção de alto nível de hemodialisadores, preparação de vacinas e preservação e embalsamamento de tecidos. As soluções de formaldeído a 4% (formalina a 10%) utilizadas para fixação e para embalsamamento de tecidos podem não ser micobactericidas.

O glutaraldeído é um dialdeído (1,5-pentanedial). As soluções de glutaraldeído a 2% de peso por volume são utilizadas com maior frequência. A solução deve ser alcalinizada até atingir pH entre 7,4 e 8,5 para sua ativação. As soluções ativadas eliminam bactérias, esporos, fungos e vírus hidrofílicos e lipofílicos. O glutaraldeído possui maior atividade esporicida do que o formaldeído, mas sua atividade tuberculicida pode ser menor. A ação letal contra micobactérias e esporos pode exigir exposição prolongada. Uma vez ativadas, as soluções possuem vida de armazenamento de 14 dias; após esse período a polimerização reduz sua atividade. Outros meios de ativação e estabilização podem aumentar a vida útil de armazenamento. Como as soluções de glutaraldeído são reutilizadas com frequência, a razão mais comum para perda da atividade é a diluição e a exposição a material orgânico. Recomenda-se o uso de fitas de teste para medir a atividade residual.

O formaldeído possui odor pungente característico e é altamente irritante para as mucosas respiratórias e olhos nas concentrações de 2 a 5 ppm. A United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) declarou que o formaldeído é um carcinógeno potencial e estabeleceu um padrão para exposição ocupacional com limite de exposição média ponderada no tempo (TWA, *time-weighted average*) de 0,75 ppm em 8 horas. Aconselham-se medidas de proteção para os profissionais de saúde expostos a concentrações de glutaraldeído acima de 0,2 ppm. Aumento da renovação do ar, confinamento em gabinetes com exaustão, tampas herméticas nos aparelhos de exposição e uso de equipamento de proteção individual, como óculos, respiradores e luvas, podem ser necessários para que não se ultrapassem os limites de exposição.

O **ortoftalaldeído (OPA)** é um esterilizante químico dialdeído fenólico com espectro de atividade comparável ao do glutaraldeído, embora seja um bactericida de ação bem mais rápida. Em geral, a solução contém OPA a 0,55%. Desinfecção de alto nível pode ser obtida em 12 minutos na temperatura ambiente, em comparação com 45 minutos no caso de glutaraldeído a 2,4%. Diferentemente do glutaraldeído, o OPA não requer ativação, irrita menos as mucosas e não exige monitoração da exposição. Possui boa compatibilidade com materiais e perfil de segurança ambiental aceitável. O OPA é útil para desinfecção ou esterilização de endoscópios, instrumentos cirúrgicos e outros equipamentos médicos.

ÁGUA SUPEROXIDADA

A eletrólise do soro fisiológico fornece uma mistura de oxidantes, principalmente ácido hipocloroso e cloro, com potentes propriedades desinfetantes e esterilizantes. A solução produzida no processo, que tem sido anunciada e comercializada para desinfecção de endoscópios e materiais dentários, tem rápida ação bactericida, fungicida, tuberculicida e esporicida. Obtém-se desinfecção de alto nível com contato por 10 minutos. A solução é atóxica e não causa irritação, não exigindo precauções de descarte especiais.

COMPOSTOS DE PEROXIGÊNIO

Os compostos de peroxigênio, **peróxido de hidrogênio** e **ácido peracético** possuem grande atividade letal e amplo espectro contra bactérias, esporos, vírus e fungos, quando utilizados na concentração apropriada. Apresentam a vantagem de que seus produtos de decomposição não são tóxicos e não prejudicam o ambiente. Consistem em oxidantes poderosos empregados sobretudo como desinfetantes e esterilizantes.

O peróxido de hidrogênio é um desinfetante muito eficaz quando usado em objetos inanimados ou materiais com baixo conteúdo orgânico, como a água. Os organismos portadores das enzimas catalase e peroxidase degradam rapidamente o peróxido de hidrogênio. Os produtos de degradação inócuos são oxigênio e água. As soluções concentradas contendo H_2O_2 a 90% em peso por volume são preparadas por meios eletroquímicos. Quando diluídas em água desionizada de alta qualidade até 6% e 3% e colocadas em recipientes limpos, permanecem estáveis. As concentrações de peróxido de hidrogênio entre 10 e 25% são esporicidas. O peróxido de hidrogênio em fase de vapor (VPHP) é um esterilizante gasoso frio com potencial de substituir os gases tóxicos ou carcinogênicos óxido de etileno e formaldeído. O VHPH não precisa de compartimento pressurizado e é ativo em temperaturas maiores que 4ºC e em concentrações maiores que 4 mg/L. É incompatível com líquidos e produtos da celulose. Penetra na superfície de alguns plásticos. Um equipamento automático, que emprega peróxido de hidrogênio vaporizado ou peróxido de hidrogênio misturado com ácido fórmico, está disponível para esterilização de endoscópios.

O ácido peracético (CH_3COOOH) é preparado comercialmente a partir de peróxido de hidrogênio a 90%, ácido acético e ácido sulfúrico como catalisador. Em sua forma pura, é explosivo. Costuma ser empregado em solução diluída e transportado em recipientes com tampas ventiladas para evitar aumento da pressão quando o oxigênio é liberado. O ácido peracético é mais ativo do que o peróxido de hidrogênio como agente bactericida e esporicida. Concentrações de 250 a 500 ppm são efetivas contra uma ampla gama de bactérias em 5 minutos em pH 7,0 a 20ºC. Os esporos bacterianos são inativados por 500 a 30.000 ppm de ácido peracético. Na presença de matéria orgânica, há necessidade de concentrações apenas um pouco maiores. Os vírus exigem exposições variáveis. Os enterovírus requerem 2.000 ppm durante 15 a 30 minutos para que sejam inativados.

Um aparelho automático, que emprega ácido peracético líquido tamponado com concentração de 0,1 a 0,5%, foi desenvolvido para esterilização de instrumentos médicos, cirúrgicos e odontológicos. Os sistemas de esterilização com ácido peracético também foram adotados para hemodialisadores. As indústrias de processamento de alimentos e bebidas empregam

booksmedicos.org

muito o ácido peracético porque os produtos de clivagem em alta diluição não produzem odor, sabor ou toxicidade questionáveis, e não há necessidade de edulcoração.

O ácido peracético é um potente promotor tumoral, mas um carcinógeno fraco. Não é mutagênico no teste de Ames.

METAIS PESADOS

Os metais pesados, sobretudo o mercúrio e a prata, atualmente raras vezes são empregados como desinfetantes. O mercúrio é um perigo ambiental, e algumas bactérias patogênicas desenvolveram resistência mediada por plasmídeo. A hipersensibilidade ao timerosal é comum, possivelmente em até 40% da população. Esses compostos são absorvidos da solução por fechos de borracha e plástico. O **timerosal** a 0,001 a 0,004% ainda é usado com segurança como conservante de vacinas, antitoxinas e soros imunes. Embora nunca se tenha estabelecido uma ligação etiológica com o autismo, existem vacinas sem timerosal disponíveis para uso em crianças e mulheres grávidas.

Os sais de prata inorgânicos são fortemente bactericidas. O **nitrato de prata**, 1:1.000, foi usado com frequência principalmente para prevenção de oftalmite gonocócica em neonatos. As pomadas de antibiótico substituíram o nitrato de prata nessa indicação. A **sulfadiazina de prata** libera prata lentamente e é empregada para suprimir o crescimento bacteriano em queimaduras (ver Capítulo 46).

ESTERILIZANTES

Durante muitos anos, o **vapor pressurizado (autoclavagem)** a 120ºC durante 30 minutos foi o método básico de esterilização de instrumentos e outros materiais resistentes ao calor. Quando a autoclavagem não é possível, como é o caso de instrumentos com lentes e materiais que contêm plástico e borracha, o **óxido de etileno** – diluído com fluorocarbono ou dióxido de carbono para reduzir o risco de explosão – é utilizado na concentração de 440 a 1.200 mg/L, entre 45 e 60ºC, com umidade relativa de 30 a 60%. Concentrações mais altas têm sido utilizadas para aumentar a penetração.

O óxido de etileno é classificado como mutagênico e carcinogênico. O limite de exposição permitido (PEL, *permissible exposure limit*) pela OSHA para o óxido de etileno é 1 ppm calculada como média ponderada no tempo. Os esterilizantes alternativos, atualmente cada vez mais utilizados, são peróxido de hidrogênio em fase de vapor, ácido peracético, ozônio, plasma gasoso, dióxido de cloro, formaldeído e oxido de propileno. Cada um desses esterilizantes apresenta vantagens e problemas potenciais. Os sistemas automatizados com ácido peracético estão sendo cada vez mais empregados para descontaminação de alto nível e esterilização de endoscópios e hemodialisadores em razão de sua efetividade, seus componentes automatizados e da baixa toxicidade dos produtos residuais de esterilização.

CONSERVANTES

Os desinfetantes são empregados como conservantes para evitar crescimento excessivo de bactérias e fungos em produtos farmacêuticos, soros e reagentes laboratoriais, produtos cosméticos e lentes de contato. Os frascos de medicação para uso contínuo que podem ser repetidamente penetrados por meio de diafragma de borracha, os colírios e as gotas nasais precisam de conservantes. Os conservantes não devem ser irritantes ou tóxicos para os tecidos nos quais serão aplicados; devem ser eficazes na prevenção do crescimento de microrganismos que possam contaminá-los e devem ter solubilidade e estabilidade suficientes para que permaneçam ativos.

Os agentes conservantes mais utilizados são os ácidos orgânicos, como o **ácido benzoico** e seus sais, os **parabenos** (alquil ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico), o ácido sórbico e seus sais, os compostos fenólicos, os compostos de amônio quaternário, alcoóis e mercuriais, como o timerosal em concentrações de 0,001 a 0,004%.

RESUMO Antimicrobianos diversos

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
NITROIMIDAZOL				
• Metronidazol	Ruptura da cadeia de transporte de elétrons	Atividade bactericida contra bactérias anaeróbias e protozoários sensíveis	Infecções por anaeróbios • vaginite • colite por *C. difficile*	Oral ou IV • depuração hepática ($t_{½}$ 8 h) • reação semelhante à do dissulfiram quando administrado com álcool • *Toxicidade:* desconforto gastrintestinal • sabor metálico • neuropatia • convulsões
• *Tinidazol: oral; similar ao metronidazol, porém administrado uma vez ao dia; aprovado para* Trichomonas, *giardíase e amebíase*				
MACROLÍDEO				
• Fidaxomicina	Inibe a RNA-polimerase bacteriana	Bactericida para bactérias Gram-positivas	Colite por *C. difficile*	Oral • níveis sanguíneos desprezíveis • *Toxicidade:* desconforto gastrintestinal inespecífico
ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS				
• Nitrofurantoína	Não inteiramente esclarecido • rompe a síntese proteica e inibe múltiplos sistemas enzimáticos bacterianos	Atividade bacteriostática ou bactericida contra bactérias sensíveis	Infecções não complicadas do trato urinário • profilaxia em longo prazo	Oral • depuração renal rápida ($t_{½}$ 0,5 h) • níveis sanguíneos desprezíveis • contraindicada na insuficiência renal • *Toxicidade:* desconforto gastrintestinal • neuropatias • pneumonite por hipersensibilidade
• *Hipurato e mandelato de metenamina: oral: libera formaldeído em pH ácido na urina; usado apenas para supressão de infecções do trato urinário, e não para seu tratamento*				

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
ANTIMICROBIANOS DIVERSOS
Colistimetato sódico
Fidaxomicina
Hipurato de metenamina
Mandelato de metenamina
Metronidazol
Mupirocina
Nitrofurantoína
Polimixina B (sulfato)
DESINFETANTES, ANTISSÉPTICOS E ESTERILIZANTES
Benzalcônio

NOME GENÉRICO
Gliconato de clorexidina tópico
Gliconato de clorexidina, colutório: 0,12%
Glutaraldeído
Hexaclorofeno
Iodo aquoso (solução de Lugol)
Iodopovidona
Nitrato de prata
Nitrofurazona
Ortoftalaldeído
Peróxido de benzoíla
Timerosal
Tintura de iodo

REFERÊNCIAS

Bischoff WE et al: Handwashing compliance by health care workers: The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. Arch Intern Med 2000;160:1017.

Chambers HF, Winston LG: Mupirocin prophylaxis misses by a nose. Ann Intern Med 2004;140:484.

Gordin FM et al: Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based hand-rub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:650.

Humphreys PN: Testing standards for sporicides. J Hosp Infect 2011;77:193.

Louie TJ et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile infection*. N Engl J Med 2011;364:422.

Meyer GW: Endoscope disinfection. UpToDate 2012.

Noorani A et al: Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. Br J Surg 2010;97:1614.

Rutala WA, Weber DJ: New disinfection and sterilization methods. Emerg Infect Dis 2001;7:348.

Tinidazole. Med Lett Drugs Ther 2004;46:70.

Widmer AF, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In: Murray PR et al (editors): *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O paciente deve ser tratado com metronidazol oral, que é considerado o medicamento preferencial nos casos leves a moderados de colite associada ao *C. difficile*. A vancomicina oral também é uma alternativa aceita. O quarto deve ser limpo com solução de água sanitária (5.000 ppm), por ser esporicida. Outros desinfetantes esporicidas também seriam eficazes.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

51

Uso clínico dos agentes antimicrobianos

Harry W. Lampiris, MD, e Daniel S. Maddix, PharmD

ESTUDO DE CASO

Um paciente alcoolista de 51 anos apresenta-se ao departamento de emergência com febre, cefaleia, rigidez da nuca e estado mental alterado há 12 horas. Os sinais vitais são pressão arterial de 90/55 mmHg, pulso de 120/min, frequência respiratória de 30/min, temperatura retal de 40°C. O paciente se mostra minimamente responsivo à voz e não obedece aos comandos. O exame é significativo para paralisia do terceiro nervo craniano direito e rigidez da nuca. Os exames laboratoriais revelam contagem de leucócitos de 24.000/mm^3 com desvio para a esquerda, mas outros valores hematológicos e bioquímicos estão dentro dos limites de normalidade. Uma tomografia computadorizada (TC) craniana de emergência se mostra normal. Hemoculturas são obtidas, e uma punção lombar revela os seguintes valores do líquido cerebrospinal (LCS): leucócitos 5.000/mm^3, hemácias 10/mm^3, proteína 200 mg/dL, glicose 15 mg/dL (glicose sérica de 96 obtida ao mesmo tempo). A coloração de Gram do LCS revela cocos Gram-positivos em pares. Qual é o diagnóstico mais provável deste paciente? Quais organismos devem ser tratados de forma empírica? Há outras intervenções farmacológicas a serem consideradas antes da terapia antimicrobiana?

O desenvolvimento de fármacos antimicrobianos representa um dos avanços mais importantes na terapêutica, tanto no controle como na cura de infecções graves e na prevenção e no tratamento de complicações infecciosas de outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia do câncer, imunossupressão e cirurgia. No entanto, é avassaladora a evidência de que os agentes antimicrobianos são prescritos em excesso nos ambientes ambulatoriais nos Estados Unidos, e a disponibilidade de agentes antimicrobianos sem prescrição em muitos países em desenvolvimento já limitou muito as opções terapêuticas do tratamento de infecções com risco à vida, ao facilitar o desenvolvimento da resistência. Por conseguinte, o médico deve determinar em primeiro lugar se a terapia antimicrobiana é justificada para determinado paciente. As perguntas específicas que devem ser feitas incluem as seguintes:

1. Há indicação de uso de agente antimicrobiano com base nas manifestações clínicas? Ou é prudente aguardar até que essas manifestações se evidenciem?
2. Amostras clínicas apropriadas foram obtidas para estabelecer um diagnóstico microbiológico?
3. Quais são os prováveis agentes etiológicos para a doença do paciente?
4. Que medidas devem ser tomadas para proteger os indivíduos expostos ao caso-índice para evitar casos secundários, e que medidas devem ser implementadas para evitar exposição adicional?
5. Há evidência clínica (p. ex., a partir de estudos clínicos bem executados) de que a terapia antimicrobiana produzirá benefício clínico para o paciente?

Uma vez identificada uma etiologia específica com base nos exames microbiológicos, as seguintes perguntas adicionais devem ser consideradas:

1. Se um determinado patógeno microbiano tiver sido identificado, é possível substituir o fármaco empírico inicial por um agente com espectro mais restrito?
2. Um único agente é suficiente ou há necessidade de combinação de agentes?
3. Quais são a dose, a via de administração e a duração da terapia ideais para o caso?
4. Quais exames específicos (p. ex., teste de sensibilidade) devem ser realizados para identificar os pacientes que não responderão ao tratamento?
5. Que medidas auxiliares podem ser realizadas para erradicar a infecção? Por exemplo, há indicação de cirurgia para remoção de tecido desvitalizado ou de corpos estranhos – ou drenagem de abscesso – nos quais os agentes antimicrobianos podem ser incapazes de penetrar? É possível reduzir a

booksmedicos.org

dosagem da terapia imunossupressora nos pacientes submetidos a transplante de órgão? É possível reduzir a morbidade ou a mortalidade decorrentes da infecção diminuindo-se a resposta imunológica do hospedeiro à infecção (p. ex., com o uso de corticosteroides para tratamento da pneumonia grave por *Pneumocystis jiroveci* ou de meningite por *Streptococcus pneumoniae*)?

■ TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

Os agentes antimicrobianos frequentemente são utilizados antes que se conheça o patógeno responsável por determinada doença ou a sensibilidade a determinado agente antimicrobiano. Esse uso de agente antimicrobiano é denominado terapia empírica (ou presuntiva), e se baseia na experiência acumulada com cada entidade clínica. A justificativa para a terapia empírica costuma ser a esperança de que a intervenção precoce melhore o resultado; na melhor das situações, isso foi estabelecido por estudos clínicos prospectivos controlados por placebo e duplo-cegos. Por exemplo, o tratamento de episódios febris nos pacientes com câncer neutropênico com terapia antimicrobiana empírica mostrou ter importantes benefícios nas avaliações de morbidade e mortalidade, ainda que o agente bacteriano específico responsável pela febre seja determinado apenas na minoria desses episódios.

Por fim, há muitas patologias, como determinados episódios de pneumonia adquirida na comunidade, nas quais é difícil identificar um patógeno específico. Nesses casos, uma resposta clínica à terapia empírica pode ser um importante indício do possível patógeno.

Com frequência, os sinais e sintomas da infecção são reduzidos como consequência da terapia empírica, e os resultados dos exames microbiológicos, quando disponíveis, estabelecem um diagnóstico microbiológico específico. No momento em que o organismo patogênico responsável pela doença é identificado, a terapia empírica ideal deve ser modificada para a **terapia definitiva**, cuja cobertura tende a ser mais estrita e a administração por período apropriado, com base nos resultados dos ensaios clínicos ou na experiência acumulada, quando não há dados de ensaios clínicos disponíveis.

Abordagem à terapia empírica

O início da terapia empírica deve seguir uma abordagem específica e sistemática.

A. Formulação de um diagnóstico clínico para a infecção microbiana

Usando todos os dados disponíveis, o médico deve estabelecer que há uma síndrome clínica compatível com uma infecção (p. ex., pneumonia, celulite, sinusite).

B. Obtenção de amostras para exame laboratorial

O exame de amostras coradas por microscopia ou o exame simples de uma amostra de urina não centrifugada para leucócitos e bactérias podem proporcionar imediatamente indícios etiológicos importantes. As culturas de sítios anatômicos selecionados (sangue, escarro, urina, líquido cerebrospinal e fezes) e os métodos sem cultura (testes de antígenos, reação em cadeia de polimerase e sorologia) também podem confirmar os agentes etiológicos específicos.

C. Formulação de um diagnóstico microbiológico

A história, o exame físico e os resultados laboratoriais imediatamente disponíveis (p. ex., coloração de Gram da urina ou do escarro) podem fornecer informações altamente específicas. Por exemplo, em um homem jovem com uretrite e esfregaço corado por Gram coletado do meato uretral demonstrando diplococos Gram-negativos intracelulares, o patógeno mais provável é a *Neisseria gonorrhoeae*. No último caso, no entanto, o médico deve estar ciente de que uma quantidade significativa de pacientes com uretrite gonocócica apresenta colorações de Gram negativas para o organismo, e que um número significativo de pacientes com uretrite gonocócica é portador de infecção concomitante por clamídias, que não são demonstradas no esfregaço corado por Gram.

D. Determinação da necessidade da terapia empírica

Uma decisão clínica importante é iniciar ou não a terapia empírica com base, em parte, na experiência e, em parte, nos dados de ensaios clínicos. A terapia empírica está indicada em caso de risco significativo de morbidade grave se a terapia for postergada até que se detecte um patógeno específico com as análises laboratoriais.

Em outros cenários, a terapia empírica pode estar indicada por motivos de saúde pública e não por desfechos superiores da terapia demonstrados em pacientes específicos. Por exemplo, a uretrite em um jovem sexualmente ativo normalmente requerer tratamento para *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* independentemente de haver confirmação microbiológica no momento do diagnóstico. Justifica-se a terapia empírica em razão do risco de não adesão às consultas de acompanhamento nessa população, o que poderia levar à transmissão desses patógenos sexualmente transmissíveis.

E. Instituição do tratamento

A seleção da terapia empírica pode basear-se no diagnóstico microbiológico ou em um diagnóstico clínico sem indícios microbiológicos disponíveis. Quando não há informação microbiológica disponível, o espectro antimicrobiano do agente ou dos agentes escolhidos necessariamente deve ser mais amplo, levando em consideração os patógenos mais provavelmente responsáveis pela doença do paciente.

Escolha do agente antimicrobiano

A seleção entre vários agentes depende de **fatores do hospedeiro**, que incluem: (1) estados patológicos concomitantes (p. ex., Aids, neutropenia em razão do uso de quimioterapia citotóxica, transplante de órgão, doença renal ou hepática crônica grave) ou uso de medicamentos imunossupressores; (2) efeitos medicamentosos adversos prévios; (3) eliminação ou destoxificação prejudicada do fármaco (pode ser geneticamente predeterminada, porém, com maior frequência, está associada à função renal ou hepática prejudicada em razão de doença subjacente); (4) idade do paciente; (5) gravidez; e (6) exposição epidemiológica (p. ex., exposição a animal de estimação ou familiar doente, hospitalização recente, viagem recente, exposição ocupacional ou novo parceiro sexual).

Os **fatores farmacológicos** incluem: (1) cinética de absorção, distribuição e eliminação; (2) capacidade do fármaco de ser liberado no local da infecção; (3) toxicidade potencial do agente; e (4) interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com outros fármacos.

booksmedicos.org

O conhecimento da **sensibilidade** de um organismo a um agente específico em um ambiente hospitalar ou comunitário é importante na seleção da terapia empírica. Diferenças farmacocinéticas entre agentes com espectros antimicrobianos similares podem ser exploradas para reduzir a frequência de administração (p. ex., a ceftriaxona, ertapeném ou daptomicina podem ser convenientemente administrados uma vez a cada 24 horas). Por fim, existem cada vez mais considerações referentes ao custo da terapia antimicrobiana, principalmente quando múltiplos agentes com eficácia e toxicidade comparáveis estão disponíveis para uma infecção específica. A mudança de antibióticos intravenosos para orais em caso de administração prolongada pode ser particularmente custo-efetiva.

Nas Tabelas 51-1 e 51-2, encontram-se breves orientações sobre a terapia empírica com base no suposto diagnóstico microbiano e no sítio da infecção.

■ TERAPIA ANTIMICROBIANA DE INFECÇÕES COM ETIOLOGIA CONHECIDA

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA CULTURA

As amostras adequadamente obtidas e processadas para cultura costumam fornecer informações confiáveis sobre a etiologia da infecção. A falta de diagnóstico microbiológico confirmatório pode decorrer do seguinte:

1. Erro de amostragem, por exemplo, obtenção de culturas após iniciar antibioticoterapia, ou contaminação das amostras enviadas para cultura.
2. Organismos não cultiváveis ou de crescimento lento (*Histoplasma capsulatum, Bartonella* ou espécies de *Brucella*), para os quais as culturas frequentemente costumam ser descartadas antes que tenha ocorrido crescimento suficiente para a detecção.
3. Solicitação de cultura para bactérias quando a infecção é causada por outros organismos.
4. Não reconhecimento da necessidade de meios especiais ou de técnicas de isolamento (p. ex., ágar com carvão para extrato de levedura para o isolamento de espécies de *Legionella*, sistema de cultura em tecidos em frasco-prateleira para isolamento rápido do citomegalovírus).

Mesmo em um cenário de doença infecciosa clássica para a qual as técnicas de isolamento estão estabelecidas há décadas (p. ex., pneumonia pneumocócica, tuberculose pulmonar, faringite estreptocócica), a sensibilidade da técnica de cultura pode ser inadequada para identificar todos os casos da doença.

ORIENTAÇÃO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA INFECÇÕES ESTABELECIDAS

Testes de sensibilidade

O teste de patógenos bacterianos *in vitro* para sua sensibilidade a agentes antimicrobianos é extremamente valioso na confirmação da sensibilidade, sendo ideal para um fármaco antimicrobiano atóxico com espectro restrito. Os testes medem a concentração do fármaco necessária para inibir o crescimento do organismo (**concentração inibitória mínima [CIM]**) ou para matar o organismo (**concentração bactericida mínima [CBM]**). Os resultados desses exames podem então ser correlacionados com as concentrações medicamentosas conhecidas nos diversos compartimentos orgânicos. Apenas as CIMs são rotineiramente medidas na maioria das infecções, ao passo que, nas infecções em que a terapia bactericida se faz necessária para a erradicação da infecção (p. ex., meningite, endocardite, sepse em hospedeiro granulocitopênico), as determinações da CBM algumas vezes podem ser úteis.

Métodos de exame especializados

A. Ensaio da β-lactamase

Para algumas bactérias (p. ex. espécies de *Haemophilus*), os padrões de sensibilidade das cepas são similares, exceto pela produção de β-lactamase. Nesses casos, talvez não haja necessidade de testes de sensibilidade extensos, que podem ser substituídos por um teste direto para β-lactamase usando um substrato β-lactâmico cromogênico (disco de nitrocefina).

B. Estudos de sinergia

Os estudos de sinergia são testes *in vitro* que tentam medir interações medicamentosas sinérgicas, aditivas, indiferentes ou antagônicas. Em geral, esses testes não foram padronizados e não mantiveram boa correlação com o resultado clínico. (Ver seção "Combinações de fármacos antimicrobianos" para mais detalhes.)

MONITORAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA: DURAÇÃO DA TERAPIA

A resposta terapêutica pode ser monitorada por meios microbiológicos ou clínicos. As culturas das amostras coletadas a partir de sítios infectados devem finalmente se tornar estéreis ou demonstrar a erradicação do patógeno, sendo úteis para documentar recidiva ou recorrência. As culturas de acompanhamento também podem ser úteis para detectar superinfecções ou desenvolvimento da resistência. Clinicamente, as manifestações sistêmicas da infecção do paciente (mal-estar, febre, leucocitose) devem diminuir e as manifestações clínicas devem melhorar (p. ex., conforme demonstrado pela depuração dos infiltrados radiográficos ou pela diminuição da hipoxemia na pneumonia).

A duração da terapia definitiva necessária para a cura depende do patógeno, do local da infecção e de fatores do hospedeiro (os pacientes imunocomprometidos geralmente requerem cursos de tratamento mais longos). Há dados exatos sobre a duração da terapia para algumas infecções (p. ex., faringite estreptocócica, sífilis, gonorreia, tuberculose e meningite criptocócica). Em muitas outras situações, a duração da terapia é determinada de forma empírica. Para as infecções recorrentes (p. ex., sinusite, infecções do trato urinário), séries mais prolongadas de terapia antimicrobiana ou intervenção cirúrgica frequentemente são necessárias para a erradicação.

Insucesso clínico da terapia antimicrobiana

Quando o paciente apresenta uma resposta clínica ou microbiológica inadequada à terapia antimicrobiana selecionada por testes de sensibilidade *in vitro*, deve ser feita uma investigação

booksmedicos.org

TABELA 51-1 Terapia antimicrobiana empírica com base na etiologia microbiológica

Patógeno ou doença suspeitos ou comprovados	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Cocos Gram-negativos (aeróbios)		
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	SMZ-TMP,[1] cefalosporinas (segunda ou terceira geração)[2]	Quinolona,[3] macrolídeo[4]
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona, cefixima	Espectinomicina, azitromicina
Neisseria meningitidis	Penicilina G	Cloranfenicol, ceftriaxona, cefotaxima
Bastonetes Gram-negativos (aeróbios)		
E. coli, Klebsiella, Proteus	Cefalosporinas (primeira ou segunda geração),[2] SMZ-TMP[1]	Quinolona,[3] aminoglicosídeo[5]
Enterobacter, Citrobacter, Serratia	SMZ-TMP,[1] quinolonas,[3] carbapenêm[6]	Penicilina antipseudomona,[7] aminoglicosídeo,[5] cefepima
Shigella	Quinolona[3]	SMZ-TMP,[1] ampicilina, azitromicina, ceftriaxona
Salmonella	Quinolona,[3] ceftriaxona	Cloranfenicol, ampicilina, SMZ-TMP[1]
Campylobacter jejuni	Eritromicina ou azitromicina	Tetraciclina, quinolona[3]
Espécies de *Brucella*	Doxiclina + rifampicina ou aminoglicosídeo[5]	Cloranfenicol + aminoglicosídeo[5] ou SMZ-TMP[1]
Helicobacter pylori	Inibidor da bomba de prótons + amoxicilina + claritromicina	Bismuto + metronidazol + tetraciclina + inibidor da bomba de prótons
Espécies de *Vibrio*	Tetraciclina	Quinolona,[3] SMZ-TMP[1]
Pseudomonas aeruginosa	Penicilina antipseudomona ± aminoglicosídeo[5]	Penicilina antipseudomona ± quinolona,[3] cefepima, ceftazidima, carbapenêmico antipseudomona,[6] ou aztreonam ± aminoglicosídeo[5]
Burkholderia cepacia (anteriormente *Pseudomonas cepacia)*	SMZ-TMP[1]	Ceftazidima, cloranfenicol
Stenotrophomonas maltophilia (anteriormente *Xanthomonas maltophilia)*	SMZ-TMP[1]	Minociclina, ticarcilina-clavulanato, tigeciclina, ceftazidima, quinolona[3]
Espécies de *Legionella*	Azitromicina ou quinolona[3]	Claritromicina, eritromicina
Cocos Gram-positivos (aeróbios)		
Streptococcus pneumoniae	Penicilina[8]	Doxiciclina, ceftriaxona, quinololona antipneumococos,[3] macrolídeo,[4] linezolida
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Penicilina, clindamicina	Eritromicina, cefalosporina (primeira geração)[2]
Streptococcus agalactiae (grupo B)	Penicilina (± aminoglicosídeo[5])	Vancomicina
Estreptococos viridans	Penicilina	Cefalosporina (primeira ou terceira geração),[2] vancomicina
Staphylococcus aureus		
β-lactamase negativo	Penicilina	Cefalosporina (primeira geração),[2] vancomicina
β-lactamase positivo	Penicilina resistente à penicilinase[9]	Idêntico ao anterior
Resistente à meticilina	Vancomicina	SMZ-TMP,[1] minociclina, linezolida, daptomicina, tigeciclina
Espécies de *Enterococcus*[10]	Penicilina ± aminoglicosídeo[5]	Vancomicina ± aminoglicosídeo[5]
Bastonetes Gram-positivos (aeróbios)		
Espécies de *Bacillus* (não *anthracis)*	Vancomicina	Imipeném, quinolona,[3] clindamicina
Espécies de *Listeria*	Ampicilina (± aminoglicosídeo[5])	SMZ-TMP[1]
Espécies de *Nocardia*	Sulfadiazina, SMZ-TMP[1]	Minociclina, imipeném, amicacina, linezolida
Bactérias anaeróbias		
Gram-positivas *(clostrídeos, Peptococcus, Actinomyces, Peptostreptococcus)*	Penicilina, clindamicina	Vancomicina, carbapenêmico,[6] cloranfenicol
Clostridium difficile	Metronidazol	Vancomicina, bacitracina
Bacteroides fragilis	Metronidazol	Cloranfenicol, carbapenêmico,[6] combinações de β-lactâmico/inibidor da β-lactamase, clindamicina
Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas	Metronidazol, clindamicina, penicilina	Como para *B. fragilis*

(continua)

booksmedicos.org

TABELA 51-1 Terapia antimicrobiana empírica com base na etiologia microbiológica (*Continuação*)

Patógeno ou doença suspeitos ou comprovados	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Micobactérias		
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida	Estreptomicina, moxifloxacino, amicacina, etionamida, ciclosserina, PAS, linezolida
Mycobacterium leprae		
Multibacilar	Dapsona + rifampicina + clofazimina	
Paucibacilar	Dapsona + rifampicina	
Mycoplasma pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Azitromicina, claritromicina, quinolona[3]
Chlamydia		
C. trachomatis	Tetraciclina, azitromicina	Clindamicina, ofloxacino
C. pneumoniae	Tetraciclina, eritromicina	Claritromicina, azitromicina
C. psittaci	Tetraciclina	Cloranfenicol
Espiroquetas		
Borrelia recurrentis	Doxiciclina	Eritromicina, cloranfenicol, penicilina
Borrelia burgdorferi		
Inicial	Doxiciclina, amoxicilina	Cefuroxima axetila, penicilina
Tardia	Ceftriaxona	
Espécies de *Leptospira*	Penicilina	Tetraciclina
Espécies de *Treponema*	Penicilina	Tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona
Fungos		
Espécies de *Aspergillus*	Voriconazol	Anfotericina B, itraconazol, caspofungina
Espécies de *Blastomyces*	Anfotericina B	Itraconazol, fluconazol
Espécies de *Candida*	Anfotericina B, equinocandina[11]	Fluconazol, itraconazol, voriconazol
Cryptococcus neoformans	Anfotericina B ± flucitosina (5-FC)	Fluconazol, voriconazol
Coccidioides immitis	Anfotericina B	Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol
Histoplasma capsulatum	Anfotericina B	Itraconazol
Mucoraceae (Rhizopus, Absidia)	Anfotericina B	Posaconazol
Sporothrix schenckii	Anfotericina B	Itraconazol

[1]O sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ-TMP) é uma mistura de uma parte de trimetoprima com cinco de sulfametoxazol.

[2]Cefalosporinas de primeira geração: cefazolina para administração parenteral; cefadroxila ou cefalexina para administração oral. Cefalosporinas de segunda-geração: cefuroxima para administração parenteral; cefaclor, cefuroxima axetila, cefprozila para administração oral. Cefalosporinas de terceira geração: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona para administração parenteral; cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefditoreno para administração oral. Cefalosporina de quarta geração: cefepima para administração parenteral. Cefamicinas: cefoxitina e cefotetana para administração parenteral.

[3]Quinolonas: ciprofloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino. O norfloxacino não é efetivo para tratamento de infecções sistêmicas. Gemifloxacino, levofloxacino e moxifloxacino possuem excelente atividade contra pneumococos. Ciprofloxacino e levofloxacino apresentam boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

[4]Macrolídeos: azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina.

[5]Em geral, a estreptomicina e a gentamicina são empregadas para tratar infecções por organismos Gram-positivos, ao passo que gentamicina, tobramicina e amicacina são usadas para tratar infecções por Gram-negativos.

[6]Carbapenêmicos: doripeném, ertapeném, imipeném, meropeném. O ertapeném não tem atividade contra enterococos, *Acinetobacter*, e *P. aeruginosa*.

[7]Penicilina antipseudomonas: piperacilina, piperacilina/tazobactama, ticarcilina/ácido clavulânico.

[8]Ver nota 3 na Tabela 51-2 para as diretrizes sobre o tratamento da meningite pneumocócica resistente à penicilina.

[9]Nafcilina ou oxacilina parenteral; oral, dicloxacilina.

[10]Não há esquema que seja confiavelmente bactericida para o enterococo resistente à vancomicina para o qual há extensa experiência clínica; a daptomicina possui atividade bactericida *in vitro*. Os esquemas reportados como eficazes incluem a nitrofurantoína (para infecção do trato urinário); os possíveis esquemas para bacteremia incluem daptomicina, linezolida e dalfopristina/quinupristina.

[11]Equinocandinas: anidulafungina, caspofungina, micafungina.

booksmedicos.org

TABELA 51-2 Terapia antimicrobiana empírica com base no local da infecção

Suposto local de infecção	Patógenos comuns	Fármacos de primeira escolha	Fármacos alternativos
Endocardite bacteriana			
Aguda	*Staphylococcus aureus*	Vancomicina + ceftriaxona	Penicilina resistente à penicilinase[1] + gentamicina
Subaguda	Estreptococos *viridans*, enterococos	Penicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina
Artrite séptica			
Criança	*Haemophilus influenzae, S. aureus,* estreptococos β-hemolíticos	Vancomicina + ceftriaxona	Vancomicina + ampicilina-sulbactam ou ertapeném
Adulto	*S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*	Vancomicina + ceftriaxona	Vancomicina + ertapeném, ou quinolona
Otite média aguda, sinusite	*H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis*	Amoxicilina	Amoxicilina-clavulanato, cefuroxima axetila, SMZ-TMP
Celulite	*S. aureus,* estreptococos do grupo A	Penicilina resistente à penicilinase, cefalosporina (primeira geração)[2]	Vancomicina, clindamicina, linezolida, daptomicina
Meningite			
Neonato	Estreptococo do grupo B, *Escherichia coli, Listeria*	Ampicilina + cefalosporina (terceira geração)	Ampicilina + aminoglicosídeo, cloranfenicol, meropeném
Criança	*H. influenzae*, pneumococo, meningococo	Ceftriaxona ou cefotaxima ± vancomicina[3]	Cloranfenicol, meropeném
Adulto	Pneumococo, meningococo	Ceftriaxona, cefotaxima	Vancomicina + ceftriaxona ou cefotaxima[3]
Peritonite por víscera rompida	Coliformes, *Bacteroides fragilis*	Metronidazol + cefalosporina (terceira geração), piperacilina/tazobactam	Carbapenêmico, tigeciclina
Pneumonia			
Neonato	Idêntico à meningite neonatal		
Criança	Pneumococo, *S. aureus, H. influenzae*	Ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima	Ampicilina-sulbactam
Adulto (adquirida na comunidade)	Pneumococcus, *Mycoplasma, Legionella, H. influenzae, S. aureus, Chlamydophila pneumonia,* coliformes	**Paciente ambulatorial:** macrolídeo,[4] amoxicilina, tetraciclina	**Paciente ambulatorial:** quinolona
		Paciente internado: macrolídeo[4]+ cefotaxima, ceftriaxona, ertapeném ou ampicilina	**Paciente internado:** doxiciclina + cefotaxima, ceftriaxona, ertapeném ou ampicilina; quinolona respiratória[5]
Septicemia[6]	Quaisquer	Vancomicina + cefalosporina (terceira geração) ou piperacilina/tazobactam ou imipeném ou meropeném	
Septicemia com granulocitopenia	Quaisquer	Penicilina antipseudomonas + aminoglicosídeo; ceftazidima; cefepima; imipeném ou meropeném; considerar adição de terapia antifúngica sistêmica quando a febre persistir além de cinco dias com terapia empírica	

[1]Ver nota 9, Tabela 51-1.
[2]Ver nota 2, Tabela 51-1.
[3]Quando a meningite por pneumococo resistente à penicilina é suspeitada, recomenda-se a terapia empírica com esse esquema.
[4]Podem ser usadas eritromicina, claritromicina ou azitromicina (um azalídeo).
[5]As quinolonas empregadas para tratar as infecções pneumocócicas incluem levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino.
[6]Medicamentos imunomoduladores auxiliares, como a drotrecogina-alfa, também podem ser considerados para pacientes com sepse grave.

sistemática para determinar a causa do fracasso. Erros nos testes de sensibilidade são raros, porém os resultados originais devem ser confirmados por testes repetidos. A dose e a absorção do fármaco devem ser verificadas e testadas diretamente com determinações séricas, contagem de comprimidos ou terapia diretamente observada.

Os dados clínicos devem ser revistos para determinar se a função imune do paciente está adequada e, quando não estiver, o que pode ser feito para maximizá-la. Por exemplo, há granulócitos em quantidade suficiente e há infecção por HIV, desnutrição ou neoplasia não diagnosticada? A presença de abscessos ou corpos estranhos também deve ser considerada. Por fim, a cultura e os testes de sensibilidade devem ser repetidos para determinar se ocorreu superinfecção por outro organismo ou se o patógeno original desenvolveu resistência medicamentosa.

FARMACODINÂMICA ANTIMICROBIANA

O tempo de concentração do fármaco está intimamente relacionado com o efeito antimicrobiano no local da infecção e

booksmedicos.org

com quaisquer efeitos tóxicos. Os fatores farmacodinâmicos incluem testes de sensibilidade do patógeno, atividade bactericida *versus* bacteriostática do fármaco, sinergismo, antagonismo e efeitos pós-antibióticos dos medicamentos. Junto com a farmacocinética, as informações farmacodinâmicas permitem a seleção dos esquemas posológicos ideais dos antimicrobianos.

Atividade bacteriostática *versus* bactericida

Os agentes antibacterianos podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas (Tabela 51-3). Para os agentes principalmente bacteriostáticos, as concentrações inibitórias do fármaco são muito menores que as concentrações bactericidas. Em geral, os agentes ativos contra a parede celular são bactericidas e os fármacos que inibem a síntese proteica são bacteriostáticos.

A classificação dos agentes antibacterianos como bactericidas ou bacteriostáticos tem limitações. Alguns agentes que são considerados bacteriostáticos podem ser bactericidas contra determinados organismos. Por outro lado, os enterococos são inibidos, mas não mortos, por vancomicina, penicilina ou ampicilina usadas como agentes únicos.

Os agentes bacteriostáticos e bactericidas são equivalentes para o tratamento da maioria das doenças infecciosas em hospedeiros imunocompetentes. Os agentes bactericidas devem ser selecionados em vez dos bacteriostáticos nas circunstâncias em que as defesas locais ou sistêmicas do hospedeiro estiverem comprometidas. Esses agentes são necessários para tratamento da endocardite e de outras infecções endovasculares, meningite e infecções em pacientes neutropênicos com câncer.

Os agentes bactericidas podem ser divididos em dois grupos: agentes que produzem **morte dependente da concentração** (p. ex., aminoglicosídeos e quinolonas) e agentes que produzem **morte dependente do tempo** (p. ex., β-lactâmicos e vancomicina). Para os medicamentos cuja ação letal seja dependente da concentração, a velocidade e a extensão da morte aumentam em razão direta da concentração do fármaco. A morte dependente da concentração é um dos fatores farmacodinâmicos responsáveis pela eficácia da administração única diária dos aminoglicosídeos. Para os fármacos cuja ação letal dependa do tempo, a atividade bactericida persiste enquanto as concentrações séricas forem maiores que a CBM.

TABELA 51-3 Agentes antibióticos bactericidas e bacteriostáticos

Agentes bactericidas	Agentes bacteriostáticos
Aminoglicosídeos	Clindamicina
Antibióticos β-lactâmicos	Cloranfenicol
Antibióticos glicopeptídicos	Etambutol
Bacitracina	Macrolídeos
Cetolídeos	Nitrofurantoína
Daptomicina	Novobiocina
Estreptograminas	Oxazolidinonas
Isoniazida	Sulfonamidas
Metronidazol	Tetraciclinas
Pirazinamida	Tigeciclina
Polimixinas	Trimetoprima
Quinolonas	
Rifampicina	

Efeito pós-antibiótico

A supressão persistente do crescimento bacteriano após exposição limitada a um agente antimicrobiano é conhecida como efeito pós-antibiótico (PAE, de *postantibiotic effect*). O PAE pode ser expresso matematicamente, como se segue:

$$PAE = T - C$$

onde T é o tempo necessário para que a contagem viável na cultura de teste (*in vitro*) aumente dez vezes acima da contagem observada imediatamente antes da suspensão do fármaco, e C é o tempo necessário para que a contagem em uma cultura não tratada aumente dez vezes acima da contagem observada imediatamente após o término do mesmo procedimento empregado na cultura de teste. O PAE reflete o tempo necessário para que as bactérias voltem ao crescimento logarítmico.

Os mecanismos propostos incluem: (1) recuperação lenta após lesão não letal reversível das estruturas celulares; (2) persistência do fármaco em um local de ligação ou dentro do espaço periplasmático; e (3) necessidade de sintetizar novas enzimas antes de retomar o crescimento. A maioria dos antimicrobianos apresenta PAE *in vitro* significativos (≥ 1,5 hora) contra cocos Gram-positivos sensíveis (Tabela 51-4). Os antimicrobianos com PAE significativos contra bacilos Gram-negativos limitam-se aos carbapenêmicos e aos agentes que inibem a síntese proteica ou do DNA.

Os PAE *in vivo* geralmente são muito maiores que os in vitro. Acredita-se que isso decorra do *aumento leucocitário pós-antibiótico* (**PALE**, de postantibiotic leukocyte enhancement) e à exposição das bactérias a concentrações de antibióticos subinibitórias. A eficácia dos esquemas de dose única diária se deve, em parte, ao PAE. Os aminoglicosídeos e as quinolonas possuem PAE dependentes de concentração; assim, as doses altas de aminoglicosídeos administradas uma vez ao dia resultam em atividade bactericida

TABELA 51-4 Agentes antibacterianos com efeitos pós-antibióticos *in vitro* ≥ 1,5 hora

Contra cocos Gram-positivos	Contra bacilos Gram-negativos
Aminoglicosídeos	Aminoglicosídeos
Antibióticos glicopeptídicos	Carbapenêmicos
Carbapenêmicos	Cloranfenicol
Cefalosporinas	Quinolonas
Cetolídeos	Rifampicina
Clindamicina	Tetraciclinas
Cloranfenicol	Tigeciclina
Daptomicina	
Estreptograminas	
Macrolídeos	
Oxazolidinonas	
Penicilinas	
Quinolonas	
Rifampicina	
Sulfonamidas	
Tetraciclinas	
Tigeciclina	
Trimetoprima	

booksmedicos.org

aumentada e em PAE estendidos. Essa combinação dos efeitos farmacodinâmicos permite que concentrações séricas de aminoglicosídeos abaixo das CIM dos organismos-alvo se mantenham efetivas por períodos estendidos.

CONSIDERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Via de administração

Muitos agentes antimicrobianos possuem propriedades farmacocinéticas similares quando administrados por via oral ou parenteral (i.e., tetraciclinas, sulfametoxazol-trimetoprima, quinolonas, cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, rifampicina, linezolida e fluconazol). Na maioria dos casos, a terapia oral com esses fármacos é igualmente eficaz, menos dispendiosa e resulta em menos complicações que a parenteral.

A via intravenosa é a preferida nas seguintes situações: (1) pacientes em estado crítico; (2) pacientes com meningite ou endocardite bacteriana; (3) pacientes com náuseas, vômitos, gastrectomia ou doenças que possam comprometer a absorção oral, e (4) nos casos de antimicrobianos mal absorvidos com a administração oral.

Condições que modificam a farmacocinética do antimicrobiano

Diversas doenças e estados fisiológicos alteram a farmacocinética de agentes antimicrobianos. O comprometimento da função renal ou hepática pode resultar em redução da eliminação. A Tabela 51-5 lista os fármacos que requerem redução da dose nos pacientes com insuficiência renal ou hepática. A não redução da dose do agente antimicrobiano nesses pacientes pode provocar efeitos tóxicos. Em contrapartida, os pacientes com queimaduras, fibrose cística ou trauma podem necessitar de aumento da dose de determinados agentes. A farmacocinética dos antimicrobianos também está alterada em idosos (ver Capítulo 60), neonatos (ver Capítulo 59) e gestantes.

Concentrações medicamentosas nos líquidos orgânicos

A maioria dos agentes antimicrobianos se distribui bem na maior parte dos líquidos e tecidos orgânicos. A penetração no líquido cerebrospinal é uma exceção. Muitos não penetram em extensão significativa nas meninges não inflamadas. Na presença de meningite, no entanto, as concentrações de muitos antimicrobianos no líquido cerebrospinal aumentam (Tabela 51-6).

Monitoração das concentrações séricas de agentes antimicrobianos

Para muitos agentes antimicrobianos, a relação entre dose e resultado terapêutico está bem estabelecida, sendo que a monitoração das concentrações séricas é desnecessária para esses fármacos. Para justificar a monitoração rotineira da concentração sérica, deve-se estabelecer que: (1) há relação direta entre concentrações medicamentosas e eficácia ou toxicidade; (2) há variabilidade substancial interpacientes nas concentrações séricas com as doses preconizadas; (3) a diferença entre concentrações séricas terapêuticas e tóxicas é pequena; (4) a determinação clínica de eficácia ou toxicidade do fármaco é tardia ou difícil; e (5) há disponibilidade de ensaio acurado.

Na prática clínica, a monitoração da concentração sérica é rotineiramente realizada nos pacientes tratados com aminoglicosídeos ou vancomicina. Demonstrou-se que a monitoração da concentração sérica de flucitosina reduz a toxicidade quando as doses são ajustadas para manter concentrações máximas inferiores a 100 mcg/mL.

MANEJO DA TOXICIDADE DO ANTIMICROBIANO

Considerando o grande número de antibióticos disponíveis, geralmente é possível selecionar uma alternativa efetiva para os pacientes que evoluam com toxicidade medicamentosa grave (Tabela 51-1). Contudo, para algumas infecções, não há alternativas efetivas ao fármaco preferencial. Por exemplo, nos pacientes com neurossífilis e história de anafilaxia à penicilina, é necessário realizar testes cutâneos e dessensibilização para a penicilina. É importante obter uma história clara de alergia ao fármaco e de outras reações medicamentosas adversas. Um paciente com alergia documentada a antibióticos deve portar um cartão com o nome do fármaco e a descrição da reação. A reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é menor que 10%. As cefalosporinas podem ser administradas aos pacientes com erupções maculopapulares induzidas por penicilina, mas devem ser evitadas naqueles com história de reações de hipersensibilidade imediata induzidas por penicilina. Por outro lado,

TABELA 51-5 Agentes antimicrobianos que requerem ajuste da dose ou que estão contraindicados nos pacientes com comprometimento renal ou hepático

Ajuste de dose necessário no comprometimento renal	Contraindicados no comprometimento renal	Ajuste de dose necessário no comprometimento hepático
Aciclovir, amantadina, aminoglicosídeos, aztreonam, carbapenêmicos, cefalosporinas,[1] claritromicina, colistina, ciclosserina, daptomicina, didanosina, entricitabina, estavudina, etambutol, etionamida, fanciclovir, fluconazol, flucitosina, foscarnete, ganciclovir, lamivudina, penicilinas,[2] polimixina B, pirazinamida, quinolonas,[3] rifabutina, rimantadina, sulfametoxazol-trimetoprima, telavancina, telbivudina, telitromicina, tenofovir, terbinafina, valaciclovir, vancomicina, zidovudina	Ácido nalidíxico, cidofovir, metenamina, nitrofurantoína, sulfonamidas (ação longa), tetraciclinas[4]	Abacavir, atazanavir, caspofungina, cloranfenicol, clindamicina, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, metronidazol, rimantadina, tigeciclina

[1]Exceto ceftriaxona.

[2]Exceto penicilinas antiestafilocócicas (p. ex., nafcilina e dicloxacilina).

[3]Exceto moxifloxacino.

[4]Exceto doxiciclina e possivelmente minociclina.

booksmedicos.org

TABELA 51-6 Penetração de antimicrobianos selecionados no líquido cerebrospinal (LCS)

Agente antimicrobiano	Concentração no LCS (meninges não inflamadas) como % da concentração sérica	Concentração no LCS (meninges inflamadas) como % da concentração sérica
Ampicilina	2-3	2-100
Aztreonam	2	5
Cefepima	0-2	4-12
Cefotaxima	22,5	27-36
Ceftazidima	0,7	20-40
Ceftriaxona	0,8-1,6	16
Cefuroxima	20	17-88
Ciprofloxacino	6-27	26-37
Imipeném	3,1	11-41
Meropeném	0-7	1-52
Nafcilina	2-15	5-27
Penicilina G	1-2	8-18
Sulfametoxazol	40	12-47
Trimetoprima	< 41	12-69
Vancomicina	0	1-53

o aztreonam não apresenta reação cruzada com as penicilinas e pode ser administrado com segurança para pacientes com história de anafilaxia induzida por penicilina. Para reações leves, talvez seja possível manter a terapia com o uso de agentes auxiliares ou com redução da dose.

As reações adversas aos antimicrobianos ocorrem com maior frequência em diversos grupos, incluindo neonatos, pacientes geriátricos, com insuficiência renal e com Aids. O ajuste da dose dos fármacos listados na Tabela 51-5 é essencial para a prevenção dos efeitos colaterais nos pacientes com insuficiência renal. Além disso, vários agentes estão contraindicados nos pacientes com comprometimento renal em razão do aumento na frequência de toxicidade grave (Tabela 51-5). Ver capítulos anteriores para discussões sobre fármacos específicos.

■ COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

JUSTIFICATIVA PARA A TERAPIA ANTIMICROBIANA COMBINADA

Muitas infecções devem ser tratadas com um único agente antimicrobiano. Embora haja indicações para terapia combinada, na prática clínica as combinações antimicrobianas frequentemente são utilizadas de forma excessiva. O uso desnecessário dessas combinações aumenta a toxicidade e os custos, podendo ocasionalmente resultar em redução da eficácia em razão de antagonismo entre os fármacos. As combinações antimicrobianas devem ser selecionadas por um ou mais dos seguintes motivos:

1. Prover terapia empírica de amplo espectro nos pacientes em estado grave.
2. Tratar infecções polimicrobianas (como os abscessos intra-abdominais, que costumam ser causados por uma combinação de organismos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios e enterococos). A combinação antimicrobiana escolhida deve cobrir os patógenos mais comuns conhecidos ou suspeitos, mas não precisa cobrir todos os possíveis patógenos. A disponibilidade de antimicrobianos com excelente cobertura polimicrobiana (p. ex., combinações com inibidores da β-lactamase ou carbapenêmicos) pode reduzir a necessidade de terapia combinada em cenário de infecção polimicrobiana.
3. Reduzir o surgimento de cepas resistentes. O valor da terapia combinada nesse cenário foi demonstrado claramente para a tuberculose.
4. Reduzir a toxicidade relacionada com a dose ao empregar doses menores de um ou mais componentes do esquema medicamentoso. O uso da flucitosina em combinação com a anfotericina B para tratamento de meningite criptocócica em pacientes não infectados por HIV permite reduzir a dose de anfotericina B, com redução da nefrotoxicidade induzida pelo medicamento.
5. Obter aumento da ação bactericida ou inibitória. Esse uso das combinações antimicrobianas será discutido a seguir.

SINERGISMO E ANTAGONISMO

Quando os efeitos inibitórios ou letais de dois ou mais antibióticos utilizados em conjunto são muito maiores que os observados quando os medicamentos são utilizados individualmente, diz-se que ocorreu sinergismo. O sinergismo é marcado por redução de quatro vezes ou mais na CIM ou na CBM de cada fármaco quando usados em combinação *versus* quando usados isoladamente. Ocorre antagonismo quando os efeitos inibitórios ou letais combinados de dois ou mais fármacos antimicrobianos são muito menores que os observados quando os fármacos são utilizados individualmente.

Mecanismos de ação sinérgica

A necessidade de combinações sinérgicas de antimicrobianos foi claramente estabelecida para o tratamento da endocardite enterocócica. A atividade bactericida é essencial para o tratamento ideal da endocardite bacteriana. Penicilina ou ampicilina em combinação com gentamicina ou estreptomicina é superior à monoterapia com penicilina ou vancomicina. Quando testadas separadamente, as penicilinas e a vancomicina são apenas bacteriostáticas contra os isolados enterocócicos sensíveis. Entretanto, quando esses agentes são combinados com um aminoglicosídeo, o resultado é atividade bactericida. A adição de gentamicina ou estreptomicina à penicilina permite reduzir a duração da terapia para pacientes selecionados com endocardite por *Streptococcus viridans*. Há alguma evidência de que as combinações sinérgicas de antimicrobianos possam ser benéficas no tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos em pacientes febris e neutropênicos com câncer, bem como nas infecções sistêmicas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Outras combinações antimicrobianas sinérgicas mostraram-se mais efetivas que a monoterapia com cada componente. A associação sulfametoxazol-trimetoprima foi empregada com sucesso no tratamento de infecções bacterianas e na pneumonia

booksmedicos.org

por *P. jiroveci* (*carinii*)*. Os inibidores da β-lactamase restauram a atividade dos β–lactâmicos intrinsecamente ativos, mas hidrolisáveis, contra organismos como *Staphylococcus aureus* e *Bacteroides fragilis*. Foram estabelecidos três mecanismos principais de sinergismo antimicrobiano:

1. **Bloqueio de etapas sucessivas em uma sequência metabólica:** o sulfametoxazol-trimetoprima é o exemplo mais bem conhecido desse mecanismo de sinergia (ver Capítulo 46). O bloqueio de duas etapas sequenciais na via do ácido fólico pelo sulfametoxazol-trimetoprima resulta em inibição muito mais completa do crescimento que a alcançada por qualquer um dos componentes isoladamente.
2. **Inibição da inativação enzimática:** a inativação enzimática de antibióticos β-lactâmicos é um mecanismo importante de resistência a antibióticos. A inibição da β-lactamase por seus fármacos inibidores (p. ex., sulbactam) resulta em sinergismo.
3. **Aumento da captação dos agentes antimicrobianos:** as penicilinas e outros agentes ativos na parede celular podem aumentar a captação de aminoglicosídeos por inúmeras bactérias, inclusive estafilococos, enterococos, estreptococos e *P. aeruginosa*. Acredita-se que os enterococos sejam intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos em razão das barreiras de permeabilidade. De modo similar, acredita-se que a anfotericina B aumente a captação de flucitosina pelos fungos.

Mecanismos de ação antagonista

Há poucos exemplos clinicamente relevantes de antagonismo antimicrobiano. O exemplo mais evidente foi reportado em um estudo de pacientes com meningite pneumocócica. Os pacientes que foram tratados com a combinação de penicilina e clortetraciclina tiveram taxa de mortalidade de 79% em comparação com 21% nos pacientes que receberam monoterapia com penicilina (ilustrando o primeiro mecanismo definido adiante).

O uso de uma combinação antimicrobiana antagônica não impede outras interações benéficas potenciais. Por exemplo, a rifampicina pode antagonizar a ação de penicilinas antiestafilocócicas contra os estafilococos. No entanto, os mesmos antibióticos podem impedir o surgimento de resistência à rifampicina.

Dois mecanismos principais de antagonismo antimicrobiano foram estabelecidos:

1. **Inibição da atividade bactericida por agentes bacteriostáticos:** agentes bacteriostáticos, como as tetraciclinas e o cloranfenicol, podem antagonizar a ação de agentes bactericidas ativos na parede celular, porque esses agentes precisam que as bactérias estejam crescendo e se dividindo ativamente.
2. **Indução da inativação enzimática:** alguns bacilos Gram-negativos, inclusive espécies de *Enterobacter*, *P. aeruginosa, Serratia marcescens* e *Citrobacter freundii,* possuem β-lactamases indutíveis. Os antibióticos β-*lactâmicos*, como imipeném, cefoxitina e ampicilina, são indutores potentes da produção de β-lactamase. Quando um agente indutor é combinado a um β-lactâmico intrinsecamente ativo, porém hidrolisável, como a piperacilina, o resultado pode ser antagonismo.

*O *Pneumocystis jiroveci* é um fungo encontrado em humanos (*P. carinii* infecta animais) que responde a fármacos antiprotozoários. Ver Capítulo 52.

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

Os agentes antimicrobianos são eficazes na prevenção de infecções em muitos cenários. A profilaxia antimicrobiana deve ser utilizada nas circunstâncias em que a eficácia tenha sido demonstrada e os benefícios superarem os riscos. A profilaxia antimicrobiana pode ser dividida em cirúrgica e não cirúrgica.

Profilaxia cirúrgica

As infecções de feridas cirúrgicas formam uma das principais categorias das infecções hospitalares. O custo anual estimado dessas infecções nos Estados Unidos está acima de U$1,5 bilhão.

Os critérios de classificação de feridas do National Research Council (NRC) serviram como base para a recomendação da profilaxia antimicrobiana. Os critérios do NRC consistem em quatro classes (ver Quadro "Critérios de classificação de feridas do National Research Council [NRC]").

O Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) identificou quatro fatores de risco independentes para infecções de feridas pós-operatórias: operações no abdome, operações que durem mais de duas horas, classificação de ferida contaminada ou suja, e pelo menos três diagnósticos clínicos. Os pacientes com pelo menos dois fatores de risco SENIC submetidos a procedimentos cirúrgicos limpos têm maior risco de desenvolver infecções de feridas cirúrgicas e devem receber profilaxia com antibióticos.

Os procedimentos cirúrgicos que exigem profilaxia antimicrobiana incluem as operações contaminadas e limpas-contaminadas, operações específicas, como a cirurgia cardíaca com o tórax aberto, em que a infecção pós-operatória pode ser catastrófica, os procedimentos limpos que envolvam a aplicação de próteses, e qualquer procedimento em hospedeiro imunocomprometido. A operação deve implicar risco significativo de infecção no local pós-operatório ou causar contaminação bacteriana significativa.

Os princípios gerais da profilaxia cirúrgica antimicrobiana são os seguintes:

1. O antibiótico deve ser ativo contra os patógenos de feridas cirúrgicas; deve-se evitar cobertura desnecessariamente ampla.
2. O antibiótico deve ter eficácia comprovada em ensaios clínicos.
3. O antibiótico deve alcançar concentrações maiores que a CIM para os patógenos suspeitos, sendo que essas concentrações devem estar presentes no momento da incisão.
4. Deve-se empregar o menor curso possível – idealmente uma dose única – do antibiótico mais eficaz e menos tóxico.
5. Os antibióticos de amplo espectro mais modernos devem ser reservados para o tratamento das infecções resistentes.
6. Quando todos os demais fatores forem iguais, deve-se utilizar o agente de menor custo.

Seleção adequada e administração de profilaxia antimicrobiana são muito importantes. As indicações comuns para profilaxia cirúrgica são mostradas na Tabela 51-7. A cefazolina é o agente profilático preferencial para procedimentos de cabeça e pescoço, gastroduodenais, do trato biliar, ginecológicos e limpos. Os padrões de infecção local de ferida devem ser considerados quando se seleciona a profilaxia antimicrobiana. A seleção da vancomicina em vez da cefazolina pode ser necessária nos hospitais com altas taxas de infecções por *S. aureus* resistente à

booksmedicos.org

Critérios de classificação de feridas do National Research Council (NRC)

Limpa: Procedimento eletivo, com fechamento primário; tratos respiratório, gastrintestinal, biliar, geniturinário, ou orofaríngeo não penetrados; nenhuma inflamação aguda e nenhuma ruptura na técnica, porcentagem de infecção esperada: ≤ 2%.

Limpa contaminada: Caso urgente ou de emergência que de outra forma seria limpo; abertura eletiva e controlada dos tratos respiratório, gastrintestinal, biliar, ou orofaríngeo; extravasamento mínimo ou ruptura menor na técnica; porcentagem de infecção esperada: ≤ 10%.

Contaminada: Inflamação não purulenta aguda; ruptura maior na técnica ou extravasamento maior de órgão oco, traumatismo perfurante ocorrido há menos de 4 horas; feridas abertas crônicas a serem enxertadas ou cobertas; porcentagem de infecção esperada: cerca de 20%.

Suja: Purulência ou abscesso, perfuração pré-operatória dos tratos respiratório, gastrintestinal, biliar ou orofaríngeo; traumatismo perfurante ocorrido há mais de 4 horas; porcentagem de infecção esperada: cerca de 40%.

meticilina ou *S. epidermidis*. O antibiótico deve estar presente em concentrações adequadas no local da cirurgia antes da incisão e durante todo o procedimento; a dose inicial depende do volume de distribuição, dos níveis máximos, da depuração, da ligação proteica e da biodisponibilidade. Os agentes parenterais devem ser administrados no intervalo que se inicia 60 minutos antes da incisão. Na cesariana, o antibiótico é administrado após o clampeamento do cordão umbilical. Para muitos antimicrobianos, a dose deve ser repetida caso o procedimento tenha duração acima de 2-6 horas. A profilaxia em dose única é eficaz para a maioria dos procedimentos e resulta em redução da toxicidade e da resistência.

A administração inadequada da profilaxia antimicrobiana leva a taxas excessivas de infecção da ferida cirúrgica. Entre os erros comuns na profilaxia antibiótica estão seleção do antibiótico errado, administração muito precoce ou muito tardia da primeira dose, não repetição da dose durante procedimentos prolongados, duração excessiva da profilaxia e uso inadequado de antibióticos de amplo espectro.

Profilaxia não cirúrgica

A profilaxia não cirúrgica inclui a administração de antimicrobianos para evitar colonização ou infecção assintomática, bem como a administração de fármacos após colonização ou inoculação de patógenos, mas antes do desenvolvimento da doença. A profilaxia não cirúrgica está indicada nos indivíduos que apresentem alto risco de exposição temporária a determinados patógenos virulentos e naqueles com risco aumentado de desenvolvimento de infecção em razão de doença subjacente (p. ex., hospedeiros imunocomprometidos). A profilaxia é mais efetiva quando direcionada contra organismos previsivelmente sensíveis aos agentes antimicrobianos. As indicações comuns e os fármacos usados na profilaxia não cirúrgica estão listados na Tabela 51-8.

TABELA 51-7 Recomendações para profilaxia antimicrobiana cirúrgica

Tipo de operação	Patógenos comuns	Fármaco de escolha
Cardíaca (com esternotomia mediana)	Estafilococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Não cardíaca, torácica	Estafilococos, estreptococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Vascular (abdominal e membro inferior)	Estafilococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Neurocirúrgica (craniotomia)	Estafilococos	Cefazolina
Ortopédica (com inserção de aparelhos)	Estafilococos	Cefazolina
Cabeça e pescoço (com entrada na orofaringe)	*Staphylococcus aureus*, flora oral	Cefazolina + metronidazol
Gastroduodenal	*S. aureus*, flora oral, bastonetes Gram-negativos	Cefazolina
Trato biliar	*S. aureus*, enterococos, bastonetes Gram-negativos entéricos	Cefazolina
Colorretal (cirurgia eletiva)	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Eritromicina oral + neomicina[1]
Colorretal (cirurgia de emergência ou obstrução)	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Cefoxitina, cefotetana, ertapeném ou cefazolina + metronidazol
Apendicectomia, não perfurada	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios	Cefoxitina, cefotetana ou cefazolina + metronidazol
Histerectomia	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios, enterococos, estreptococos do grupo B	Cefazolina, cefotetana ou cefoxitina
Cesariana	Bastonetes Gram-negativos entéricos, anaeróbios, enterococos, estreptococos do grupo B	Cefazolina

[1]Em conjunto com preparo intestinal mecânico.

booksmedicos.org

TABELA 51-8 Recomendações para profilaxia antimicrobiana não cirúrgica

Infecção a ser evitada	Indicações	Fármaco de escolha	Eficácia
Antraz	Suspeita de exposição	Ciprofloxacino ou doxiciclina	Proposta como efetiva
Cólera	Contatos próximos de um caso	Tetraciclina	Proposta como efetiva
Difteria	Contatos não imunizados	Penicilina ou eritromicina	Proposta como efetiva
Endocardite	Procedimentos dentários, orais ou do trato respiratório superior[1] em pacientes em risco[2]	Amoxicilina ou clindamicina	Proposta como efetiva
Herpes simples genital	Infecção recorrente (≥ 4 episódios por ano)	Aciclovir	Excelente
Infecção perinatal por herpes simples do tipo 2	Mães com HSV primário ou HSV genital recorrente frequente	Aciclovir	Proposta como efetiva
Infecção por estreptococo do grupo B (GBS)	Mães com colonização cervical ou vaginal por GBS e seus neonatos com um ou mais dos seguintes: (a) início do trabalho de parto ou ruptura de membranas antes de 37 semanas de gestação, (b) ruptura prolongada das membranas (> 12 horas), (c) febre materna intraparto, (d) história de bacteriúria por GBS durante a gravidez, (e) mães de lactentes que apresentaram doença por GBS precoce ou com história de bacteriúria estreptocócica durante a gravidez	Ampicilina ou penicilina	Excelente
Infecção por *H. influenzae* do tipo B	Contatos próximos em crianças imunizadas de maneira incompleta (> 48 meses de idade)	Rifampicina	Excelente
Infecção por HIV	Profissionais de saúde expostos a sangue em caso de lesão por punção com agulha	Tenofovir/entricitabina e raltegravir	Boa
	Mulheres grávidas infectadas pelo HIV que estejam com ≥ 14 semanas de gestação; neonatos de mulheres infectadas pelo HIV durante as seis primeiras semanas de vida, começando 8 a 12 horas após o nascimento	HAART[3]	Excelente
Influenza A e B	Pacientes geriátricos não vacinados, hospedeiros imunocomprometidos e profissionais de saúde durante surtos	Oseltamivir	Boa
Malária	Viajantes para regiões endêmicas da doença sensível à cloroquina	Cloroquina	Excelente
	Viajantes para regiões endêmicas da doença resistente à cloroquina	Mefloquina, doxiciclina ou atovaquona/proguanil	Excelente
Infecção meningocócica	Contatos próximos	Rifampicina, ciprofloxacino ou ceftriaxona	Excelente
Complexo *Mycobacterium avium*	Pacientes HIV-positivos com contagem de CD4 < 75/μL	Azitromicina, claritromicina ou rifabutina	Excelente
Otite média	Infecção recorrente	Amoxicilina	Boa
Pertússis	Contatos próximos	Azitromicina	Excelente
Peste	Contatos próximos	Tetraciclina	Proposta como efetiva
Pneumococcemia	Crianças com asplenia ou doença falciforme	Penicilina	Excelente
Pneumonia por *P. jiroveci* (PCP)	Pacientes de alto risco (p. ex., Aids, leucemia, transplante)	Sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona ou atovaquona	Excelente
Febre reumática	História de febre reumática ou cardiopatia reumática conhecida	Penicilina benzatina	Excelente
Toxoplasmose	Pacientes HIV-positivos com anticorpos IgG para *Toxoplasma* e contagem de CD4 < 100/μL	Sulfametoxazol-trimetoprima	Boa
Tuberculose	Indivíduos com testes cutâneos positivos para a tuberculina e uma ou mais das seguintes situações: (a) infecção por HIV, (b) contatos próximos com doença recém-diagnosticada, (c) conversão recente do teste cutâneo, (d) condições clínicas que aumentem o risco de desenvolver tuberculose, (e) idade < 35 anos	Isoniazida ou rifampicina ou isoniazida + rifapentina	Excelente
Infecções do trato urinário (ITU)	Infecção recorrente	Sulfametoxazol-trimetoprima	Excelente

[1]A profilaxia é recomendada para os seguintes: procedimentos dentários que envolvam manipulação de tecido gengival ou região periapical dos dentes, ou perfuração da mucosa oral, bem como procedimentos invasivos do trato respiratório que envolvam incisão da mucosa respiratória, como tonsilectomia e adenoidectomia.

[2]A profilaxia deve ser direcionada para aqueles pacientes com os seguintes fatores de risco: prótese cardíaca, endocardite bacteriana prévia, malformações cardíacas congênitas, pacientes de transplante cardíaco que evoluam com valvopatia cardíaca.

[3] Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, *highly active antiretroviral therapy*). Para diretrizes atualizadas, consulte http://aidsinfo.nih.gov/.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388.

Baddour LM et al: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. Circulation 2005;111:3167.

Baron EJ et al: Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57:e22.

Blumberg HM et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603.

Boucher HW: 10 × '20 Progress—Development of new drugs active against gramnegative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013;56:1685.

Bratzler DW et al: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013;70:195.

Gonzales R et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: Background, specific aims, and methods. Ann Intern Med 2001;134:479.

Gruchalla RS et al: Antibiotic allergy. N Engl J Med 2006;354:601.

Jones RN, Pfaller MA: Bacterial resistance: A worldwide problem. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31:379.

Kaye KS, Kaye D: Antibacterial therapy and newer agents. Infect Dis Clin North Am 2009;23:757.

Mandell LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27.

Mazuski JE: Surgical infections. Surg Clin North Am 2009;89:295.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992–June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/ adult_oi.pdf. Accessed August 18, 2013.

Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(RR-12):1.

Simons FE: Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):S161. Spellberg B et al: The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med 2013;368:299.

Tunkel AR et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267.

Wilson W et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007;116:1736.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O diagnóstico mais provável para este paciente é meningite por *Streptococcus pneumoniae*, a etiologia bacteriana mais comum de meningite em adultos. As outras etiologias microbiológicas possíveis são *Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes,* e bacilos entéricos Gram-negativos. Deve-se iniciar a administração dos antibióticos intravenosos aos quais as cepas locais desses organismos sejam sensíveis enquanto se aguarda os resultados da cultura e dos testes de sensibilidade. Além disso, o emprego de dexametasona em conjunto com a terapia antimicrobiana apropriada também se mostrou capaz de reduzir a mortalidade em adultos com meningite pneumocócica.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

52 Fármacos antiprotozoários

Philip J. Rosenthal, MD

ESTUDO DE CASO

Uma menina norte-americana de cinco anos apresenta-se com história de uma semana de calafrios, febre e sudorese intermitentes. Ela voltou para casa duas semanas mais cedo após sair dos Estados Unidos pela primeira vez para passar três semanas com seus avós na Nigéria. A menina recebeu todas as vacinas recomendadas na infância, mas nenhum tratamento adicional antes da viagem, já que seus pais costumavam visitar seu país nativo sem consequências médicas. Três dias atrás, a menina foi examinada em uma clínica ambulatorial e diagnosticada com uma síndrome viral. O exame revela uma criança letárgica, com temperatura de 39,8ºC e esplenomegalia. Ela não apresenta exantema cutâneo ou linfadenopatia. Os dados laboratoriais relevantes são hematócrito de 29,8%, plaquetas 45.000/mm^3, creatinina 2,5 mg/dL (220 µmol/L), e discreto aumento da bilirrubina e das transaminases. O esfregaço sanguíneo revelou formas anelares de *Plasmodium falciparum* com parasitemia de 1,5%. Qual tratamento deve ser iniciado?

MALÁRIA

A malária é a mais importante doença parasitária dos seres humanos, acometendo centenas de milhões de pessoas por ano. Quatro espécies de plasmódio comumente causam a malária humana: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae e P. ovale.* Uma quinta espécie, *P. knowlesi,* é primariamente um patógeno de macacos, porém foi recentemente reconhecida como causa de doença humana na Ásia, incluindo doença grave. Embora todas as últimas espécies possam provocar doença significativa, o *P. falciparum* é responsável pela maioria das complicações graves e mortes. A resistência medicamentosa é um problema terapêutico importante, especialmente com o *P. falciparum.*

CICLO DE VIDA DO PARASITA

Um mosquito anofelino inocula esporozoítos do plasmódio para iniciar a infecção humana (Figura 52-1). Os esporozoítos circulantes invadem rapidamente células hepáticas e esquizontes teciduais e, no estágio exoeritrocitário, amadurecem no fígado. Os merozoítos são subsequentemente liberados do fígado e invadem os eritrócitos. Apenas os parasitas eritrocitários causam doença clínica. Os repetidos ciclos de infecção podem levar à infecção de muitos eritrócitos e à doença grave. Os gametófitos em estágio sexual também se desenvolvem em eritrócitos antes de serem captados pelos mosquitos, onde se desenvolvem em esporozoítos infectantes.

Na infecção por *P. falciparum* e *P. malariae*, ocorre apenas um ciclo de invasão das células hepáticas e de multiplicação, sendo que a infecção hepática cessa de forma espontânea em menos de quatro semanas. Dessa forma, o tratamento que elimina os parasitas eritrocitários irá curar essas infecções. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, um estágio hepático latente, o hipnozoíto, não é erradicado pela maioria dos fármacos, e recidivas subsequentes podem então ocorrer após a terapia direcionada contra os parasitas eritrocitários. A erradicação de ambos os parasitas eritrocitários e hepáticos se faz necessária para curar essas infecções.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

Diversas classes de fármacos antimaláricos estão disponíveis (Tabela 52-1 e Figura 52-2). Os fármacos que eliminam as formas hepáticas latentes ou em desenvolvimento são chamados de **esquizonticidas teciduais**; aqueles que atuam sobre os parasitas eritrocitários são **esquizonticidas sanguíneos**, e aqueles que matam os estágios sexuais e impedem a transmissão para os mosquitos são **gametocidas**. Não há qualquer agente disponível que possa isoladamente realizar com segurança a **cura radical**, ou seja, eliminar tanto os estágios hepáticos quanto os eritrocitários. Poucos agentes disponíveis são **fármacos profiláticos causais**, isto é, capazes de evitar a infecção eritrocitária. No entanto, todos os agentes quimioprofiláticos efetivos matam os parasitas eritrocitários antes que eles aumentem o suficiente em número para provocar doença clínica.

booksmedicos.org

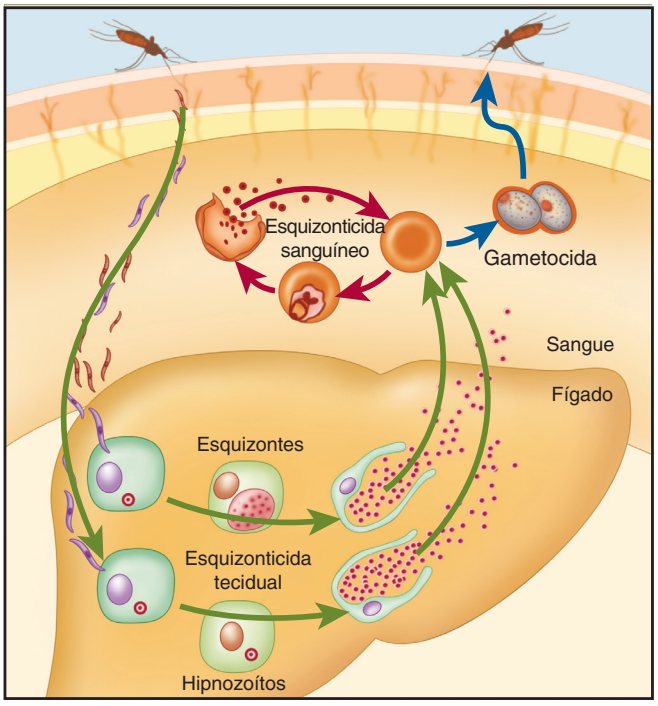


FIGURA 52-1 Ciclo de vida dos parasitas da malária. Apenas o estágio eritrocitário assexuado da infecção causa malária clínica. Todos os tratamentos antimaláricos eficazes são esquizonticidas sanguíneos que matam esse estágio. (Reproduzida de Baird JK: Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med 2005;352:1565.)

QUIMIOPROFILAXIA E TRATAMENTO

Quando os pacientes são aconselhados sobre a prevenção da malária, é primordial enfatizar as medidas que impeçam as picadas de mosquito (p. ex., uso de repelentes de inseto, inseticidas e mosquiteiros), uma vez que os parasitas estão cada vez mais resistentes a múltiplos fármacos e nenhum esquema quimioprofilático é totalmente protetor. As recomendações atuais dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) incluem uso de cloroquina para quimioprofilaxia nas poucas áreas infestadas apenas por parasitas da malária sensíveis à cloroquina (principalmente na ilha de São Domingos e América Central a oeste do Canal do Panamá) e mefloquina, atovaquona mais proguanil, ou doxiciclina para a maioria das demais áreas de malária, sendo que a doxiciclina é preferida para as regiões com alta prevalência de malária por *P. falciparum* multirresistente (principalmente as regiões fronteiriças da Tailândia) (Tabela 52-2). As recomendações dos CDC devem ser verificadas regularmente, uma vez que podem mudar em resposta a alterações no padrão de resistência e a experiência acumulada com novos medicamentos. Em algumas circunstâncias, justifica-se que os viajantes carreguem consigo suprimentos de medicamentos para o caso de apresentarem doença febril em situação em que não haja atenção médica disponível. Os esquemas de automedicação incluem as novas terapias combinadas à base de artemisinina (ver adiante), amplamente disponíveis internacionalmente (e, no caso do arteméter mais lumefantrina, nos Estados Unidos); atovaquona mais proguanil; mefloquina e quinina. A maioria das autoridades não recomenda quimioprofilaxia terminal rotineira com primaquina para erradicar os estágios hepáticos latentes de *P. vivax* e *P. ovale* após uma viagem; contudo, esta conduta pode se justificar em algumas circunstâncias, em especial para viajantes com alta exposição a esses parasitas.

Há muitos fármacos disponíveis para o tratamento da malária nos Estados Unidos (Tabela 52-3). As infecções não *falciparum* e a malária por *P. falciparum* de regiões sem resistência conhecida devem ser tratadas com cloroquina. Para a malária por *P. vivax* de regiões com suspeita de resistência à cloroquina, inclusive Indonésia e Papua Nova Guiné, devem ser empregadas outras terapias eficazes contra a malária por *P. falciparum*. Os casos de malária por *P. vivax* e *P. ovale* devem ser subsequentemente tratados com primaquina para erradicar as formas hepáticas. A malária por *P. falciparum* não complicada da maioria das regiões costuma ser tratada com atovaquona mais proguanil, porém novas combinações com artemisinina estão se tornando o padrão de atenção internacional, e uma dessas combinações, arteméter com lumefantrina, já está disponível nos Estados Unidos. Outros agentes que costumam ser efetivos contra a malária por *P. falciparum* resistente são a mefloquina, a quinina e a halofantrina, todas com problemas de toxicidade nas doses necessárias ao tratamento. A malária por *P. falciparum* grave é tratada por via intravenosa com artesunato, quinidina ou quinina (a quinina intravenosa não está disponível nos Estados Unidos).

CLOROQUINA

A cloroquina tem sido o medicamento preferencial para tratamento e quimioprofilaxia da malária desde a década de 1940, mas sua utilidade contra o *P. falciparum* foi gravemente comprometida pela resistência medicamentosa. Ela permanece sendo o medicamento preferencial para tratamento do *P. falciparum* sensível e de outras espécies de malária humana.

Química e farmacocinética

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina sintética (Figura 52-2) formulada como sal de fosfato para uso oral. Ela é absorvida rapidamente e quase por completo no trato gastrintestinal, atinge concentrações plasmáticas máximas em cerca de três horas e é rapidamente distribuída para os tecidos. A cloroquina possui um volume de distribuição aparente muito grande, de 100 a 1.000 L/kg, e é lentamente liberada dos tecidos e metabolizada. Ela é excretada principalmente na urina, com meia-vida inicial de 3 a 5 dias, mas com meia-vida de eliminação terminal muito mais longa, de 1 a 2 meses.

Ação antimalárica e resistência

Quando não limitada pela resistência, a cloroquina é um esquizonticida altamente efetivo no sangue. Ela também é moderadamente efetiva contra os gametófitos de *P. vivax, P. ovale* e *P. malariae*, mas não contra aqueles de *P. falciparum*. A cloroquina não é ativa contra os parasitas no estágio hepático. Ela provavelmente age concentrando-se nos vacúolos alimentares do parasita, impedindo a biocristalização do produto de clivagem da hemoglobina, o heme, em hemozoína e, assim, provocando toxicidade para o parasita por acúmulo do heme livre.

booksmedicos.org

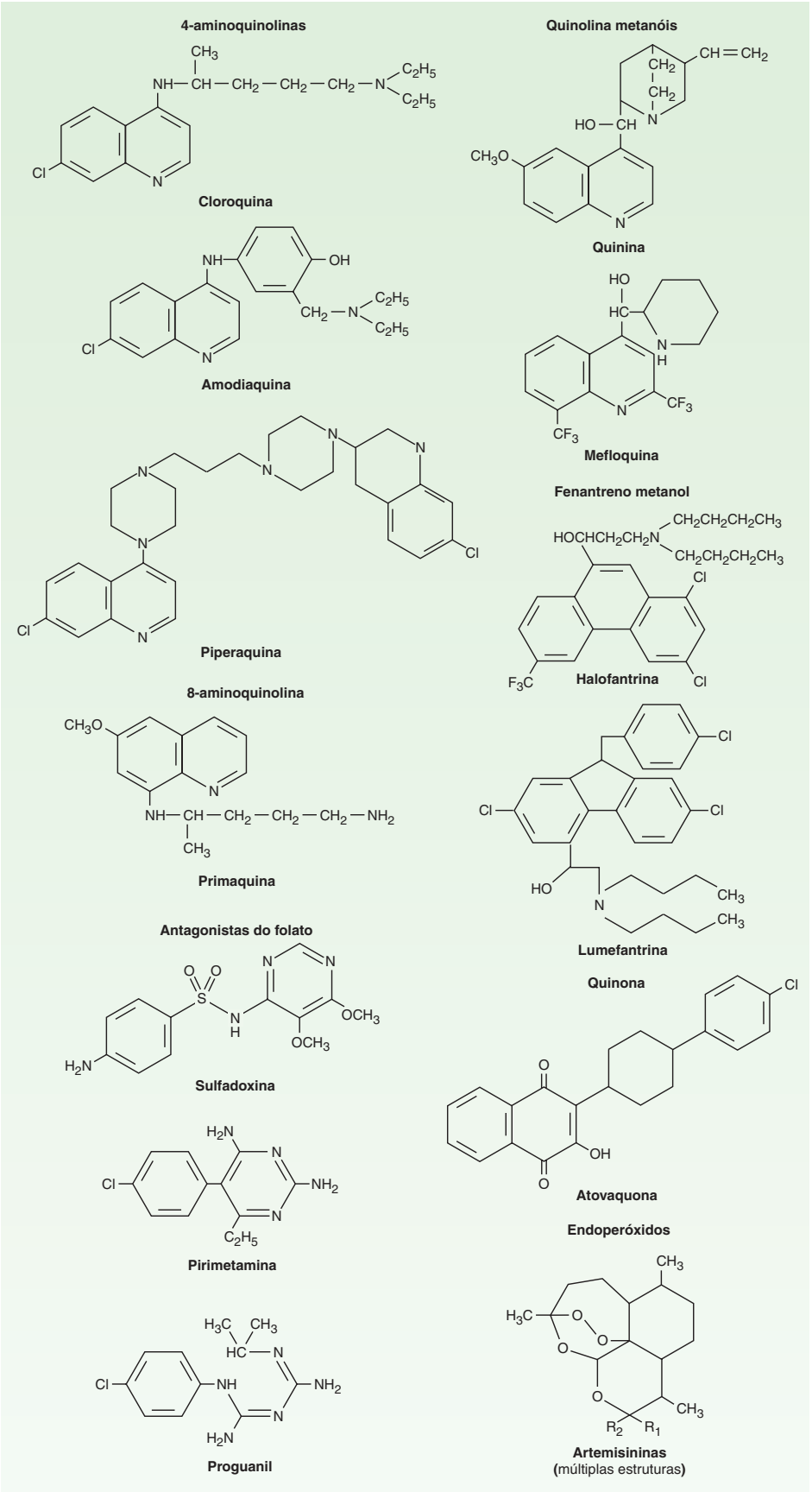


FIGURA 52-2 Fórmulas estruturais de alguns fármacos antimaláricos.

booksmedicos.org

TABELA 52-1 Principais fármacos antimaláricos

Fármaco	Classe	Indicação
Cloroquina	4-aminoquinolina	Tratamento e quimioprofilaxia da infecção por parasitas sensíveis
Amodiaquina[1]	4-aminoquinolina	Tratamento da infecção por algumas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e em combinação fixa com o artesunato
Piperaquina[1]	Biquinolina	Tratamento da infecção por *P. falciparum* em combinação fixa com a di-hidroartemisinina
Quinina	Quinolina metanol	Tratamento oral e intravenoso[1] das infecções por *P. falciparum*
Quinidina	Quinolina metanol	Terapia intravenosa das infecções graves por *P. falciparum*
Mefloquina	Quinolina metanol	Quimioprofilaxia e tratamento das infecções por *P. falciparum*
Primaquina	8-aminoquinolina	Cura radical e profilaxia terminal das infecções por *P. vivax* e *P. ovale*; quimioprofilaxia alternativa para todas as espécies
Sulfadoxina-pirimetamina	Combinação de antagonistas do folato	Tratamento das infecções por algum *P. falciparum* resistente à cloroquina, inclusive em combinação com o artesunato; terapia preventiva intermitente nas regiões endêmicas
Atovaquona-proguanil	Combinação de quinina-antagonista do folato	Tratamento e quimioprofilaxia da infecção por *P. falciparum*
Doxiciclina	Tetraciclina	Tratamento (com quinina) das infecções por *P. falciparum*; quimioprofilaxia.
Halofantrina[1]	Fenantreno metanol	Tratamento das infecções por *P falciparum*
Lumefantrina[2]	Álcool amílico	Tratamento da malária por *P. falciparum* em combinação fixa com o arteméter
Artemisininas (artesunato, arteméter,[2] di-hidroartemisinina[1])	Endoperóxidos sesquiterpeno lactônico	Tratamento das infecções por *P. falciparum*; terapias combinadas por via oral para doença não complicada; artesunato intravenoso para a doença grave

[1]Indisponível nos Estados Unidos.

[2]Disponível nos Estados Unidos apenas como combinação fixa de lumefantrina-arteméter.

Hoje, a resistência à cloroquina é muito comum entre as cepas de *P. falciparum* e incomum, porém crescente, para o *P. vivax*. No *P. falciparum*, mutações em um suposto transportador, PfCRT, foram correlacionadas com a resistência. A resistência à cloroquina pode ser revertida por determinados agentes, incluindo verapamil, desipramina e clorfeniramina, porém o valor clínico dos fármacos para reversão da resistência não está estabelecido.

Usos clínicos

1. Tratamento – A cloroquina é o fármaco preferencial no tratamento de malária não complicada por *P. falciparum* e não *falciparum* sensíveis. Ela resolve rapidamente a febre (em 24 a 48 horas) e depura a parasitemia (em 48 a 72 horas) provocada por parasitas sensíveis. A cloroquina foi substituída por outros medicamentos, principalmente terapias combinadas à

TABELA 52-2 Fármacos para a prevenção da malária em viajantes[1]

Fármaco	Uso[2]	Dose em adultos[3]
Cloroquina	Áreas sem *P. falciparum* resistente	500 mg por semana
Atovaquona mais proguanil	Áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina	1 comprimido (250 mg de atovaquona/100 mg de proguanil) por dia
Mefloquina	Áreas com *P. falciparum* resistente à cloroquina	250 mg por semana
Doxiciclina	Áreas com *P. falciparum* multirresistente	100 mg diários
Primaquina[4]	Profilaxia terminal das infecções por *P. vivax* e *P. ovale* alternativa para prevenção primária	52,6 mg (30 mg de base) por dia durante 14 dias após a viagem; para prevenção primária, 52,6 mg (30 mg de base) por dia

[1]As recomendações podem mudar, uma vez que a resistência a todos os fármacos disponíveis está aumentando. Ver texto para informações adicionais sobre toxicidades e precauções. Para detalhes adicionais e podologia pediátrica, ver as diretrizes dos CDC. Os viajantes para regiões distantes devem considerar levar consigo os medicamentos para terapia efetiva (ver texto) para serem usados em caso de desenvolvimento de doença febril e impossibilidade de acesso rápido aos cuidados médicos.

[2]As regiões sem *P. falciparum* resistente à cloroquina são América Central a oeste do Canal do Panamá, Haiti, República Dominicana, Egito e a maioria dos países com malária no Oriente Médio. A associação atovaquona mais proguanil ou a mefloquina atualmente são recomendados para as outras regiões de malária, com exceção daquelas fronteiriças da Tailândia, onde se recomenda a doxiciclina.

[3]Para outros fármacos que não a primaquina, deve-se iniciar a administração 1 a 2 semanas antes da partida (exceto para a doxiciclina e a atovaquona mais proguanil com início dois dias antes) e manter por quatro semanas após a saída da região endêmica (exceto atovaquona mais proguanil, mantida por uma semana). Todas as doses se referem aos sais.

[4]Deve ser realizada triagem para deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) antes do uso da primaquina.

booksmedicos.org

TABELA 52-3 Tratamento da malária

Quadro clínico	Doses[1]	Fármacos alternativos
Infecções por *P. falciparum* e *P. malariae* sensíveis à cloroquina	Fosfato de cloroquina, 1 g, seguido por 500 mg em 6, 24 e 48 h *ou* Fosfato de cloroquina, 1 g em 0 e 24 h, depois 0,5 g em 48 h	
Infecção por *P. vivax* e *P. ovale*	Cloroquina (idêntica ao anterior), depois (quando com G6PD normal) primaquina, 52,6 mg (30 mg de base) por 14 dias	Para infecções originárias de Indonésia, Papua Nova Guiné e outras regiões com suspeita de resistência: terapias listadas para infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina não complicadas mais primaquina
Infecções por *P. falciparum* resistente à cloroquina não complicadas	Arteméter (20 mg) mais lumefantrina (120 mg), 4 comprimidos, 2×/dia durante 3 dias	Atovaquona mais proguanil, 4 comprimidos (total de 1 g de atovaquona, 400 mg de proguanil) diariamente durante 3 dias *ou* Mefloquina, 15 mg/kg, dose única, ou 750 mg e, a seguir, 500 mg em 6-8 h *ou* Sulfato de quinina, 650 mg, 3 ×/dia por 3 dias, mais doxiciclina, 100 mg, 2 ×/dia durante 7 dias, ou clindamicina, 600 mg, 2 ×/dia durante 7 dias *ou* Outros esquemas com base em associações com artemisinina (ver Tabela 52-4)
Infecções graves ou complicadas por *P. falciparum*	Artesunato,[2] 2,4 mg/kg IV, a cada 12 h durante 1 dia, depois diariamente por mais 2 dias; seguir com série oral por 7 dias com doxiciclina ou clindamicina, ou série de tratamento plena de associação arteméter mais lumefantrina, ou atovaquona mais proguanil, ou mefloquina *ou* Gliconato de quinidina,[4,5] 10 mg/kg IV durante 1-2 h, depois 0,02 mg/kg IV/min *ou* Gliconato de quinidina[4,5], 15 mg/kg IV durante 4 h, depois 7,5 mg/kg IV durante 4 h a cada 8 h	Arteméter,[3] 3,2 mg/kg IM, depois 1,6/kg/dia IM; seguidos por terapia oral como descrita para o artesunato *ou* Dicloridrato de quinina,[3–5] 20 mg/kg IV, depois 10 mg/kg a cada 8 h

[1]Todas as doses são orais e se referem aos sais, exceto quando especificado. Consulte o texto para informações adicionais sobre todos os agentes, inclusive toxicidades e precauções. Ver as diretrizes dos CDC para informações adicionais e posologia pediátrica.

[2]Disponível nos Estados Unidos apenas em nível experimental por meio dos CDC.

[3]Indisponível nos Estados Unidos.

[4]Durante a administração intravenosa de quinidina ou de quinina o paciente deve ser mantido sob monitoração cardíaca. Mudar para administração oral assim que o paciente for capaz de tolerar.

[5]Evitar as doses de ataque nos indivíduos que tiverem recebido quinina, quinidina ou mefloquina nas últimas 24 horas.

G6PD, glicose-6-fosfato-desidrogenase.

base de artemisinina, como padrão de cuidado para malária falcípara na maioria dos países endêmicos. Ela não elimina as formas hepáticas latentes do *P. vivax* e do *P. ovale*, e por esse motivo, deve-se acrescentar a primaquina para a cura radical dessas espécies.

2. Quimioprofilaxia – A cloroquina é o agente quimioprofilático preferencial nas regiões maláricas sem malária por *P. falciparum* resistente. A erradicação do *P. vivax* e do *P. ovale* requer uma série de primaquina para depurar os estágios hepáticos.

3. Abscesso amebiano hepático – A cloroquina alcança concentrações elevadas no fígado e pode ser usada para tratar abscessos hepáticos que tenham sido resolvidos com a terapia inicial com metronidazol (ver adiante).

Efeitos colaterais

A cloroquina costuma ser muito bem tolerada, mesmo com uso prolongado. O prurido é comum, principalmente nos africanos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia, anorexia, mal-estar, turvação da visão e urticária são raros. A administração após as refeições pode reduzir alguns efeitos adversos. As reações raras incluem hemólise nas pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), comprometimento auditivo, confusão, psicose, convulsões, agranulocitose, dermatite esfoliativa, alopecia, esbranquiçamento dos cabelos, hipotensão e alterações eletrocardiográficas (alargamento do QRS, anormalidades da onda T). A administração em longo prazo de doses altas de cloroquina para doenças reumatológicas (ver Capítulo 36) pode resultar em ototoxicidade irreversível, retinopatia, miopatia e neuropatia periférica, mas essas reações

booksmedicos.org

raramente são observadas com a dose padrão semanal para quimioprofilaxia. Injeções intramusculares ou infusões intravenosas de cloridrato de cloroquina podem resultar em hipotensão grave e parada respiratória e cardíaca, e devem ser evitadas.

Contraindicações e precauções

A cloroquina é contraindicada em pacientes com psoríase ou porfiria. Em geral, ela não deve ser utilizada nos pacientes com anormalidades retinianas ou do campo visual ou com miopatia. A cloroquina deve ser usada com cautela nos pacientes com transtornos hepáticos, neurológicos ou hematológicos. O agente antidiarreico caolim e os antiácidos com cálcio e magnésio interferem com a absorção da cloroquina e não devem ser administrados concomitantemente. A cloroquina é considerada segura na gravidez e para crianças pequenas.

OUTRAS QUINOLINAS

A amodiaquina está intimamente relacionada com a cloroquina, sendo provável que compartilhem mecanismos de ação e resistência. A amodiaquina tem sido amplamente utilizada para tratar a malária em razão de seu baixo custo, toxicidade limitada e, em algumas regiões, efetividade contra as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, mas efeitos tóxicos como agranulocitose, anemia aplástica e hepatotoxicidade limitaram seu uso. Contudo, em reavaliação recente demonstrou-se que efeitos tóxicos graves são raros com a amodiaquina. O uso atual mais importante da amodiaquina é na terapia combinada. A Organização Mundial de Saúde (OMS) lista a associação artesunato e amodiaquina como terapia recomendada para a malária por *P. falciparum* (Tabela 52-4). Atualmente, essa combinação está disponível em comprimido único e é considerada terapia de primeira linha para malária por *P. falciparum* não complicada em muitos países na África. Outra combinação, amodiaquina mais sulfadoxina-pirimetamina, continua razoavelmente efetiva para tratamento da malária *falciparum*. Deve-se evitar a quimioprofilaxia em longo prazo com amodiaquina em razão do aparente aumento da toxicidade com o uso continuado, mas atualmente a OMS recomenda quimioprevenção sazonal de curto prazo com amodiaquina mais sulfadoxina-pirimetamina (doses mensais de tratamento por 3 a 4 meses durante a estação de transmissão) para a região de Sahel na África.

TABELA 52-4 Recomendações da OMS para tratamento da malária por *P. falciparum*

Esquema	Notas
Arteméter-lumefantrina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em muitos países; aprovado nos Estados Unidos
Artesunato-amodiaquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em muitos países africanos
Artesunato-mefloquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em regiões do Sudeste da Ásia e da América do Sul
Di-hidroartemisinina-piperaquina	Formulado em conjunto; terapia de primeira linha em alguns países no sudeste da Ásia
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina	Terapia de primeira linha em alguns países, mas com eficácia menor que a observada com outros esquemas na maioria das regiões

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). (Guidelines for the Treatment of Malaria, 2nd ed. World Health Organization. Geneva, 2010.)

A piperaquina é uma biquinolina que foi amplamente utilizada para tratar a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina na China nos anos de 1970 a 1980, mas cujo uso decaiu com o aumento da resistência. Recentemente, a associação de piperaquina e di-hidroartemisinina demonstrou excelentes eficácia e segurança no tratamento da malária por *P. falciparum*, sem aparente resistência medicamentosa. A piperaquina possui meia-vida mais longa (cerca de 28 dias) que a amodiaquina (cerca de 14 dias), a mefloquina (cerca de 14 dias) ou a lumefantrina (cerca de 4 dias), levando a um maior período de profilaxia pós-tratamento com di-hidroartemisinina-piperaquina que com outras combinações importantes à base de artemisinina; esse aspecto deve ser particularmente vantajoso nas regiões de alta transmissão. A di-hidroartemisinina-piperaquina é atualmente a terapia de primeira linha para a malária sem complicações em alguns países da Ásia.

ARTEMISINA E SEUS DERIVADOS

A artemisinina (**qinghaosu**) é um endoperóxido lactônico sesquiterpeno (Figura 52-2), o componente ativo de um medicamento à base de ervas que tem sido utilizado como um antitérmico na China há mais de 2.000 anos. A artemisinina é insolúvel e somente pode ser utilizada por via oral. Foram sintetizados análogos para aumentar a solubilidade e melhorar a eficácia antimalárica. Os mais importantes desses análogos são o **artesunato** (hidrossolúvel; para administração oral, intravenosa, intramuscular e retal), o **arteméter** (lipossolúvel; para administração oral, intramuscular e retal) e a **di-hidroartemisinina** (hidrossolúvel; para administração oral).

Química e farmacocinética

A artemisinina e seus análogos são absorvidos com rapidez, atingindo níveis plasmáticos máximos rapidamente. A meia-vida após administração oral é de 30 a 60 minutos para artesunato e di-hidroartemisinina, e de 2 a 3 horas para arteméter. A artemisinina, o artesunato e o arteméter são rapidamente metabolizados até o metabólito ativo di-hidroartemisinina. Os níveis do medicamento parecem diminuir após vários dias de terapia.

Ação antimalárica e resistência

As artemisininas atualmente estão bastante disponíveis, mas a monoterapia para tratamento de malária não complicada é fortemente *desestimulada*. Em vez da monoterapia, são recomendadas as terapias combinadas à base de artemisinina com formulação conjunta para melhorar a eficácia e evitar a seleção de parasitas resistentes à artemisinina. O esquema de combinação oral arteméter-lumefantrina foi aprovado pela FDA em 2009, e pode ser considerado a nova terapia de primeira linha nos Estados Unidos para a malária por *P. falciparum* não complicada, embora o medicamento talvez não esteja amplamente disponível. O artesunato intravenoso foi disponibilizado pelos CDC em 2007; seu uso pode ser iniciado por contato com os

booksmedicos.org

CDC, que liberarão o medicamento para as indicações apropriadas (malária por *P. falciparum* com sinais de doença grave ou incapacidade de tomar medicação por via oral) a partir dos estoques armazenados nos Estados Unidos.

A artemisinina e seus análogos são esquizonticidas com ação sanguínea muito rápida contra todos os parasitas da malária humana. As artemisininas não têm efeito sobre os estágios hepáticos. A atividade antimalárica das artemisininas parece resultar da produção de radicais livres que se segue à clivagem catalisada pelo ferro da ponte de endoperóxido da artemisinina. A resistência à artemisinina ainda não é um grande problema, mas a resolução retardada de infecções por *P. falciparum* e a redução da eficácia do tratamento em parte do Sudeste Asiático revelam preocupantes focos de resistência.

Usos clínicos

A terapia combinada à base de artemisinina é atualmente o padrão para tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada em quase todas as regiões endêmicas para malária por *P. falciparum*. Os principais esquemas são bastante eficazes, seguros e bem tolerados. Esses esquemas foram desenvolvidos porque as meias-vidas plasmáticas curtas da artemisinina levaram a taxas de recidiva inaceitavelmente altas após a terapia de curta duração, que foram revertidas pela inclusão de fármacos de ação mais prolongada. A terapia combinada também ajuda a proteger contra a seleção de resistência à artemisinina. No entanto, com a suspensão da administração após três dias, os componentes da artemisinina são eliminados com rapidez e, dessa maneira, a seleção da resistência aos fármacos auxiliares é preocupante.

A OMS recomenda cinco combinações à base de artemisinina para tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada (Tabela 52-4). Dessas, a associação artesunato-sulfadoxina-pirimetamina não é recomendada em muitas regiões em razão dos níveis inaceitáveis de resistência à sulfadoxina-pirimetamina, mas continua sendo a terapia de primeira linha em alguns países na Ásia, na América do Sul e no Norte da África. Os outros esquemas recomendados estão disponíveis como formulações combinadas, embora os padrões de fabricação possam variar. A associação artesunato-mefloquina é altamente efetiva no Sudeste da Ásia, onde a resistência a muitos antimaláricos é comum; esta é a terapia de primeira linha em alguns países no Sudeste da Ásia e na América do Sul. Esse esquema é menos prático para outras regiões, principalmente a África, considerando seu custo relativamente alto e a baixa tolerabilidade. O artesunato-amodiaquina ou o arteméter-lumefantrina são considerados atualmente o tratamento padrão para a malária por *P. falciparum* não complicada na maioria dos países na África e em alguns países endêmicos em outros continentes. A di-hidroartemisinina-piperaquina é um esquema mais moderno que mostrou excelente eficácia; trata-se da terapia de primeira linha para a malária por *P. falciparum* em algumas regiões do Sudeste da Ásia.

As artemisininas também têm excelente eficácia no tratamento da malária por *P. falciparum* complicada. Ensaios randomizados de grande porte e metanálises demonstraram que o arteméter intramuscular tem eficácia equivalente à da quinina e que o arteméter intravenoso é superior à quinina intravenosa em relação ao tempo de depuração do parasita e – ainda mais importante – à sobrevida do paciente. O artesunato intravenoso também possui perfil de efeitos colaterais superior quando comparado com a quinina ou a quinidina intravenosa. Assim, o artesunato intravenoso substituiu a quinina como padrão de cuidados para o tratamento da malária grave por *P. falciparum*, embora ainda não esteja amplamente disponível em muitas regiões. O artesunato e o arteméter também se mostraram efetivos no tratamento da malária grave quando administrados por via retal, oferecendo uma modalidade de tratamento valiosa quando a terapia parenteral não estiver disponível.

Efeitos colaterais e precauções

Em geral, as artemisininas são muito bem toleradas. Os efeitos colaterais mais comumente reportados são náuseas, vômitos, diarreia e tontura, sendo que com frequência podem ser gerados pela malária subjacente e não pelos fármacos. As raras toxicidades graves incluem neutropenia, anemia, hemólise, aumento das enzimas hepáticas e reações alérgicas. Observou-se neurotoxicidade irreversível em animais, mas apenas após doses muito superiores àquelas empregadas para tratar a malária. As artemisininas foram embriotóxicas nos estudos em animais, mas as taxas de anormalidades congênitas, natimortos e abortos não foram elevadas, em comparação com aquelas dos controles, nas mulheres que receberam artemisininas durante a gestação. Com base nessa informação e no risco significativo de malária durante a gravidez, a OMS recomenda terapias combinadas à base de artemisinina para o tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação (quinina mais clindamicina no primeiro trimestre), artemisinina ou quinina intravenosa para tratamento da malária grave durante o primeiro trimestre, e artesunato intravenoso para o tratamento da malária grave durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez.

QUININA E QUINIDINA

A quinina e a quinidina continuam sendo terapias importantes para a malária por *P. falciparum* – principalmente para a doença grave – embora a toxicidade possa complicar a terapia.

Química e farmacocinética

A quinina é derivada da casca da árvore cinchona, um remédio tradicional para as febres intermitentes da América do Sul. O alcaloide quinina foi purificado em 1820 e tem sido utilizado no tratamento e na prevenção da malária desde então. A quinidina, um estereoisômero dextrorrotatório da quinina, é no mínimo tão efetiva quanto a quinina parenteral no tratamento da malária grave por *P. falciparum*. Após administração oral, a quinina é rapidamente absorvida, alcança níveis plasmáticos máximos em 1 a 3 horas e é bem distribuída nos tecidos orgânicos. O uso de uma dose de ataque na malária grave permite a obtenção de níveis máximos em algumas horas. A farmacocinética da quinina varia entre as populações. Os indivíduos com malária alcançam níveis plasmáticos mais altos do fármaco que os controles saudáveis, mas a toxicidade não aumenta, aparentemente em razão do aumento da ligação proteica. A meia-vida da quinina também é mais longa naqueles indivíduos com malária grave (18 horas) que nos controles saudáveis (11 horas). A quinidina apresenta meia-vida mais curta que a quinina, em grande parte como resultado de menor ligação proteica. A quinina é metabolizada principalmente no fígado e excretada na urina.

booksmedicos.org

Ação antimalárica e resistência

A quinina é um esquizonticida altamente efetivo no sangue e de ação rápida contra as quatro espécies de parasitas da malária humana. O fármaco é gametocida para o *P. vivax* e *P. ovale* mas não para o *P. falciparum.* Não há atividade contra os parasitas no estágio hepático. O mecanismo de ação da quinina é desconhecido. A resistência à quinina já é comum em algumas regiões do Sudeste da Ásia, principalmente nas regiões fronteiriças da Tailândia, onde o fármaco pode falhar quando utilizado de forma isolada para tratar a malária por *P. falciparum*. No entanto, a quinina ainda proporciona um efeito terapêutico no mínimo parcial na maioria dos pacientes.

Usos clínicos

1. Tratamento parenteral da malária por* P. falciparum *grave – Durante muitos anos, o cloridrato de quinina ou o gliconato de quinidina foram os medicamentos preferenciais para malária por *P. falciparum*, mas atualmente o artesunato por via intravenosa é a melhor opção. A quinina pode ser administrada de forma lenta por via intravenosa ou, em solução diluída, por via intramuscular, mas as preparações parenterais desse fármaco não estão disponíveis nos Estados Unidos. A quinidina está disponível (embora nem sempre rapidamente acessível) nos Estados Unidos para tratamento parenteral de malária por *P. falciparum* grave. A quinidina pode ser administrada em dose fracionada ou por infusão intravenosa contínua; o tratamento deve começar com uma dose de ataque para alcançar rapidamente concentrações plasmáticas efetivas. Em razão de sua toxicidade cardíaca e da relativa imprevisibilidade de sua farmacocinética, a quinidina intravenosa deve ser administrada lentamente com monitoração cardíaca. A terapia deve ser modificada para um agente oral efetivo assim que o paciente tenha melhorado e possa tolerar medicação por via oral.

***2. Tratamento oral da malária por* P. falciparum –** O sulfato de quinina é uma terapia apropriada para a malária por *P. falciparum* não complicada, exceto quando a infecção tenha sido transmitida em região sem comprovação de malária resistente à cloroquina. A quinina costuma ser utilizada com um segundo fármaco (mais frequentemente doxiciclina ou, em crianças, clindamicina) para reduzir o tempo de uso (comumente até três dias) e limitar a toxicidade. A quinina não costuma ser usada para tratar malária não produzida por *P. falciparum*, porque é menos efetiva que a cloroquina contra esses parasitas e é mais tóxica.

3. Quimioprofilaxia para malária – A quinina geralmente não é utilizada na quimioprofilaxia em razão de sua toxicidade, embora uma dose diária de 325 mg seja efetiva.

4. Babesiosis – A quinina é a terapia de primeira linha, em combinação com a clindamicina, no tratamento da infecção por *Babesia microti* ou de outras infecções babesiais humanas.

Efeitos colaterais

As doses terapêuticas da quinina e da quinidina comumente causam zumbido, cefaleia, náuseas, tontura, rubor e distúrbios visuais, um conjunto de sintomas denominado **cinchonismo**. Os sintomas leves do cinchonismo não determinam a interrupção da terapia. Os achados mais graves, frequentemente com terapia prolongada, incluem anormalidades visuais e auditivas mais acentuadas, vômitos, diarreia e dor abdominal. As reações de hipersensibilidade incluem exantemas cutâneos, urticária, angioedema e broncospasmo. As anormalidades hematológicas incluem hemólise (principalmente com deficiência de G6PD), leucopenia, agranulocitose e trombocitopenia. As doses terapêuticas podem provocar hipoglicemia pela estimulação da liberação de insulina; esse é um problema particular nas infecções graves e nas pacientes grávidas, que apresentam sensibilidade aumentada à insulina. A quinina pode estimular as contrações uterinas, em especial no terceiro trimestre. No entanto, esse efeito é leve, e a quinina e a quinidina continuam sendo consideradas apropriadas para tratamento da malária por *P. falciparum* grave mesmo durante a gravidez. As infusões intravenosas desses fármacos podem causar tromboflebite.

A hipotensão grave pode suceder às infusões intravenosas muito rápidas de quinina ou quinidina. Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QT) são bastante comuns com a quinidina intravenosa, mas arritmias perigosas são raras quando o fármaco é administrado da forma adequada em ambiente monitorado.

A **febre hemoglobinúrica** é uma doença grave e rara que inclui hemólise acentuada e hemoglobinúria em cenário de terapia com quinina para malária. Parece ocorrer em razão de reação de hipersensibilidade ao fármaco, embora sua patogênese seja incerta.

Contraindicações e precauções

A quinina (ou a quinidina) deve ser interrompida quando ocorrerem sinais de cinchonismo, hemólise ou hipersensibilidade graves. Se possível, deve ser evitada em pacientes com problemas visuais ou auditivos subjacentes. Deve ser usada com grande cautela naqueles com anormalidade cardíacas subjacentes. A quinina não deve ser administrada junto com mefloquina e deve ser usada com cautela em paciente com malária que tenha recebido quimioprofilaxia anterior com mefloquina. A absorção pode ser bloqueada por antiácidos com alumínio. A quinina pode elevar os níveis plasmáticos da varfarina e da digoxina. A dose deve ser reduzida na insuficiência renal.

MEFLOQUINA

A mefloquina é eficaz contra muitas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e contra outras espécies. Embora a toxicidade seja preocupante, a mefloquina é um dos agentes quimioprofiláticos recomendados para uso na maioria das regiões endêmicas para malária com cepas resistentes à cloroquina.

Química e farmacocinética

O cloridrato de mefloquina é uma 4-quinolina metanol sintética quimicamente correlacionada com a quinina. Ela só pode ser administrada por via oral, uma vez que há irritação local grave com o uso parenteral. O medicamento é bem absorvido, sendo que concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em cerca de 18 horas. A mefloquina se liga fortemente às proteínas, distribui-se de forma extensiva nos tecidos, e é eliminada lentamente, o que permite um esquema de tratamento com dose única. A meia-vida de eliminação terminal é de cerca de 20 dias, permitindo o uso de doses semanais para quimioprofilaxia. Com administração semanal, obtêm-se níveis terapêuticos no estado

booksmedicos.org

de equilíbrio em algumas semanas. A mefloquina e seus metabólitos são excretados lentamente, principalmente nas fezes.

Ação antimalárica e resistência

A mefloquina tem forte atividade esquizonticida sanguínea contra *P. falciparum* e *P. vivax,* mas não é ativa contra os estágios hepáticos ou gametócitos. O mecanismo de ação é desconhecido. Houve relatos de resistência esporádica à mefloquina em muitas regiões. No momento, a resistência parece ser incomum, exceto nas regiões do sudeste da Ásia com altas taxas de resistência a múltiplos fármacos (principalmente nas regiões fronteiriças da Tailândia). A resistência à mefloquina parece estar associada à resistência à quinina e à halofantrina, mas não à resistência à cloroquina.

Usos clínicos

1. Quimioprofilaxia – A mefloquina é efetiva na profilaxia contra a maioria das cepas de *P. falciparum* e, provavelmente, contra todas as outras espécies de malária humana. Portanto, está entre os fármacos recomendados pelos CDC para quimioprofilaxia em todas as regiões com malária, exceto naquelas sem resistência à cloroquina (onde a cloroquina é o agente preferencial) e em algumas áreas rurais do sudeste da Ásia com alta prevalência de resistência à mefloquina. Da mesma forma que ocorre com a cloroquina, a erradicação de *P. vivax* e *P. ovale* requer uma série de primaquina.

2. Tratamento – A mefloquina é efetiva no tratamento da maioria dos casos de malária por *falciparum*. O fármaco não é apropriado para tratar indivíduos com malária grave ou complicada, uma vez que a quinina, a quinidina e a artemisina têm ação mais rápida e menor probabilidade de induzir resistência. A combinação de artesunato mais mefloquina mostrou excelente eficácia antimalárica em regiões do sudeste da Ásia com alguma resistência à mefloquina, sendo que, atualmente, esse esquema é uma das terapias combinadas recomendadas pela OMS para tratamento da malária por *P. falciparum* não complicada (Tabela 52-4). A associação artesunato-mefloquina é a terapia de primeira linha para malária não complicada em inúmeros países na Ásia e na América do Sul.

Efeitos colaterais

A dose semanal de mefloquina para quimioprofilaxia pode causar náuseas, vômitos, tontura, transtornos do sono e de comportamento, dor epigástrica, diarreia, dor abdominal, cefaleia, exantema e vertigem. As reações neuropsiquiátricas receberam grande publicidade, mas, apesar dos relatos anedóticos frequentes de convulsão e psicose, alguns estudos controlados demonstraram que a frequência de efeitos colaterais graves com o uso de mefloquina não é maior que a de outros esquemas quimioprofiláticos antimaláricos comuns. Entretanto, preocupações acerca de efeitos tardios produzidos pelo uso breve da mefloquina levaram a FDA a adicionar em 2013 uma tarja preta de aviso na embalagem sobre a possibilidade de efeitos tóxicos neurológicos e psiquiátricos. Também houve relatos de leucocitose, trombocitopenia e aumento das aminotransferases.

Os efeitos adversos são mais comuns com as doses mais altas de mefloquina necessárias para o tratamento. Esses efeitos podem ser reduzidos administrando-se o fármaco em duas doses com intervalo de 6 a 8 horas. A incidência de sintomas neuropsiquiátricos parece ser aproximadamente dez vezes maior do que com a dose usada para quimioprofilaxia, com relatos de frequências variados, chegando até a 50%. Toxicidades neuropsiquiátricas graves (depressão, confusão, psicose aguda ou convulsões) foram relatadas em menos de 1 em 1.000 tratamentos, mas alguns especialistas acreditam que essas toxicidades sejam, na realidade, mais comuns. A mefloquina também pode alterar a condução cardíaca, tendo sido relatadas arritmias e bradicardia.

Contraindicações e precauções

A mefloquina está contraindicada em pacientes com história de epilepsia, transtornos psiquiátricos, arritmia e defeitos da condução cardíaca, ou sensíveis a substâncias correlatas. Ela não deve ser administrada junto com quinina, quinidina ou halofantrina, devendo-se ter cautela quando a quinina ou a quinidina for utilizada para tratamento de malária após ter-se usado a mefloquina para quimioprofilaxia. Os CDC não fazem recomendações contra o uso da mefloquina nos pacientes que estejam sendo tratados com antagonista do receptor β-adrenérgico. A mefloquina atualmente também é considerada segura para uso em crianças, e é o único agente, além da cloroquina, aprovado para quimioprofilaxia em crianças com peso inferior a 5 kg e em gestantes. Os dados disponíveis sugerem que o medicamento é seguro durante toda a gravidez, embora a experiência no primeiro trimestre seja limitada. Uma antiga recomendação para evitar o uso da mefloquina naqueles que necessitem de habilidades motoras finas (p. ex., pilotos de avião) é controversa. A quimioprofilaxia com mefloquina deve ser interrompida quando ocorrem sintomas neuropsiquiátricos significativos.

PRIMAQUINA

A primaquina é o medicamento preferencial para erradicação das formas hepáticas latentes de *P. vivax* e *P. ovale* podendo também ser empregada para quimioprofilaxia contra todas as espécies de malária.

Química e farmacocinética

O fosfato de primaquina é uma 8-aminoquinolina sintética (Figura 52-2). O fármaco é bem absorvido por via oral, alcançando níveis plasmáticos máximos em 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática é de 3 a 8 horas. A primaquina tem distribuição ampla nos tecidos, mas apenas uma pequena quantidade fica ligada neles. Ela é rapidamente metabolizada e excretada na urina. Seus três metabólitos principais parecem ter menos atividade antimalárica, porém maior potencial para indução de hemólise que o composto original.

Ação antimalárica e resistência

A primaquina é ativa contra os estágios hepáticos de todos os parasitas da malária humana. Ela constitui o único agente disponível ativo contra os estágios hipnozoítos latentes do *P. vivax* e *P. ovale.* O fármaco também é gametocida para as quatro espécies de malária em humanos e tem atividade fraca contra os parasitas do estágio eritrocítico. O mecanismo da ação antimalárica é desconhecido.

Algumas cepas de *P. vivax* na Nova Guiné, no Sudeste da Ásia, nas Américas Central e do Sul e em outras regiões são

booksmedicos.org

relativamente resistentes à primaquina. As formas hepáticas dessas cepas talvez não sejam erradicadas por um único tratamento-padrão o que pode exigir repetição da terapia. Em razão da eficácia decrescente, a posologia padrão para a primaquina visando a cura radical de infecção por *P. vivax* foi duplicada em 2005 para 30 mg de base diária por 14 dias.

Usos clínicos

***1. Terapia (cura radical) de malária aguda por* P. vivax *e* ovale –** A terapia-padrão para essas infecções inclui cloroquina, para erradicar formas eritrocitárias, e primaquina, para erradicar os hipnozoítos hepáticos e evitar recidiva subsequente. A cloroquina é administrada agudamente, e a terapia com primaquina é postergada até que se tenha estabelecido o estado do paciente para G6PD. Quando o nível de G6PD for normal, administra-se uma série de 14 dias de primaquina. A dosagem imediata do nível de G6PD é útil uma vez que a primaquina parece ser mais efetiva quando iniciada antes do término da administração da cloroquina.

***2. Profilaxia terminal para malária por* P. vivax *e* ovale –** A quimioprofilaxia-padrão não impede recidiva de malária por *P. vivax* ou *P. ovale*, uma vez os hipnozoítos desses parasitas não são erradicados pela cloroquina ou por outros agentes esquizonticidas sanguíneos disponíveis. Para reduzir acentuadamente a probabilidade de recidiva, alguns especialistas defendem a utilização da primaquina no retorno de viagem para região endêmica.

3. Quimioprofilaxia da malária – A primaquina foi estudada como agente quimioprofilático diário. O tratamento diário com 30 mg (0,5 mg/kg) de base proporcionou bons níveis de proteção contra malária por *P. falciparum* e por *P. vivax*. No entanto, as toxicidades potenciais com o uso em longo prazo permanecem sendo uma preocupação e, em geral, a primaquina só é recomentada com essa finalidade quando não podem ser usadas a mefloquina, a atovaquona mais proguanil e a doxiciclina.

4. Ação gametocida – Uma dose única de primaquina (45 mg base) torna os gametócitos do *P. falciparum* não infectantes dos mosquitos. A atividade gametocida pode ser obtida com doses muito menores e a administração em massa ou os tratamentos breves com doses baixas de primaquina estão sendo estudados para melhorar o controle da malária por *P. falciparum*.

***5. Infecção por* Pneumocystis jiroveci –** A combinação de clindamicina e primaquina é um esquema alternativo para o tratamento da pneumocistose, principalmente em caos de doença leve a moderada. Esse esquema oferece maior tolerância em comparação com a pentamidina ou o sulfametoxazol-trimetoprima em doses altas, embora sua eficácia contra a pneumonia grave por *Pneumocystis* não esteja bem estudada.

Efeitos colaterais

A primaquina nas doses recomendadas costuma ser bem tolerada. Raramente causa náuseas, dor epigástrica, cólicas abdominais e cefaleia, sendo que esses sintomas são mais comuns com as doses mais altas e quando o fármaco é administrado com o estômago vazio. Os efeitos colaterais mais graves são raros, e incluem leucopenia, agranulocitose, leucocitose e arritmias cardíacas. As doses-padrão de primaquina podem provocar hemólise ou metemoglobinemia (manifestada por cianose), em especial nos indivíduos com deficiência de G6PD ou outros defeitos metabólicos hereditários.

Contraindicações e precauções

A primaquina deve ser evitada nos pacientes com história de granulocitopenia ou metemoglobinemia, naqueles que estejam sendo tratados com fármacos potencialmente mielossupressores (p. ex., quinidina) e naqueles com patologias que comumente implicam mielossupressão. Nunca é administrada por via parenteral, uma vez que pode causar hipotensão acentuada.

Os pacientes devem ser testados para deficiência de G6PD antes que a primaquina seja prescrita. Quando o paciente for deficiente em G6PD as estratégias de tratamento podem ser: suspender a terapia e tratar as recidivas subsequentes, quando ocorrerem, com cloroquina; tratar os pacientes com a posologia-padrão dando muita atenção ao seu estado hematológico; ou tratar com primaquina semanal (45 mg de base) por 8 semanas. Os indivíduos deficientes em G6PD de origem mediterrânea e asiática têm maior probabilidade de deficiência grave, ao passo que aqueles de origem africana geralmente têm defeito bioquímico mais leve. Essa diferença pode ser levada em consideração na escolha da estratégia de tratamento. De qualquer forma, a primaquina deve ser suspensa se houver evidência de hemólise ou anemia. A primaquina deve ser evitada na gestação porque o feto é relativamente deficiente de G6PD e, portanto, tem risco de hemólise.

ATOVAQUONA

A atovaquona, uma hidroxinaftoquinona (Figura 52-2), foi inicialmente desenvolvida como agente antimalárico e como componente da associação **atovaquona mais proguanil**, e é recomendada para tratamento e prevenção de malária. A atovaquona também foi aprovada pela FDA para tratamento da pneumonia leve a moderada por *P. jiroveci*.

O fármaco é administrado somente por via oral. Sua biodisponibilidade é baixa e errática, mas a absorção aumenta com alimentos gordurosos. A atovaquona se liga intensamente à proteína e tem meia-vida de 2 a 3 dias. A maior parte do fármaco é eliminada inalterada nas fezes. A atovaquona age contra plasmódios rompendo o transporte de elétrons mitocondrial. Ela é ativa contra os esquizontes teciduais e eritrocitários, permitindo que a quimioprofilaxia seja suspensa apenas uma semana após o fim da exposição (em comparação com quatro semanas para a mefloquina ou doxiciclina, que carecem de atividade contra os esquizontes teciduais).

O uso inicial da atovaquona para tratamento de malária produziu resultados decepcionantes, com insucessos frequentes em razão da seleção de parasitas resistentes durante a terapia. Em contraste, a associação fixa de atovaquona (250 mg) e proguanil (100 mg) é altamente eficaz no tratamento e na quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum*, e está aprovada para ambas as indicações nos Estados Unidos. Para a quimioprofilaxia, a associação deve ser administrada diariamente (Tabela 52-2). Tem vantagem em relação à mefloquina e à doxiciclina por requerer períodos mais curtos de tratamento antes e após o período de risco de transmissão da malária, porém tem custo mais elevado em comparação com os outros agentes. O fármaco deve ser ingerido com alimento.

booksmedicos.org

A atovaquona é uma alternativa terapêutica para pacientes com infecção por *P. jiroveci*, embora sua eficácia seja menor do que a da associação sulfametoxazol-trimetoprima. A dose-padrão é 750 mg, administrados com alimento, duas vezes ao dia durante 21 dias. Os efeitos colaterais incluem febre, exantema, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia. Os efeitos colaterais graves parecem ser mínimos, embora a experiência com o fármaco ainda seja limitada. A atovaquona também se mostrou efetiva em um pequeno número de pacientes imunocomprometidos com toxoplasmose que não responderam a outros agentes, embora sua função nessa doença não esteja bem definida.

Em geral, a associação atavaquona mais proguanil é bem tolerada. Os efeitos colaterais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e exantema, sendo que esses efeitos são mais comuns com as doses mais elevadas necessárias para o tratamento. Foram relatadas elevações reversíveis nas enzimas hepáticas. Não se conhece a segurança do uso de atovaquona na gravidez e não se recomenda seu uso em gestantes. O fármaco é considerado seguro para uso em crianças com menos de 5 kg de peso corporal. As concentrações plasmáticas desse fármaco são reduzidas em cerca de 50% pela administração concomitante de tetraciclina ou rifampicina.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE FOLATO

Os inibidores das enzimas envolvidas no metabolismo do folato são usados no tratamento e na prevenção de malária, geralmente em esquemas combinados.

Química e farmacocinética

A **pirimetamina** é uma 2,4-diaminopirimidina relacionada com a trimetoprima (ver Capítulo 46). O **proguanil** é um derivado biguanida (Figura 52-2). Ambos são absorvidos de forma lenta, mas adequada, no trato gastrointestinal. A pirimetamina atinge níveis plasmáticos máximos 2 a 6 horas após administração oral, circula ligada a proteínas plasmáticas e tem meia-vida de eliminação de cerca de 3,5 dias. O proguanil alcança níveis plasmáticos máximos aproximadamente cinco horas após administração oral e tem meia-vida de eliminação de cerca de 16 horas. Portanto, o proguanil deve ser administrado diariamente para quimioprofilaxia, ao passo que a pirimetamina pode ser tomada uma vez por semana. A pirimetamina é extensamente metabolizada antes da excreção. O proguanil é um profármaco; apenas seu metabólito triazina, os cicloguanil, é ativo. A associação fixa de sulfonamida **sulfadoxina** (500 mg por comprimido) e **pirimetamina** (25 mg por comprimido), é bem absorvida. Seus componentes demonstram níveis plasmáticos máximos em 2 a 8 horas e são excretados principalmente pelos rins. A meia-vida média da sulfadoxina é de cerca de 170 horas.

Ação antimalárica e resistência

A pirimetamina e o proguanil agem lentamente contra as formas eritrocitárias de cepas sensíveis de todas as quatro espécies de malária humana. O proguanil também possui alguma atividade contra as formas hepáticas. Nenhum dos dois é adequadamente gametocida ou eficaz contra os estágios hepáticos persistentes do *P. vivax* ou *P. ovale*. As sulfonamidas e as sulfonas são pouco ativas contra esquizontes eritrocitários, mas não contra os estágios hepáticos ou gametófitos. Elas não são empregadas isoladamente como antimaláricos, mas são eficazes em combinação com outros agentes.

O mecanismo de ação da pirimetamina e do proguanil envolve inibição seletiva da di-hidrofolato-redutase plasmodial, uma enzima vital na via da síntese de folato. As sulfonamidas e as sulfonas inibem outra enzima na via do folato, a di-hidropteroato-sintetase. Conforme descrito no Capítulo 46, as combinações de inibidores dessas duas enzimas possuem atividade sinérgica (ver Figura 46-2).

A resistência aos antagonistas do folato e às sulfonamidas é comum em muitas regiões para o *P. falciparum* e menos comum para o *P. vivax*. A resistência se deve principalmente a mutações na di-hidrofolato-redutase e na di-hidropteroato-sintetase, com quantidades crescentes de mutações levando a níveis crescentes de resistência. No momento, a resistência limita gravemente a eficácia da sulfadoxina-pirimetamina para o tratamento da malária em muitas regiões, mas, na África, a maioria dos parasitas apresenta um nível intermediário de resistência, de modo que os antifolatos podem continuar a ter alguma eficácia protetora contra a malária. Como diferentes mutações podem mediar a resistência a diferentes agentes, a resistência cruzada não é observada de maneira uniforme.

Usos clínicos

1. Quimioprofilaxia – A quimioprofilaxia com antagonistas de folato isolados não é mais recomendada em razão da frequente resistência, mas alguns agentes são empregados em esquemas combinados. A combinação de cloroquina (500 mg por semana) e proguanil (200 mg diários) já foi amplamente utilizada, porém, com a resistência crescente a ambos os agentes, não é mais recomendada. As associações de sulfadoxina-pirimetamina e de pirimetamina e sulfona dapsona são eficazes contra parasitas sensíveis com administração semanal, mas não são mais recomendadas em razão de resistência e toxicidade. O sulfametoxazol-trimetoprima, uma combinação antifolato mais ativa contra bactérias do que contra os parasitas da malária, está sendo cada vez mais utilizado como terapia profilática diária para pacientes infectados por HIV nos países em desenvolvimento. Embora seja administrado principalmente para evitar infecções bacterianas e oportunistas típicas do HIV, esse esquema oferece eficácia preventiva parcial contra malária na África.

2. Terapia preventiva intermitente – Uma nova estratégia para controle de malária é a terapia preventiva intermitente, na qual pacientes de alto risco recebem tratamento intermitente para malária, independentemente do seu estado de infecção. Essa conduta é mais aceita na gravidez, sendo que o uso de duas ou mais doses de sulfadoxina-pirimetamina após o primeiro trimestre passou a ser a política padrão na África. Nas crianças a terapia preventiva intermitente não é amplamente aceita, mas a OMS recomenda quimioprevenção sazonal para malária com amodiaquina mais sulfadoxina-pirimetamina na região de Sahel na África, onde a malária é altamente sazonal e a resistência aos antifolatos é bastante incomum. Infelizmente, na maior parte das demais regiões, a resistência ao medicamento limita de forma grave a eficácia preventiva dos antifolatos.

3. Tratamento da malária por* P. falciparum *resistente à cloroquina – Até recentemente, a sulfadoxina mais pirimetamina era muito usada para tratar malária por *P. falciparum* não complicada. As vantagens da associação são facilidade de administração (uma dose única oral) e baixo custo. Contudo, em razão de níveis inaceitáveis de resistência, a associação não é mais recomendada para o tratamento. Em particular, a associação não deve ser

booksmedicos.org

utilizada para malária grave, uma vez que sua ação é mais lenta do que a de outros agentes disponíveis. A associação também não é seguramente eficaz na malária por *P. vivax*, sendo que sua utilidade contra o *P. ovale* e o *P. malariae* não está suficientemente estudada. A associação artesunato mais sulfadoxina-pirimetamina é recomendada pela OMS para tratamento de malária por *P. falciparum* (Tabela 52-4), mas a resistência limitou a eficácia desse esquema mais do que a de outras associações recomendadas.

4. Toxoplasmose – A pirimetamina, em combinação com a sulfadiazina, forma a primeira linha de tratamento da toxoplasmose, incluindo infecção aguda, infecção congênita e a doença em pacientes imunocomprometidos. Para os pacientes imunocomprometidos, é necessário que a terapia com dose alta seja seguida por terapia supressiva crônica. O ácido fólico deve ser administrado para limitar a mielossupressão. A toxicidade da combinação costuma ser causada principalmente pela sulfadiazina. A substituição da sulfadiazina pela clindamicina resulta em um esquema alternativo eficaz.

5. Pneumocistose – O *P. jiroveci* é a causa da pneumocistose humana e atualmente é reconhecido como um fungo, mas o organismo será discutido neste capítulo porque responde aos antiprotozoários e não aos antifúngicos. (As espécies correlatas de *P. carinii* foram reconhecidas como a causa das infecções em animais.) A terapia de primeira linha da pneumocistose é a associação sulfametoxazol-trimetoprima (ver também Capítulo 46). O tratamento-padrão inclui terapia intravenosa ou oral em dose alta (15 mg/kg de trimetoprima e 75 mg/kg de sulfametoxazol por dia fracionados em três ou quatro doses) por 21 dias. A terapia em dose alta envolve toxicidade significativa, principalmente nos pacientes com Aids. As reações tóxicas importantes incluem náuseas, vômitos, febre, exantema, leucopenia, hiponatremia, elevação das enzimas hepáticas, azotemia, anemia e trombocitopenia. Entre os efeitos menos comuns estão reações cutâneas graves, alterações do estado mental, pancreatite e hipocalcemia. A associação sulfametoxazol-trimetoprima também é o tratamento quimioprofilático padronizado para infecção por *P. jiroveci* em indivíduos imunocomprometidos. A dosagem é um comprimido de força dupla diariamente ou três vezes por semana. A posologia quimioprofilática é mais bem tolerada que a terapia com dose alta nos pacientes imunocomprometidos, mas exantema, febre, leucopenia ou hepatite podem exigir a mudança para outro medicamento.

Efeitos colaterais e precauções

A maioria dos pacientes tolera bem a pirimetamina e o proguanil. Sintomas gastrintestinais, exantema cutâneo e prurido são raros. Úlceras da mucosa oral e alopecia foram descritas com o uso de proguanil. A sulfadoxina-pirimetamina não é mais recomendada para quimioprofilaxia em razão de reações cutâneas raras, porém graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. As reações graves parecem ser muito menos comuns com a terapia com dose única ou intermitente, e o uso do fármaco tem sido justificado pelos riscos associados à malária por *P. falciparum*.

Os efeitos colaterais raros com uma dose única de sulfadoxina-pirimetamina são aqueles associados a outras sulfonamidas, inclusive toxicidade hematológica, gastrintestinal, do sistema nervoso central, dermatológica e renal. A pirimetamina-dapsona não é mais recomendada para quimioprofilaxia em razão de taxas inaceitavelmente altas de agranulocitose. Os antagonistas do folato devem ser utilizados com cautela na presença de disfunção renal ou hepática. Embora a pirimetamina seja teratogênica em animais, a associação sulfadoxina-pirimetamina tem sido usada com segurança em gestantes. O proguanil é considerado seguro na gravidez. Suplementos de folato devem ser rotineiramente administrados durante a gestação, mas, nas mulheres que recebam terapia preventiva com sulfadoxina-pirimetamina, a suplementação de folato em dose alta (p. ex., 5 mg diários) provavelmente deve ser evitada, uma vez que pode limitar a eficácia preventiva.

ANTIBIÓTICOS

Inúmeros antibióticos, além de antagonistas do folato e sulfonamidas, são antimaláricos discretamente ativos. Os antibióticos que são inibidores da síntese proteica bacteriana parecem atuar contra os parasitas da malária ao inibir a síntese de proteína em uma organela semelhante ao procarionte plasmodial, o apicoplasto. Nenhum dos antibióticos deve ser empregado como agente isolado no tratamento da malária, uma vez que sua ação é muito mais lenta que a dos antimaláricos preconizados.

A tetraciclina e a doxiciclina (ver Capítulo 44) são ativas contra esquizontes eritrocitários de todos os parasitas da malária em humanos. Elas não são ativas contra os estágios hepáticos. A doxiciclina é utilizada no tratamento da malária por *P. falciparum* em conjunto com a quinina, possibilitando um curso mais curto e mais bem tolerado. A doxiciclina também é usada para completar as séries de tratamento após a terapia inicial da malária grave com quinina, quinidina ou artesunato intravenoso. Em todos esses casos, procede-se a um curso de tratamento de uma semana. A doxiciclina também passou a ser considerada um agente quimioprofilático padrão, especialmente para uso nas regiões do Sudeste da Ásia, com altas taxas de resistências a outros antimaláricos, inclusive mefloquina. Os efeitos colaterais da doxiciclina incluem sintomas gastrintestinais, vaginite por *Candida* e fotossensibilidade. Sua segurança na quimioprofilaxia em longo prazo não foi extensamente avaliada.

A clindamicina (ver Capítulo 44) é lentamente ativa contra esquizontes eritrocitários e pode ser usada após séries de tratamento com quinina, quinidina ou artesunato naqueles casos para os quais a doxiciclina não é recomendada, como crianças e gestantes. Também foi demonstrada atividade antimalárica das fluoroquinolonas e da azitromicina, mas sua eficácia para tratamento ou para quimioprofilaxia de malária foi subideal.

Os antibióticos também são ativos contra outros protozoários. A tetraciclina e a eritromicina são terapias alternativas para tratamento da amebíase intestinal. A clindamicina, em combinação com outros agentes, é eficaz para toxoplasmose, pneumocistose e babesiose. A espiramicina é um antibiótico macrolídeo empregado para tratar toxoplasmose primária adquirida durante a gravidez. O tratamento reduz o risco de toxoplasmose congênita.

HALOFANTRINA E LUMEFANTRINA

O cloridrato de halofantrina, um fenantreno-metanol, é eficaz contra os estágios eritrocitários (mas não outros) de todas as quatro espécies de malária humana. A absorção oral é variável e é estimulada pelo alimento. Em razão de preocupações com a toxicidade, o fármaco não deve ser administrado com as refeições. Os níveis plasmáticos atingem o máximo 16 horas após a

booksmedicos.org

dose, e a meia-vida é de cerca de quatro dias. A excreção ocorre principalmente nas fezes. O mecanismo de ação é desconhecido. A halofantrina não está disponível nos Estados Unidos (embora tenha sido aprovada pela FDA), mas está amplamente disponível nos países endêmicos para malária.

A halofantrina (3 doses de 500 mg em intervalos de 6 h, repetidas em uma semana para os indivíduos não imunes) é rapidamente eficaz contra a maioria das cepas de *P. falciparum,* mas sua utilização é limitada por absorção irregular e toxicidade cardíaca. Ela não deve ser usada para a quimioprofilaxia. Em geral, a halofantrina é bem tolerada. Os efeitos colaterais mais comuns são dor abdominal, diarreia, vômitos, tosse, exantema, cefaleia, prurido e elevação das enzimas hepáticas. Mais preocupante é a alteração da condução cardíaca com prolongamento dos intervalos QT e PR relacionados com a dose. Foram relatados raros casos de arritmias perigosas e mortes. O fármaco está contraindicado nos pacientes com defeitos da condução cardíaca ou que recentemente tenham recebido mefloquina. A halofantrina é embriotóxica em animais e, por conseguinte, está contraindicada na gravidez.

A **lumefantrina**, um aril álcool relacionado com a halofantrina, está disponível apenas como associação em dose fixa com o arteméter, que, atualmente, é a terapia de primeira linha para a malária por *P. falciparum* não complicada em muitos países. Além disso, a associação está aprovada em muitos países não endêmicos, inclusive os Estados Unidos. A meia-vida da lumefantrina, quando empregada em combinação, é de 3 a 4 dias. Os níveis do fármaco podem ser modificados por interações com outros fármacos, inclusive aqueles que afetam o metabolismo da CYP3A4. Da mesma forma que ocorre com a halofantrina, a absorção por via oral é muito variável e aumentada quando a substância é administrada com alimentos. Como a lumefantrina não apresenta a mesma toxicidade perigosa da halofantrina, sua associação com arteméter deve ser administrada com alimentos gordurosos para maximizar a eficácia antimalárica. A associação é altamente eficaz no tratamento da malária por *P. falciparum* quando administrada duas vezes ao dia durante três dias. Ela pode causar prolongamento menor do intervalo QT, mas isso parece ser clinicamente insignificante, e o fármaco não implica o risco de arritmias perigosas observado com a halofantrina e a quinidina. Na realidade, a associação é muito bem tolerada. Os eventos adversos mais relatados nos ensaios sobre o fármaco foram distúrbios gastrintestinais, cefaleia, tontura, exantema e prurido, sendo que, em muitos casos, essas toxicidades podem ter sido decorrentes da malária subjacente ou de fármacos concomitantes e não da associação.

AMEBÍASE

A amebíase é a infecção por *Entamoeba histolytica.* Esse organismo pode provocar infecção intestinal assintomática, colite leve a moderada, infecção intestinal grave (disenteria), ameboma, abscesso hepático e outras infecções extraintestinais. A escolha dos fármacos para tratamento da amebíase depende da apresentação clínica (Tabela 52-5).

Tratamento de formas específicas de amebíase

1. Infecção intestinal assintomática – Em geral, os portadores assintomáticos não são tratados nas regiões endêmicas, porém, em áreas não endêmicas, são tratados com um amebicida luminal. O uso de fármaco amebicida tecidual é desnecessário. Os amebicidas luminais preconizados são o furoato de diloxanida, o iodoquinol e a paromomicina. Cada fármaco erradica o estado de portador em cerca de 80 a 90% dos pacientes com uma única série de tratamento. A terapia com um amebicida luminal também é necessária no tratamento de todas as outras formas de amebíase.

2. Colite amebiana – O metronidazol mais a amebicida luminal é o tratamento preferencial para a colite e a disenteria amebianas. As tetraciclinas e a eritromicina são medicamentos alternativos para a colite moderada, mas não são eficazes contra a doença extraintestinal. A deidroemetina ou a emetina também podem ser empregadas, porém é melhor que sejam evitadas em razão da toxicidade.

3. Infecções extraintestinais – O tratamento preferencial para as infecções extraintestinais é metronidazol mais amebicida luminal. Uma série de dez dias de metronidazol cura mais de 95% dos abscessos hepáticos não complicados. Para os casos incomuns em que a terapia inicial com metronidazol tenha fracassado, a aspiração do abscesso e a adição de cloroquina a uma nova série de metronidazol devem ser consideradas. A deidroemetina e a emetina são fármacos alternativos tóxicos.

METRONIDAZOL E TINIDAZOL

O metronidazol, um nitroimidazol (Figura 52-3), é o medicamernto preferencial para o tratamento da amebíase extraintestinal. Ele mata os trofozoítos, mas não os cistos de *E. histolytica,* e erradica efetivamente as infecções teciduais intestinais e extraintestinais. O tinidazol, um nitroimidazol correlato, parece ter atividade similar e melhor perfil de toxicidade. Ele proporciona esquemas com administração mais simples e pode ser o substituto para as indicações listadas adiante.

Farmacocinética e mecanismo de ação

O metronidazol e o tinidazol oral são rapidamente absorvidos e permeiam todos os tecidos por difusão simples. As concentrações intracelulares se aproximam dos níveis extracelulares com rapidez. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 a 3 horas. A ligação proteica de ambos os fármacos é baixa (10 a 20%); a meia-vida do medicamento inalterado é de 7,5 horas para o metronidazol e de 12 a 24 horas para o tinidazol. O metronidazol e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. A depuração plasmática do metronidazol é reduzida nos pacientes com função hepática comprometida. O grupamento nitro do metronidazol é quimicamente reduzido nas bactérias anaeróbias e nos protozoários sensíveis. Os produtos de redução reativos parecem ser responsáveis pela atividade antimicrobiana. Supõe-se que o mecanismo do tinidazol seja idêntico.

Usos clínicos

1. Amebíase – O metronidazol ou o tinidazol são os medicamentos preferenciais para o tratamento de todas as infecções teciduais por *E. histolytica.* Nenhuma medicação é seguramente eficaz contra os parasitas luminais e, dessa maneira, os fármacos devem ser utilizados com um amebicida luminal para garantir a erradicação da infecção.

booksmedicos.org

TABELA 52-5 Tratamento da amebíase[1]

Quadro clínico	Fármacos preferenciais e posologia no adulto	Fármacos alternativos e posologia no adulto
Infecção intestinal assintomática	Agente luminal: furoato de diloxanida[2] 500 mg 3 ×/dia por 10 dias *ou* Iodoquinol, 650 mg 3 ×/dia por 21 dias *ou* Paromomicina, 10 mg/kg 3 ×/dia por 7 dias	
Infecção intestinal leve a moderada	Metronidazol, 750 mg 3 ×/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Agente luminal (ver acima) *e* Tetraciclina, 250 mg 3 ×/dia por 10 dias *ou* Eritromicina, 500 mg 4 ×/dia por 10 dias
Infecção intestinal grave	Metronidazol, 750 mg 3 ×/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 3 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Agente luminal (ver acima) *e/ou* Tetraciclina, 250 mg 3 ×/dia por 10 dias *ou* Deidroemetina[2] ou emetina[2] 1 mg/kg SC ou IM por 3-5 dias
Abscesso hepático, ameboma e outras doenças extraintestinais	Metronidazol, 750 mg 3 ×/dia (ou 500 mg IV a cada 6 h) por 10 dias *ou* Tinidazol, 2 g por dia por 5 dias *mais* Agente luminal (ver acima)	Deidroemetina[2] ou emetina,[2] 1 mg/kg SC ou IM por 8 a 10 dias, seguido por (apenas no abscesso hepático) cloroquina, 500 mg 2 ×/dia por 2 dias, depois 500 mg por dia durante 21 dias *mais* Agente luminal (ver acima)

[1]A via é oral, a menos que indicado de outra maneira. Ver texto para detalhes adicionais e precauções.

[2]Indisponível nos Estados Unidos.

2. Giardíase – O metronidazol é o medicamento preferencial para tratamento de giardíase A posologia para esse quadro é muito menor – e o fármaco é mais bem tolerado – que aquela para a amebíase. A eficácia depois de um único tratamento é de cerca de 90%. O tinidazol é, no mínimo, igualmente eficaz.

3. Tricomoníase – O metronidazol é o tratamento preferencial. Uma dose única de 2 g é eficaz. A resistência de microrganismos ao metronidazol podem levar a insucesso no tratamento. O tinidazol pode ser efetivo contra alguns desses organismos resistentes.

Efeitos colaterais e precauções

Náuseas, cefaleia, ressecamento da boca ou sabor metálico costumam ocorrer. Entre os efeitos colaterais pouco frequentes estão vômitos, diarreia, insônia, fraqueza, tontura, monilíase oral, exantema, disúria, urina escura, vertigem, parestesias e neutropenia. A administração do fármaco com as refeições diminui a irritação gastrintestinal. Pancreatite e toxicidade grave no sistema nervoso central (ataxia, encefalopatia, convulsões) são raras. O metronidazol tem efeito semelhante ao dissulfiram, de modo que é possível haver náuseas e vômitos se o paciente consome bebida alcoólica durante a terapia. O fármaco deve ser utilizado com cautela nos pacientes com doença do sistema nervoso central. Infusões intravenosas raramente causam convulsões ou neuropatia periférica. A posologia deve ser ajustada para os pacientes com doença hepática ou renal grave. O tinidazol possui perfil de efeitos colaterais similar, embora pareça ser mais bem tolerado que o metronidazol.

Relatou-se que o metronidazol potencializa o efeito de anticoagulantes do tipo cumarina. A fenitoína e o fenobarbital podem acelerar a eliminação do fármaco, ao passo que a cimetidina pode diminuir a depuração plasmática. É possível haver intoxicação por lítio quando o fármaco é usado com metronidazol. O metronidazol e seus metabólitos são mutagênicos em bactérias. A administração crônica de grandes doses é tumorigênica em camundongos. Os dados sobre teratogenicidade são inconsistentes. Assim, é melhor evitar o metronidazol em gestantes ou nutrizes, embora anormalidades congênitas não tenham sido claramente associadas ao uso em seres humanos.

IODOQUINOL

O iodoquinol (di-iodo-hidroxiquina) é uma hidroxiquinolina halogenada. Trata-se de um amebicida luminal eficaz. Os dados farmacocinéticos são incompletos, mas 90% do fármaco fica retido no intestino e é excretado nas fezes. O restante entra na circulação, com meia-vida de 11 a 14 horas e é excretado na urina como glicuronídeos. O mecanismo de ação do iodoquinol contra os trofozoítos é desconhecido. O medicamento é efetivo contra os organismos no lúmem intestinal, mas não contra trofozoítos na parede intestinal ou em tecidos extraintestinais.

Os efeitos colaterais raros incluem diarreia – que comumente cessa após alguns dias –, anorexia, náuseas, vômitos,

booksmedicos.org

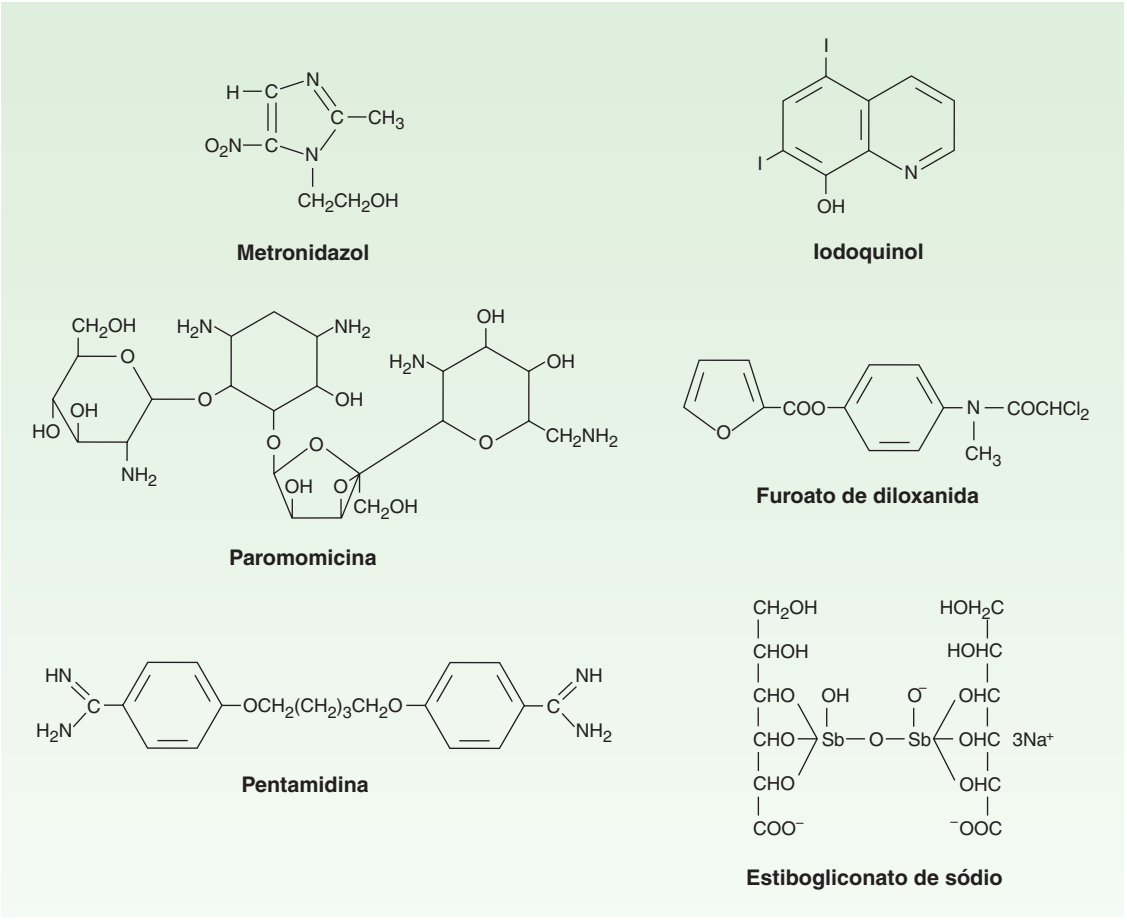


FIGURA 52-3 Fórmulas estruturais de outros fármacos antiprotozoários.

dor abdominal, cefaleia, exantema e prurido. O fármaco pode aumentar o iodo sérico ligado à proteína, causando redução na captação medida de ^{131}I, o que persiste por meses. Algumas hidroxiquinolinas halogenadas podem causar neurotoxicidade grave com o uso prolongado em doses maiores que as recomendadas. Não se sabe se o iodoquinol produz esses efeitos na posologia recomendada, que jamais deve ser excedida. O iodoquinol deve ser administrado com as refeições para limitar a toxicidade gastrintestinal. Deve ser usado com cautela nos pacientes com neuropatia óptica, doença renal ou tireoidiana, ou doença hepática não amebiana. O medicamento deve ser suspenso quando produzir diarreia persistente ou sinais de intoxicação por iodo (dermatite, urticária, prurido, febre). Ele está contraindicado nos pacientes com intolerância ao iodo.

FUROATO DE DILOXANIDA

O furoato de diloxanida é um derivado da dicloroacetamida. Trata-se de amebicida luminal eficaz, mas não ativo contra os trofozoítos teciduais. No intestino, o furoato de diloxanida é desdobrado em diloxanida e ácido furoico; cerca de 90% da diloxanida é rapidamente absorvida e, em seguida, conjugada para formar a glicuronida, que é prontamente excretada na urina. A diloxanida não absorvida é a substância antiamebiana ativa. O mecanismo de ação do furoato de diloxanida é desconhecido. Não está disponível comercialmente nos Estados Unidos, mas pode ser obtido em algumas farmácias de manipulação. O fármaco é utilizado com um amebicida tecidual, geralmente o metronidazol, para tratar infecções intestinais e extraintestinais graves. O furoato de diloxanida não produz efeitos colaterais graves. A flatulência é comum, mas náuseas e cólicas abdominais são pouco frequentes e os exantemas são raros. O fármaco não é recomendado na gravidez.

SULFATO DE PAROMOMICINA

O sulfato de paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo (ver também Capítulo 45) que não é absorvido de forma significativa no trato gastrintestinal. Ele é usado como amebicida luminal e não tem efeito contra as infecções amebianas extraintestinais. A pequena quantidade absorvida é lentamente excretada inalterada, principalmente por filtração glomerular. No entanto, o fármaco pode acumular-se nos pacientes com insuficiência renal e contribuir para a toxicidade renal. A paromomicina parece ter eficácia similar e menor toxicidade que outros agentes luminais; em um estudo recente, a paromomicina foi superior ao furoato de diloxanida na resolução das infecções assintomáticas. Como é facilmente disponível, a paromomicina pode ser considerada o agente amebicida luminal preferencial nos Estados Unidos. Os efeitos colaterais incluem desconforto

booksmedicos.org

abdominal ocasional e diarreia. A paromomicina parenteral é atualmente empregada para tratar leishmaniose visceral e será discutida em separado no texto a seguir.

EMETINA E DEIDROEMETINA

A emetina, um alcaloide derivado da ipeca, e a deidroemetina, um análogo sintético, são eficazes contra trofozoítos teciduais da *E. histolytica,* mas, em razão dos problemas com toxicidade, sua utilização é limitada às situações incomuns em que um paciente com amebíase grave requeira terapia eficaz e o metronidazol não possa ser empregado. Dá-se preferência à deidroemetina em virtude de seu perfil de toxicidade um pouco melhor. Os fármacos devem ser usados durante o período mínimo necessário para aliviar os sintomas graves (geralmente 3 a 5 dias) e devem ser administrados por via subcutânea (preferencial) ou intramuscular em ambiente supervisionado. Os efeitos colaterais, que costumam ser leves com o uso por 3 a 5 dias, aumentam com o passar do tempo e incluem dor, sensibilidade e abscessos estéreis no local da injeção; diarreia, náuseas e vômitos; fraqueza e desconforto musculares, e alterações eletrocardiográficas menores. As toxicidades graves incluem arritmias, insuficiência cardíaca e hipotensão.

OUTROS FÁRMACOS ANTIPROTOZOÁRIOS

Os principais fármacos usados para tratar a tripanossomíase africana estão listados na Tabela 52-6 e aqueles para infecções por outros protozoários na Tabela 52-7. Fármacos importantes que não são abordados em outro lugar neste ou em outros capítulos serão discutidos adiante.

PENTAMIDINA

A pentamidina tem atividade contra protozoários tripanossomatídeos e contra *P. jiroveci*, mas apresenta toxicidade significativa.

Química e farmacocinética

A pentamidina é uma diamidina aromática (Figura 52-3) formulada como um sal isetionato. O fármaco é administrado somente por via parenteral; ele deixa a circulação com rapidez, com meia-vida inicial de cerca de seis horas, mas se liga avidamente nos tecidos. Assim, a pentamidina se acumula e é eliminada de maneira muito lenta, com meia-vida de eliminação terminal de cerca de 12 dias. Quantidades apenas residuais da pentamidina aparecem no sistema nervoso central, de modo que ela não é eficaz contra a tripanossomíase africana no sistema nervoso central. O fármaco também pode ser inalado como um pó nebulizador para prevenção da pneumocistose. A absorção para a circulação sistêmica após a inalação parece ser mínima. O mecanismo de ação da pentamidina é desconhecido.

Usos clínicos

1. Pneumocistose – A pentamidina é uma terapia alternativa bem estabelecida para a doença pulmonar e extrapulmonar causada por *P. jiroveci.* O fármaco apresenta eficácia um pouco menor e toxicidade maior que a observada para sulfametoxazol-trimetoprima. A posologia-padrão é 3 mg/kg/dia por via intravenosa durante 21 dias. Reações adversas significativas são comuns e, como existem múltiplos esquemas atualmente disponíveis para tratar a infecção por *P. jiroveci*, é melhor reservar a pentamidina para os pacientes com doença grave que não tolerem outros medicamentos ou que não tenham tido sucesso com outros fármacos.

A pentamidina também é um agente alternativo para profilaxia primária ou secundária contra pneumocistose em indivíduos imunocomprometidos, inclusive pacientes com Aids avançada. Para essa indicação, a pentamidina é administrada como aerossol inalado (300 mg inalados por mês). O fármaco é bem tolerado nessa forma. Sua eficácia é boa, mas claramente menor que aquela do sulfametoxazol-trimetoprima diário. Considerando o custo e a ineficácia contra a doença não pulmonar, é melhor reservar a pentamidina para os pacientes que não tolerem a quimioprofilaxia oral com outros fármacos.

2. Tripanossomíase africana (doença do sono) – A pentamidina é utilizada desde 1940 e é o medicamento preferencial para tratar o estágio hemolinfático inicial da doença provocada pelo *Trypanosoma brucei gambiense* (doença do sono da África Ocidental). O fármaco é inferior à suramina para o tratamento da fase inicial da doença do sono da África Oriental. A pentamidina não deve ser usada para tratar a tripanossomíase tardia com envolvimento do sistema nervoso central. Foram descritos inúmeros esquemas posológicos, geralmente administrando 1 a 4 mg/kg por dia ou em dias alternados até o total de 10 a 15 doses. A pentamidina também tem sido utilizada para quimioprofilaxia contra a tripanossomíase africana, com dose de 4 mg/kg a cada 3 a 6 meses.

3. Leishmaniose – A pentamidina é uma alternativa ao estibogliconato de sódio e agentes mais recentes para o tratamento da leishmaniose visceral. O fármaco foi bem-sucedido em alguns casos que não haviam tido sucesso com a terapia com antimoniais. A posologia é 2 a 4 mg/kg por via intramuscular por dia ou em dias alternados por até 15 doses, podendo haver necessidade de uma segunda série. A pentamidina também teve sucesso contra a leishmaniose cutânea, mas não é rotineiramente empregada para essa finalidade.

TABELA 52-6 Tratamento da tripanossomíase africana

Doença	Estágio	Fármacos de primeira linha	Fármacos alternativos
África Ocidental	Inicial	Pentamidina	Suramina, eflornitina
	Envolvimento do SNC	Eflornitina	Melarsoprol,[1] eflornitina-nifurtimox[1]
África Oriental	Inicial	Suramina[1]	Pentamidina
	Envolvimento do SNC	Melarsoprol[1]	

[1]Disponível nos Estados Unidos no Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

booksmedicos.org

TABELA 52-7 Tratamento de outras infecções por protozoários[1]

Organismo ou quadro clínico	Fármacos de escolha[2]	Fármacos alternativos
Espécies de *Babesia*	Clindamicina, 600 mg 3 ×/dia por 7 dias *mais* Quinina, 650 mg por 7 dias	Atovaquona ou azitromicina
Balantidium coli	Tetraciclina, 500 mg 4 ×/dia por 10 dias	Metronidazol, 750 mg 3 ×/dia por 5 dias
Espécies de *Cryptosporidium*	Paromomicina, 500-750 mg 3 ou 4 ×/dia por 10 dias	Azitromicina, 500 mg por dia por 21 dias
Cyclospora cayetanensis	Sulfametoxazol-trimetoprima, um comprimido de força dupla 4 ×/dia por 7-14 dias	
Dientamoeba fragilis	Iodoquinol, 650 mg 3 ×/dia por 20 dias	Tetraciclina, 500 mg 4 ×/dia por 10 dias *ou* Paromomicina, 500 mg 3 ×/dia por 7 dias
Giardia lamblia	Metronidazol, 250 mg 3 ×/dia por 5 dias *ou* Tinidazol, 2 g em dose única	Furazolidona, 100 mg 4 ×/dia por 7 dias *ou* Albendazol, 400 mg/dia por 5 dias
Isospora belli	Sulfametoxazol-trimetoprima, um comprimido de força dupla 4 ×/dia por 10 dias, depois 2 ×/dia por 21 dias	Pirimetamina, 75 mg/dia por 14 dias *mais* Ácido folínico, 10 mg/dia por 14 dias
Microsporidia	Albendazol, 400 mg 2 ×/dia por 20-30 dias	
Leishmaniose		
Visceral (*L. donovani, L. chagasi, L. infantum)* ou da mucosa *(L. braziliensis)*	Estibogliconato de sódio, 20 mg/kg/dia IV ou IM por 28 dias	Antimoniato de meglumina *ou* Pentamidina *ou* Anfotericina *ou* Miltefosina *ou* Paromomicina
Cutânea (*L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis*)	Estibogliconato de sódio, 20 mg/kg/dia IV ou IM por 20 dias	Antimoniato de meglumina *ou* Anfotericina *ou* Pentamidina *ou* Terapias tópicas ou intralesionais
Pneumocystis jiroveci, P. carinii[3]	Sulfametoxazol-trimetoprima, 15 a 20 mg do componente trimetoprima/kg/dia IV ou 2 comprimidos de força dupla a cada 8 h por 21 dias	Pentamidina *ou* Trimetoprima-dapsona *ou* Clindamicina *mais* primaquina *ou* Atovaquona
Toxoplasma gondii		
Doença aguda, congênita, em imunocomprometidos	Pirimetamina *mais* clindamicina *mais* ácido folínico	Pirimetamina *mais* sulfadiazina *mais* ácido folínico
Na gravidez	Espiramicina, 3 g por dia até o parto	

(*Continua*)

booksmedicos.org

TABELA 52-7 Tratamento de outras infecções por protozoários[1] (*Continuação*)

Organismo ou quadro clínico	Fármacos de escolha[2]	Fármacos alternativos
Trichomonas vaginalis	Metronidazol, 2 g em dose única ou 250 mg 3 ×/dia por 7 dias *ou* Tinidazol, 2 g em dose única	
Trypanosoma cruzi	Nifurtimox *ou* Benznidazol	

[1]Algumas preparações não estão disponíveis nos Estados Unidos. Informações adicionais podem ser obtidas a partir do Parasite Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

[2]Administram-se esquemas de doses estabelecidos relativamente simples. A via é oral, a menos que indicado de outra forma. Ver texto para informações adicionais, toxicidades, precauções e discussões da posologia para os medicamentos utilizados com menor frequência, muitos dos quais são altamente tóxicos.

[3]*P. jiroveci* (*carinii* em animais) tradicionalmente era considerado um protozoário em razão de sua morfologia e sensibilidade a fármacos, porém análises moleculares recentes mostraram que está mais intimamente relacionado com os fungos.

Efeitos colaterais e precauções

A pentamidina é uma substância altamente tóxica, com efeitos colaterais observados em cerca de 50% dos pacientes recebendo 4 mg/kg/dia. A administração intravenosa rápida pode levar a hipotensão grave, taquicardia, tontura e dispneia, de modo que o fármaco deve ser administrado lentamente (durante duas horas) e os pacientes devem ficar em decúbito dorsal e ser monitorados rigorosamente durante o tratamento. Com a administração intramuscular, a dor no local da injeção é comum, podendo haver o desenvolvimento de abscesso estéril.

A toxicidade pancreática é comum. A hipoglicemia decorrente da liberação inadequada de insulina com frequência surge 5 a 7 dias após o início do tratamento, podendo persistir durante dias a várias semanas e ser seguida por hiperglicemia. Insuficiência renal reversível também é comum. Os outros efeitos adversos incluem exantema, paladar metálico, febre, sintomas gastrintestinais, provas de função hepática anormais, pancreatite aguda, hipocalcemia, trombocitopenia, alucinações e arritmias cardíacas. A pentamidina inalada costuma ser bem tolerada, porém pode provocar tosse, dispneia e broncospasmo.

ESTIBOGLICONATO DE SÓDIO

Os antimoniais pentavalentes, inclusive o estibogliconato de sódio (Figura 52-3) e o antimoniato de meglumina, são os agentes de primeira linha para tratamento de leishmaniose cutânea e visceral, exceto em regiões da Índia, onde a eficácia desses fármacos diminuiu muito. Os agentes são rapidamente absorvidos e distribuídos após administração intravenosa (preferencial) ou intramuscular e eliminados em duas fases, com meia-vida inicial curta (cerca de duas horas) e meia-vida terminal muito mais longa (> 24 horas). O tratamento é administrado na dose de 20 mg/kg/dia por via intravenosa ou intramuscular durante 20 dias na leishmaniose cutânea e 28 dias na doença visceral e mucocutânea.

O mecanismo de ação dos antimoniais é desconhecido. Sua eficácia contra diferentes espécies pode variar, possivelmente com base nos padrões de resistência medicamentosa local. As taxas de cura costumam ser boas, porém a resistência ao estibogliconato de sódio está aumentando em algumas regiões endêmicas, notadamente na Índia, onde, em geral, se recomendam outros agentes (p. ex., anfotericina ou miltefosina).

Inicialmente, ocorrem poucos efeitos colaterais, mas a toxicidade do estibogliconato aumenta no decorrer da terapia. Os mais comuns são sintomas gastrintestinais, febre, cefaleia, mialgias, artralgias e exantemas. As injeções intramusculares podem ser muito dolorosas e levar a abscessos estéreis. Podem ocorrer alterações eletrocardiográficas, mais comumente alterações da onda T e prolongamento do intervalo QT. Essas alterações costumam ser reversíveis, mas a terapia continuada pode causar arritmias perigosas. Dessa maneira, o eletrocardiograma deve ser monitorado durante a terapia. A anemia hemolítica e os efeitos hepáticos, renais e cardíacos graves são raros.

NITAZOXANIDA

A nitazoxanida é um profármaco nitrotiazolil-salicilamida. A nitazoxanida foi aprovada recentemente nos Estados Unidos para uso contra *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum.* Ela é rapidamente absorvida e convertida em tizoxanida e conjugados da tizoxanida, que são subsequentemente excretados na urina e nas fezes. O metabólito ativo, a tizoxanida, inibe a via da piruvato-ferredoxina-oxidorredutase. A nitazoxanida parece ter atividade contra as cepas de protozoários resistentes ao metronidazol e é bem tolerada. Diferente do metronidazol, a nitazoxanida e seus metabólitos parecem livres de efeitos mutagênicos. Os outros organismos que podem ser suscetíveis à nitazoxanida são *E. histolytica, Helicobacter pylori, Ascaris lumbricoides*, diversas tênias e *Fasciola hepatica.* A posologia recomendada para adultos é 500 mg duas vezes ao dia durante três dias.

OUTROS FÁRMACOS PARA TRIPANOSSOMÍASE E LEISHMANIOSE

As terapias disponíveis para todas as formas de tripanossomíase são muito deficientes em eficácia, segurança ou ambas. A disponibilidade dessas terapias também é uma preocupação, já que são supridas principalmente por doação ou produção sem fins lucrativos pelas companhias farmacêuticas. Para a

booksmedicos.org

leishmaniose visceral, há três novos tratamentos promissores. São eles anfotericina lipossomal, miltefosina, e paromomicina; combinações desses agentes também se mostraram particularmente promissoras.

A. Suramina

A suramina é uma naftilamina sulfatada introduzida nos anos 1920. É a terapia de primeira linha para a fase inicial da tripanossomíase hemolinfática da África Oriental (infecção por *T. brucei rhodesiense*), mas como não penetra no sistema nervoso central, o fármaco não é efetivo contra a doença avançada. A suramina é menos eficaz que a pentamidina para a fase inicial da tripanossomíase da África Ocidental. O mecanismo de ação é desconhecido. O fármaco é administrado por via intravenosa e tem farmacocinética complexa com ligação proteica muito intensa. A suramina tem meia-vida inicial curta, porém sua meia-vida terminal é de cerca de 50 dias. O fármaco é lentamente depurado por excreção renal.

A suramina deve ser administrada após uma dose de teste intravenosa de 200 mg. Os esquemas que têm sido utilizados incluem 1 g nos dias 1, 3, 7, 14 e 21 ou 1 g a cada semana durante cinco semanas. A terapia combinada com pentamidina pode aumentar a eficácia. A suramina também pode ser utilizada para quimioprofilaxia contra a tripanossomíase africana. Os efeitos colaterais são comuns. As reações imediatas podem incluir fadiga, náuseas, vômitos e, mais raramente, convulsões, choque e morte. As reações tardias incluem febre, exantema, cefaleia, parestesias, neuropatias, anormalidades renais incluindo proteinúria, diarreia crônica, anemia hemolítica e agranulocitose.

B. Melarsoprol

O melarsoprol é um arsênico trivalente disponível desde 1949, usado na terapia de primeira linha para o estágio avançado da tripanossomíase da África Oriental no sistema nervoso central, sendo também a terapia de segunda linha (depois da eflornitina) para a tripanossomíase avançada da África Ocidental. Após administração intravenosa, o fármaco é excretado com rapidez, mas concentrações clinicamente relevantes se acumulam no sistema nervoso central em quatro dias. O melarsoprol é administrado em propilenoglicol por infusão intravenosa lenta na posologia de 3,6 mg/kg/dia durante 3 a 4 dias, com séries repetidas em intervalos semanais, quando necessário. Um novo esquema de 2,2 mg/kg por dia durante 10 dias teve eficácia e toxicidade similares às observadas com três séries durante 26 dias. O melarsoprol é extremamente tóxico. O emprego desse fármaco tóxico é justificado apenas pela gravidade da tripanossomíase avançada e pela falta de alternativas disponíveis. Os efeitos colaterais imediatos incluem febre, vômitos, dor abdominal e artralgias. A toxicidade mais importante é uma encefalopatia reativa que costuma aparecer na primeira semana de tratamento (em 5 a 10% dos pacientes) e, provavelmente, se deve à ruptura dos tripanossomos no sistema nervoso central. As consequências comuns da encefalopatia incluem edema cerebral, convulsões, coma e morte. Outras toxicidades graves são doença renal e cardíaca e reações de hipersensibilidade. As taxas de insucesso com o melarsoprol parecem ter aumentado recentemente em regiões da África, sugerindo a possibilidade de resistência medicamentosa.

C. Eflornitina

A eflornitina (difluorometilornitina), um inibidor da ornitina-descarboxilase, é o único fármaco novo registrado para tratar a tripanossomíase africana nos últimos 50 anos. Atualmente, é o fármaco de primeira linha para a tripanossomíase avançada da África Ocidental, mas não é eficaz para a doença da África Oriental. A eflornitina é menos tóxica que o melarsoprol, mas não está amplamente disponível. O fármaco teve disponibilidade muito limitada até recentemente, quando foi desenvolvido para uso como creme depilador tópico, levando à sua doação para tratamento da tripanossomíase. A eflornitina é administrada por via intravenosa, alcançando níveis adequados do medicamento no sistema nervoso central. A meia-vida de eliminação é de cerca de três horas. O esquema costuma ser de 100 mg/kg por via intravenosa a cada seis horas durante 7 a 14 dias (14 dias teve melhor resultado para uma infecção recentemente diagnosticada). A eflornitina parece ser tão eficaz quanto o melarsoprol contra a infecção avançada por *T. brucei gambiense*, porém sua eficácia contra o *T. brucei rhodesiense* é limitada pela resistência medicamentosa. A combinação de eflornitina com uma sequência de 10 dias de nifurtimox mostrou eficácia contra a tripanossomíase da África Ocidental similar ao esquema de 14 dias apenas com a eflornitina, com um tratamento mais simples e mais curto (injeções a cada 12 horas durante 7 dias). A toxicidade decorrente da eflornitina é significativa, mas é consideravelmente menor que aquela do melarsoprol. Os efeitos adversos incluem diarreia, vômitos, anemia, trombocitopenia, leucopenia e convulsões. Esses efeitos geralmente são reversíveis. O acúmulo de experiência com a eflornitina e a maior disponibilidade do composto nas regiões endêmicas podem levar à substituição de suramina, pentamidina e melarsoprol no tratamento da infecção por *T. brucei gambiense*.

D. Benznidazol

O benznidazol é um nitroimidazol administrado por via oral para tratamento da tripanossomíase americana (doença de Chagas) que provavelmente tem maiores eficácia e segurança em comparação com o nifurtimox. A capacidade de ambos os medicamentos de eliminar os parasitas e prevenir a evolução para as síndromes graves associadas à doença de Chagas crônica, ou para tratá-las, não é ideal. A disponibilidade do medicamento era um grande problema até recentemente. A posologia padrão é 5 mg/kg/dia fracionados em duas ou três doses administradas com as refeições, durante 60 dias. Os efeitos tóxicos mais importantes, geralmente reversíveis, são exantema (20 a 30% dos tratados), neuropatia periférica, sintomas gastrintestinais e mielossupressão.

E. Nifurtimox

O nifurtimox, um nitrofurano, é o medicamento padrão para doença de Chagas. Também está sendo estudado para tratamento da tripanossomíase africana, principalmente em combinação com a eflornitina. O nifurtimox é bem absorvido após administração oral e eliminado com meia-vida plasmática de cerca de três horas. O fármaco é administrado com posologia de 8 a 10 mg/kg/dia fracionados em três doses administradas com as refeições durante 60 a 90 dias. A toxicidade relacionada com o fármaco é comum. Dentre os efeitos adversos estão náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, exantemas, inquietação, insônia, neuropatias e convulsões. Esses efeitos geralmente são reversíveis, mas costumam levar à suspensão da terapia antes do término da série padronizada.

F. Anfotericina

Esse importante fármaco antifúngico (ver Capítulo 48) é um agente alternativo para tratamento da leishmaniose visceral,

booksmedicos.org

em especial nas regiões da Índia com alto nível de resistência ao estibogliconato de sódio. A anfotericina lipossomal mostrou excelente eficácia na dose de 3 mg/kg/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5, 14 e 21. A anfotericina não lipossomal (1 mg/kg por via intravenosa em dias alternados durante 30 dias) tem custo muito menor, também é eficaz e amplamente utilizada na Índia. Contudo, em um ensaio indiano, uma única infusão de anfotericina lipossomal teve eficácia equivalente e custo inferior em comparação com o curso padrão de anfotericina por 30 dias. A anfotericina também é empregada contra a leishmaniose cutânea em algumas regiões. O uso da anfotericina e, principalmente, das preparações lipossomais, é limitado nos países em desenvolvimento em razão de dificuldade de administração, custo e toxicidade.

G. Miltefosina

A miltefosina é um análogo alquilfosfocolina, o primeiro fármaco oral eficaz contra a leishmaniose visceral. Recentemente, demonstrou-se excelente eficácia no tratamento da leishmaniose visceral na Índia, onde é administrada por via oral (2,5 mg/kg/dia com esquemas de administração variados) durante 28 dias. Também demonstrou-se que é efetiva nos esquemas que incluem uma dose única de anfotericina lipossomal seguida por 7 a 14 dias de miltefosina. Uma série de 28 dias de miltefosina (2,5 mg/kg/dia) também foi eficaz para o tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo. Vômitos e diarreia são comuns, mas as reações tóxicas costumam ser de curta duração. Também foram observadas elevações transitórias nas enzimas hepáticas e nefrotoxicidade. O fármaco deve ser evitado na gravidez (ou em mulheres que possam engravidar nos dois meses seguintes ao tratamento) em razão de seus efeitos teratogênicos. A miltefosina está registrada para tratamento da leishmaniose visceral na Índia e em alguns outros países, e – considerando as graves limitações de outros fármacos, inclusive administração parenteral, toxicidade e resistência – há chance que se torne o tratamento preferencial para essa doença. A resistência à miltefosina desenvolve-se prontamente *in vitro*.

H. Paromomicina

O sulfato de paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo que, até pouco tempo, era utilizado em parasitologia apenas para tratamento oral de infecções parasitárias intestinais (ver texto anterior). Recentemente, ele foi desenvolvido para tratamento da leishmaniose visceral. Seu custo é menor do que o da anfotericina ou da miltefosina. Em um ensaio na Índia demonstrou-se excelente eficácia para essa doença com a administração intramuscular diária de 11 mg/kg durante 21 dias, proporcionando taxa de cura de 95% e igualdade na comparação com a anfotericina. O fármaco foi registrado para tratamento da leishmaniose visceral na Índia em 2006. Contudo, em um ensaio recente, a eficácia foi inferior na África, com taxa de cura para a paromomicina muito abaixo daquela observada com o estibogliconato de sódio. Nos estudos iniciais, a paromomicina foi bem tolerada, com dor leve comum no sítio da injeção, ototoxicidade incomum, elevações reversíveis das enzimas hepáticas e ausência de nefrotoxicidade. A paromomicina também demonstrou boa eficácia quando aplicada topicamente, isoladamente ou com gentamicina, para tratamento da leishmaniose cutânea.

I. Combinações de fármacos usadas no tratamento da leishmaniose visceral

O uso de combinações de fármacos para aumentar a eficácia, reduzir o tempo de tratamento e a seleção de parasitas resistentes é uma área ativa de pesquisa. Em um ensaio recente na Índia, na comparação com o tratamento padrão de 30 dias (em dias alternados) com anfotericina, observaram-se eficácia semelhante e menos eventos adversos com uma dose única de anfotericina lipossomal mais curso de 7 dias de miltefosina, com dose única de anfotericina lipossomal mais curso de 10 dias de paromomicina, ou com curso de 10 dias de miltefosina mais paromomicina. Em um ensaio na África Oriental, na comparação com o curso padrão de 30 dias com estibogliconato de sódio, observou-se eficácia semelhante com um curso de 17 dias de estibogliconato de sódio mais paromomicina.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO	NOME GENÉRICO
Albendazol	Mefloquina
Arteméter/lumefantrina	Melarsoprol*
Artesunato*	Metronidazol
Atovaquona	Nifurtimox*
Atovaquona-proguanil	Nitazoxanida
Benznidazol*	Paromomicina
Clindamicina	Pentamidina
Cloroquina	Pirimetamina
Doxiciclina	Primaquina
Eflornitina	Quinina
Estibogliconato de sódio*	Sulfadoxina-pirimetamina
Gliconato de quinidina	Suramina*
Iodoquinol	Tinidazol

*Disponível nos Estados Unidos apenas no Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/index.html).

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Gerais

Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2013;Supplement. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG: Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561.

Malária

Baird JK: Effectiveness of antimalarial drugs. N Engl J Med 2005;352:1565.
Baird KJ, Maguire JD, Price RN: Diagnosis and treatment of Plasmodium vivax malaria. Adv Parasitol 2012;80:203.
Boggild AK et al: Atovaquone-proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). Am J Trop Med Hyg 2007;76:208.
Dondorp AM et al: Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med 2009;361:455.
Dondorp AM et al: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. Lancet 2010;376:1647.
Dorsey G et al: Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: A randomized trial. JAMA 2007;297:2210.
Efferth T, Kaina B: Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. Crit Rev Toxicol 2010;40:405.
Freedman DO: Malaria prevention in short-term travelers. N Engl J Med 2008;359:603.
German PI, Aweeka FT: Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. Clin Pharmacokinet 2008;47:91.
Hill DR et al: Primaquine: Report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg 2006;75:402.
John GK et al: Primaquine radical cure of Plasmodium vivax: A critical review of the literature. Malar J 2012;11:280.
McGready R et al: Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. Lancet Infect Dis 2012;12:388.
Morris CA et al: Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration. Malar J 2011;10:263.
Nadjm B, Behrens RH: Malaria: An update for physicians. Infect Dis Clin North Am 2012;26:243.
Nosten F, White NJ: Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg 2007;77(Suppl 6):181.
Nosten F et al: Antimalarial drugs in pregnancy: A review. Curr Drug Saf 2006;1:1. Phyo AP et al: Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: A longitudinal study. Lancet 2012;379 (9830):1960.
Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829.
Rosenthal PJ: The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. Mol Microbiol 2013;89:1025.
Stepniewska K, White NJ: Pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1589.
Taylor WR, White NJ: Antimalarial drug toxicity: A review. Drug Saf 2004;27:25.
White NJ: Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis 2007;7:549.
White NJ et al: Malaria. Lancet 2014;383:723.
Whitty CJ, Chiodini PL, Lalloo DG: Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. BMJ 2013;346:f2900.
World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. Geneva. 2010. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html.

Infecções Intestinais por protozoários

Fox LM, Saravolatz LD: Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. Clin Infect Dis 2005;40:1173.
Granados CE et al: Drugs for treating giardiasis. Cochrane Database Syst Rev 2012;(12):CD007787.
Marcos LA, Gotuzzo E: Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis 2013;26:295.
Pierce KK et al: Update on human infections caused by intestinal protozoa. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:12.
Pritt BS, Clark DG: Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008;83:1154.
Ross AG et al: Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med 2013;368:1817.
Rossignol JF: *Cryptosporidium* and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs. Exp Parasitol 2010;124:45.
Wright SG: Protozoan infections of the gastrointestinal tract. Infect Dis Clin North Am 2012;26:323.

Tripanossomíase e leishmaniose

Aronson NE et al: A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous Leishmania major infection. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e628.
Ben Salah A et al: Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med 2013;368:524.
Bhattacharya SK et al: Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. J Infect Dis 2007;196:591.
Bisser S et al: Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. J Infect Dis 2007;195:322.
Brun R, Blum J: Human African trypanosomiasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:261.
Brun R et al: Human African trypanosomiasis. Lancet 2010;375:148. Goto H, Lauletta Lindoso JA: Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:293.
Hailu A et al: Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: A multicentre, open-label, randomized trial. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e709.
Jackson Y et al: Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clin Infect Dis 2010;51:e69.
Kennedy PG: Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). Lancet Neurol 2013;12:186.
Lescure FX et al: Chagas disease: Changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis 2010;10:556.
Lutje V, Seixas J, Kennedy A: Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD006201.
Murray HW: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. Am J Trop Med Hyg 2012;86:434.
Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. Lancet 2005;366:1561.
Musa A et al: Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: A randomised controlled trial. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1674.
Priotto G et al: Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis*: A multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. Lancet 2009;374:56.
Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J: American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am 2012;26:275.
Rassi A et al: Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388.
Reithinger R et al: Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2007;7:581.
Rubiano LC et al: Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. J Infect Dis 2012;205:684.
Sosa N et al: Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. Am J Trop Med Hyg 2013;89:557.
Sundar S et al: Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:477.
Sundar S et al: Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. Clin Infect Dis 2012;55:543.
Sundar S et al: Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2010;362:504. van Griensven J, Diro E: Visceral leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:309.
van Griensven J et al: Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010;10:184.
Vélez I et al: Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010;83:351.
Wortmann G et al: Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010;83:1028.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esta criança apresenta malária aguda por *P. falciparum*, sendo que sua letargia e seus exames laboratoriais anormais são compatíveis com a evolução para doença grave. Ela deve ser hospitalizada e tratada em caráter de urgência com artesunato intravenoso ou, quando este não estiver disponível, quinina ou quinidina intravenosa. A menina deve ser acompanhada com rigor quanto à evolução para malária grave, em particular para suas complicações neurológicas, renais ou pulmonares, e, quando tratada com quinina ou quinidina, deve ser mantida com monitoração cardíaca devido a toxicidades potenciais.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

53 Fármacos anti-helmínticos

Philip J. Rosenthal, MD

ESTUDO DE CASO

Um homem peruano de 29 anos se apresenta com o achado incidental de cisto hepático com 10 por 8 por 8 cm em imagem de tomografia computadorizada (TC) abdominal. O paciente teve dois dias de dor abdominal e febre, sendo que sua avaliação clínica e TC eram compatíveis com apendicite. Seus achados clínicos foram resolvidos com apendicectomia laparoscópica. Há dez anos, o paciente emigrou para os Estados Unidos vindo de uma zona rural do Peru, onde sua família comercializa peles de carneiro. Seu pai e sua irmã sofreram ressecções de massas abdominais, mas os detalhes de seus diagnósticos não estão disponíveis. Qual é o diagnóstico diferencial desse paciente? Quais seriam seus planos diagnósticos e terapêuticos?

■ QUIMIOTERAPIA DAS INFECÇÕES HELMÍNTICAS

Os helmintos ("vermes") são organismos multicelulares que infectam um número elevado de seres humanos e provocam diversas doenças. Mais de 1 bilhão de pessoas estão infectadas por nematódeos intestinais, sendo que muitos milhões estão infectados por filárias, trematódeos e tênias. Esses organismos também são um grande problema em animais domésticos. Muitos fármacos direcionados contra inúmeros alvos distintos estão disponíveis para tratar as infecções helmínticas. Em vários casos, principalmente em países em desenvolvimento, a meta consiste em controlar a infestação, com eliminação da maioria dos parasitas para controle dos sintomas da doença e redução da transmissão. Em outros casos, a eliminação total dos parasitas é a meta da terapia, embora esse objetivo possa ser difícil com determinadas infecções helmínticas, em razão da limitada eficácia dos fármacos e da frequente reinfestação após o tratamento em regiões endêmicas.

A Tabela 53-1 lista as principais infestações por helmintos e fornece uma diretriz para o fármaco de escolha e os fármacos alternativos para cada uma. Em geral, os parasitas devem ser identificados antes que se inicie o tratamento.

ALBENDAZOL

O albendazol, um anti-helmíntico oral de amplo espectro, é o fármaco de escolha e está aprovado nos Estados Unidos para tratamento da hidatidose e da cisticercose. Também é empregado no tratamento da oxiuríase e de infecções por ancilóstomos, ascaridíase, tricuríase e estrongiloidíase.

Farmacologia básica

O albendazol é um benzimidazol carbamato. Após administração oral, ele é absorvido de forma errática (maior absorção com refeição rica em gordura) para, em seguida, sofrer rápido metabolismo de primeira passagem no fígado, gerando o metabólito ativo sulfóxido de albendazol. Ele alcança concentrações plasmáticas máximas variáveis cerca de três horas após dose oral de 400 mg e tem meia-vida plasmática de 8 a 12 horas. O sulfóxido, em sua maioria, circula ligado à proteína, distribui-se bem pelos tecidos e penetra na bile, no líquido cerebrospinal e nos cistos hidáticos. Os metabólitos do albendazol são excretados na urina.

Acredita-se que os benzimidazois atuem contra os nematódeos inibindo a síntese de microtúbulos. O albendazol também apresenta ação larvicidas na hidatidose, na cisticercose, na ascaridíase, nas infecções por ancilóstomos e ação ovicida em ascaridíase, ancilostomíase e tricuríase.

Usos clínicos

O albendazol deve ser administrado em jejum quando empregado contra parasitas intraluminais, mas com uma refeição gordurosa quando usado contra parasitas teciduais.

1. Ascaridíase, tricuríase e infestações por ancilóstomos e oxiúros – Para adultos e crianças com mais de dois anos com ascaridíase e infecções por oxiúros, o tratamento consiste

booksmedicos.org

TABELA 53-1 Fármacos para o tratamento de infestações por helmintos[1]

Organismo	Fármaco de escolha	Fármacos alternativos
Nematódeos		
Ascaris lumbricoides (lombriga)	Albendazol ou pamoato de pirantel ou mebendazol	Ivermectina, piperazina
Trichuris trichiura	Mebendazol ou albendazol	Ivermectina
Necator americanus; *Ancylostoma duodenale* (ancilóstomos)	Albendazol ou mebendazol ou pamoato de pirantel	
Strongyloides stercoralis	Ivermectina	Albendazol ou tiabendazol
Enterobius vermicularis (oxiúros)	Mebendazol ou pamoato de pirantel	Albendazol
Trichinella spiralis (triquinose)	Mebendazol ou albendazol; acrescentar corticosteroides para a infecção grave	
Espécies de *Trichostrongylus*	Pamoato de pirantel ou mebendazol	Albendazol
Larva *migrans* cutânea (erupção serpiginosa)	Albendazol ou ivermectina	Tiabendazol (tópico)
Larva *migrans* visceral	Albendazol	Mebendazol
Angiostrongylus cantonensis	Albendazol ou mebendazol	
Wuchereria bancrofti (filariose); *Brugia malayi* (filariose); eosinofilia tropical; *Loa loa* (loíase)	Dietilcarbamazina	Ivermectina
Onchocerca volvulus (oncocercose)	Ivermectina	
Dracunculus medinensis (verme da guiné)	Metronidazol	Tiabendazol ou mebendazol
Capillaria philippinensis (capilaríase intestinal)	Albendazol	Mebendazol
Trematódeos		
Schistosoma haematobium (bilharzíase)	Praziquantel	Metrifonato
Schistosoma mansoni	Praziquantel	Oxamniquina
Schistosoma japonicum	Praziquantel	
Clonorchis sinensis (fascíola hepática); espécies de *Opisthorchis*	Praziquantel	Albendazol
Paragonimus westermani (fascíola pulmonar)	Praziquantel	Bitionol
Fasciola hepatica (fascíola hepática de caprinos)	Bitionol ou triclabendazol	
Fasciolopsis buski (fascíola do intestino grosso)	Praziquantel ou niclosamida	
Heterophyes heterophyes; Metagonimus yokogawai (fascíola do intestino delgado)	Praziquantel ou niclosamida	
Cestódeos		
Taenia saginata (tênia do boi)	Praziquantel ou niclosamida	Mebendazol
Diphyllobothrium latum (tênia do peixe)	Praziquantel ou niclosamida	
Taenia solium (tênia do porco)	Praziquantel ou niclosamida	
Cisticercose (estágio larvar da tênia do porco)	Albendazol	Praziquantel
Hymenolepis nana (tênia anã)	Praziquantel	Niclosamida, nitazoxanida
Echinococcus granulosus (hidatidose); *Echinococcus multilocularis*	Albendazol	

[1]Informações adicionais podem ser obtidas no Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (www.cdc.gov). Alguns dos fármacos listados geralmente não estão disponíveis nos Estados Unidos.

em uma dose única de 400 mg por via oral (repetida por 2 a 3 dias para infecções intensas por áscaris e em duas semanas para infecções por oxiúros). Em geral, esses tratamentos alcançam boas taxas de cura e acentuada redução nas contagens de ovos naqueles não curados. Para infestações por ancilóstomos e tricuríase, atualmente recomenda-se 400 mg por via oral de albendazol uma vez ao dia durante três dias, sendo que se demonstrou maior eficácia do albendazol em comparação com o mebendazol. Ademais, a combinação de mebendazol ou de albendazol com ivermectina para tratamento de tricuríase melhorou muito os resultados terapêuticos.

2. Hidatidose – O albendazol é o medicamento preferencial para tratamento clínico e um auxiliar útil para a remoção cirúrgica ou aspiração de cistos. Ele é mais ativo contra o *Echinococcus granulosus* do que contra o *Echinococcus multilocularis*.

booksmedicos.org

A posologia é 400 mg, duas vezes ao dia, junto com as refeições, durante um mês ou mais. A terapia diária por até seis meses foi bem tolerada. Uma estratégia terapêutica publicada consiste em tratar com albendazol e praziquantel, avaliar a resposta após um mês ou mais e, dependendo da resposta, tratar o paciente com quimioterapia continuada ou com uma combinação de terapia cirúrgica e medicamentosa.

3. Neurocisticercose – As indicações para tratamento clínico da neurocisticercose são controversas, uma vez que a terapia anti-helmíntica não se mostrou claramente superior à terapia apenas com corticosteroides e pode agravar a doença neurológica. É provável que a terapia seja mais apropriada para os cistos intraventriculares ou parenquimatosos sintomáticos. Os corticosteroides geralmente são administrados com o fármaco anti-helmíntico para diminuir a inflamação causada pelos organismos em fase terminal. Hoje, o albendazol é considerado o fármaco preferencial em detrimento do praziquantel em razão de o tratamento ser mais curto, ter custo menor, maior penetração no espaço subaracnóideo e maiores níveis do medicamento (em oposição aos níveis reduzidos do praziquantel) quando administrado com corticosteroides. O albendazol é administrado em uma dose de 400 mg duas vezes ao dia por até 21 dias.

4. Outras infecções – O albendazol é o medicamento preferencial para tratamento da larva *migrans* cutânea (400 mg por dia por três dias), da larva *migrans* visceral (400 mg, duas vezes ao dia por cinco dias), da capilaríase intestinal (400 mg por dia por 10 dias), das infecções por microsporídeos (400 mg, duas vezes ao dia por duas semanas ou mais) e da gnatostomíase (400 mg, duas vezes ao dia por três semanas). Ele também se mostrou ativo contra a triquinose (400 mg, duas vezes ao dia por 1 a 2 semanas) e na clonorquíase (400 mg, duas vezes ao dia por uma semana). Há relatos de efetividade no tratamento de opistorquíase, toxocaríase e loíase. O albendazol faz parte dos programas para controle da filariose linfática. Ele parece ser menos ativo que a dietilcarbamazina ou que a ivermectina para essa indicação, mas está incluído em combinação com um desses fármacos nos programas de controle. O albendazol tem sido recomendado como terapia empírica para tratar aqueles que voltam dos trópicos com eosinofilia inexplicável persistente. No que se refere às infecções por protozoários, o albendazol demonstrou eficácia semelhante à do metronidazol com menor toxicidade contra a giardíase.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Quando utilizado por 1 a 3 dias, o albendazol é praticamente isento de efeitos colaterais significativos. Desconforto epigástrico leve e transitório, diarreia, cefaleia, náuseas, tontura, mal-estar e insônia podem ocorrer. No uso em longo prazo para hidatidose, o albendazol é bem tolerado, mas pode provocar desconforto abdominal, cefaleias, febre, fadiga, alopecia, aumentos nas enzimas hepáticas e pancitopenia.

As contagens sanguíneas e as provas de função hepática devem ser monitoradas durante a terapia em longo prazo. O fármaco não deve ser administrado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a outros fármacos benzimidazólicos ou para aqueles com cirrose. A segurança do albendazol na gravidez e em crianças com menos de dois anos não foi estabelecida.

BITIONOL

O bitionol é uma alternativa ao triclabendazol para tratamento da fasciolíase (fascíola hepática de caprinos) e ao praziquantel no tratamento da paragonimíase.

Farmacologia básica e usos clínicos

Após a ingestão, o bitionol alcança níveis sanguíneos máximos em 4 a 8 horas. A excreção parece ocorrer principalmente pelos rins.

Para o tratamento da paragonimíase e da fasciolíase, a posologia do bitionol é 30 a 50 mg/kg fracionados em duas ou três doses, administradas por via oral após as refeições em dias alternados até o total de 10 a 15 doses. Para a paragonimíase pulmonar, as taxas de cura são superiores a 90%. Para a paragonimíase cerebral, talvez haja necessidade de séries repetidas.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Os efeitos colaterais, que ocorrem em até 40% dos pacientes, costumam ser leves e transitórios, mas, ocasionalmente, sua gravidade requer a interrupção da terapia. Esses problemas incluem diarreia, cólicas abdominais, anorexia, náuseas, vômitos, tontura e cefaleia. Erupções cutâneas podem ocorrer após uma semana ou mais de terapia, sugerindo uma reação aos antígenos liberados a partir dos trematódeos em fase terminal. O bitionol deve ser empregado com cautela em crianças com menos de dois anos, considerando a experiência limitada e raros relatos de convulsões nessa faixa etária.

CITRATO DE DIETILCARBAMAZINA

A dietilcarbamazina é o medicamento preferencial no tratamento da filariose, da loíase e da eosinofilia tropical. Ela foi substituída pela ivermectina no tratamento da oncocercose.

Farmacologia básica

A dietilcarbamazina, um derivado sintético da piperazina, é rapidamente absorvida no trato gastrintestinal; com uma dose de 0,5 mg/kg, alcançam-se níveis plasmáticos máximos em 1 a 2 horas. A meia-vida plasmática é de 2 a 3 horas quando a urina está ácida, mas de cerca de 10 horas quando a urina está alcalina, um efeito de retenção de Henderson-Hasselbalch (ver Capítulo 1). O fármaco alcança rapidamente um estado de equilíbrio em todos os tecidos, exceto o adiposo. Ele é excretado principalmente na urina, inalterado e como o metabólito *N*-óxido. A dose deve ser reduzida em pacientes com disfunção renal.

A dietilcarbamazina imobiliza as microfilárias e altera sua estrutura de superfície, deslocando-as dos tecidos e tornando-as mais suscetíveis à destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro. O modo de ação contra os vermes adultos é desconhecido.

Usos clínicos

O fármaco deve ser administrado após as refeições.

1. Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori e Loa loa – A dietilcarbamazina é o medicamento preferencial no tratamento de infecções por esses parasitas, considerando sua eficácia e ausência de reações adversas graves. As microfilárias de

booksmedicos.org

todas as espécies são mortas com rapidez; os parasitas adultos são mortos mais lentamente, exigindo, com frequência, várias séries de tratamento. O fármaco é altamente eficaz contra o *L. loa* adulto. Não se sabe a extensão em que os adultos de *W. bancrofti* e *B. malayi* são mortos, mas, após a terapia apropriada, as microfilárias não reaparecem na maioria dos pacientes. A filariose linfática é tratada com 2 mg/kg três vezes ao dia durante 12 dias, e a loíase com o mesmo esquema durante 2 a 3 semanas. Anti-histamínicos podem ser administrados nos primeiros dias da terapia para reduzir as reações alérgicas; os corticosteroides devem ser iniciados e a dietilcarbamazina deve ter sua dose reduzida ou ser suspensa quando ocorrem reações graves. Para a cura, talvez sejam necessárias diversas séries de tratamento. Para pacientes com cargas de vermes *L. loa* muito elevadas (mais de 2.500 parasitas circulantes/mL), as estratégias para reduzir os riscos de toxicidade grave incluem aférese, quando disponível, para remoção de microfilárias antes do tratamento com dietilcarbamazina, ou terapia com albendazol, cuja ação é mais lenta e é mais bem tolerado, antes da terapia com dietilcarbamazina ou ivermectina. A dietilcarbamazina também pode ser empregada para a quimioprofilaxia contra infecção por filária (300 mg/semana ou 300 mg em 3 dias sucessivos a cada mês para loíase; 50 mg/mês para a filariose bancroftiana ou malaiana).

2. Outras indicações – Para a eosinofilia tropical, a dietilcarbamazina é administrada por via oral na dose de 2 mg/kg, três vezes ao dia durante 2-3 semanas. A dietilcarbamazina é eficaz nas infecções por *Mansonella streptocerca*, uma vez que elimina formas adultas e microfilárias. Contudo, informações limitadas sugerem que esse medicamento não é efetivo contra formas adultas de *Mansonella ozzardi* ou *Mansonella perstans* e que sua ação é limitada contra as microfilárias desses parasitas. Uma importante aplicação da dietilcarbamazina foi o tratamento em massa para reduzir a prevalência da infecção por *W. bancrofti,* geralmente em combinação com ivermectina ou albendazol. Essa estratégia produziu grande aumento no controle da doença em muitos países.

Reações adversas, contraindicações e precauções

As reações à dietilcarbamazina, que costumam ser leves e transitórias, incluem cefaleia, mal-estar, anorexia, fraqueza, náuseas, vômitos e tontura. Os efeitos colaterais também ocorrem como consequência da liberação de proteínas de microfilárias ou vermes adultos mortos. As reações, em geral, são intensas com a oncocercose, mas a dietilcarbamazina não é mais utilizada para essa infecção, uma vez que a ivermectina é igualmente eficaz e menos tóxica. As reações às microfilárias mortas costumam ser leves com a *W. bancrofti,* mais intensas com a *B. malayi*e e ocasionalmente graves nas infecções por *L. loa*. As reações incluem febre, mal-estar, exantema papular, cefaleia, sintomas gastrintestinais, tosse, dor torácica e dor muscular ou articular. A leucocitose é comum e a eosinofilia pode aumentar com o tratamento. Também é possível haver proteinúria. Há maior probabilidade de ocorrerem sintomas nos pacientes com infestações intensas de microfilárias. Foram descritas hemorragias retinianas e, raramente, encefalopatia. É possível haver reações locais na proximidade de adultos ou formas imaturas que estão morrendo. Essas reações incluem linfangite com edema localizado na infecção por *W. bancrofti* e *B. malayi*, pequenas pápulas na pele na infecção por *L. loa* e pápulas planas nas infecções por *M. streptocerca*. Os pacientes com crises de linfangite causadas por infecção por *W. bancrofti* ou *B. malayi* devem ser tratados durante o período quiescente entre as crises. Aconselha-se cautela quando se emprega a dietilcarbamazina nos pacientes com hipertensão ou doença renal.

DOXICICLINA

Essa tetraciclina é descrita com mais detalhes no Capítulo 44. Recentemente, demonstrou-se que a doxiciclina possui atividade macrofilaricida significativa contra a *W. bancrofti*, sugerindo melhor atividade que qualquer outro fármaco disponível contra os vermes adultos. Também foi demonstrada atividade contra a oncocercose. A doxiciclina atua de maneira indireta eliminado a *Wolbachia,* um simbionte bacteriano intracelular dos parasitas filariais. A doxiciclina pode vir a ser um medicamento importante no tratamento da filariose, tanto para a doença ativa como em campanhas de quimioterapia em massa.

IVERMECTINA

A ivermectina é o fármaco preferencial na estrongiloidíase e na oncocercose. Também é um fármaco alternativo para várias outras infecções por helmintos. (Tabela 53-1).

Farmacologia básica

A ivermectina, uma lactona macrocíclica semissintética derivada do actinomiceto *Streptomyces avermitilis* do solo, é uma mistura das avermectinas B_{1a} e B_{1b}. A ivermectina está disponível apenas em apresentação para uso oral em humanos. Ela é rapidamente absorvida, atingindo concentrações plasmáticas máximas em quatro horas após dose de 12 mg. A ivermectina tem ampla distribuição tecidual e volume de distribuição de cerca de 50 L. Sua meia-vida é de cerca de 16 horas. A excreção do fármaco e de seus metabólitos é quase exclusivamente por via fecal.

A ivermectina parece paralisar os nematódeos e os artrópodes ao intensificar a transmissão de sinais nos nervos periféricos mediada pelo ácido γ-aminobutírico (GABA). Na oncocercose, a ivermectina é microfilaricida. Ela não mata efetivamente os vermes adultos, porém bloqueia a liberação de microfilárias durante alguns meses após a terapia. Após uma única dose padronizada, as microfilárias na pele diminuem com rapidez, em 2 a 3 dias, mantêm-se baixas por meses e, em seguida, aumentam gradualmente; as microfilárias, na câmara anterior do olho, diminuem devagar com o passar dos meses, e por fim desaparecem para, então, reaparecem de forma gradual. Com doses repetidas de ivermectina, o medicamento parece ter ação macrofilaricida de baixo nível e reduzir permanentemente a produção de microfilárias.

Usos clínicos

1. Oncocercose – O tratamento se faz com uma dose única oral de ivermectina, 150 mcg/kg em água com o estômago vazio. As doses são repetidas; os esquemas variam desde mensais a esquemas com doses menos frequentes (a cada 6 a 12 meses). Após a terapia aguda, o tratamento é repetido com intervalos de 12 meses até que os vermes adultos morram, o que pode levar 10 anos ou mais. Exclusivamente no primeiro tratamento, os pacientes com microfilárias na córnea ou na câmara anterior

booksmedicos.org

do olho podem ser tratados com corticosteroides para evitar reações oculares inflamatórias.

A ivermectina também tem participação importante no controle da oncocercose. Os tratamentos em massa anuais levaram a importantes reduções na transmissão da doença. Contudo, a evidência de redução da responsividade após administração em massa de ivermectina tem gerado preocupação em relação à seleção de parasitas resistentes a fármacos.

2. Estrongiloidíase – O tratamento é feito com 200 mcg/kg, uma vez ao dia durante dois dias. Nos pacientes imunossuprimidos com infecção disseminada, frequentemente há necessidade de repetição do tratamento, e a cura talvez não seja possível. Nesse caso, a terapia supressiva – ou seja, uma vez ao mês – pode ajudar.

3. Outros parasitas – A ivermectina reduz as microfilárias nas infecções por *B. malayi* e *M. ozzardi*, mas não nas infecções por *M. perstans*. Ela tem sido utilizada com a dietilcarbamazina e o albendazol para controle da *W. bancrofti*, mas não mata os vermes adultos. Na loíase, embora reduza as concentrações de microfilárias, ocasionalmente o fármaco pode induzir reações graves e parece ser mais perigoso nesse sentido que a dietilcarbamazina. A ivermectina também é eficaz no controle de escabiose, piolhos e larva *migrans* cutânea, bem como na eliminação de uma grande proporção de áscaris.

Reações adversas, contraindicações e precauções

No tratamento da estrongiloidíase, os efeitos adversos infrequentes incluem fadiga, tontura, náusea, vômitos, dor abdominal e exantemas. No tratamento da oncocercose, os efeitos colaterais decorrem principalmente da morte de microfilárias e podem incluir febre, cefaleia, tontura, sonolência, fraqueza, exantema, prurido aumentado, diarreia, dores articulares e musculares, hipotensão, taquicardia, linfadenite, linfangite e edema periférico. Essa reação começa no primeiro dia e atinge o máximo no segundo dia após o tratamento. Ela ocorre em 5 a 30% dos indivíduos tratados e geralmente é leve, mas pode ser mais frequente e mais grave naqueles que não residam há muito tempo em regiões endêmicas para a oncocercose. Reações mais intensas ocorrem em 1 a 3% das pessoas, e graves em 0,1%, incluindo febre alta, hipotensão e broncospasmo. Os corticosteroides estão indicados nesses casos, por vezes durante vários dias. A toxicidade é reduzida com doses repetidas. Edemas e abscessos ocasionalmente ocorrem em 1 a 3 semanas, presumivelmente nos locais de vermes adultos. Alguns pacientes desenvolvem opacificações da córnea e outras lesões oculares vários dias depois do tratamento. Essas reações raramente são graves e, em geral, são resolvidas sem tratamento com corticosteroide. É melhor evitar o uso concomitante de ivermectina com outros fármacos que aumentem a atividade do GABA, como barbitúricos, benzodiazepínicos e ácido valproico. A ivermectina não deve ser utilizada durante a gravidez. A segurança em crianças com menos de cinco anos não foi estabelecida.

MEBENDAZOL

O mebendazol é um benzimidazol sintético que apresenta amplo espectro de atividade anti-helmíntica e baixa incidência de efeitos colaterais.

Farmacologia básica

Menos de 10% do mebendazol administrado por via oral é absorvido. O fármaco absorvido se liga à proteína (> 90%), é convertido em metabólitos inativos com rapidez (principalmente durante sua primeira passagem pelo fígado) e possui meia-vida de 2 a 6 horas. É excretado de forma predominante na urina, principalmente como derivados descarboxilados. A absorção aumenta quando é ingerido com uma refeição gordurosa.

O mebendazol provavelmente atua inibindo a síntese de microtúbulos; o fármaco original parece ser a forma ativa. A eficácia varia com o tempo do trânsito gastrintestinal, com a intensidade da infecção e, talvez, com a cepa do parasita. O fármaco mata ancilóstomos, áscaris e ovos de *Trichuris*.

Usos clínicos

O mebendazol está indicado para uso na ascaridíase, na tricuríase, nas infecções por ancilóstomos e oxiúros e em outras determinadas infecções helmínticas. Pode ser administrado antes ou após as refeições; os comprimidos devem ser mastigados antes da deglutição. Para a infecção por oxiúros, a posologia é 100 mg em dose única, repetida após duas semanas. Para ascaridíase, tricuríase, ancilostomíase e infecções por tricoestrongilos, uma dosagem de 100 mg, duas vezes ao dia por três dias é usada para adultos e crianças com mais de dois anos. As taxas de cura são boas para infecções por oxiúros e ascaridíase, mas foram desapontadoras em estudos recentes para tricuríase, embora a eficácia para tricuríase seja maior do que a do albendazol. Essas taxas também são menores para as infecções por ancilóstomos, mas ocorre redução acentuada na carga de vermes naqueles não curados. Para a capilaríase intestinal, o mebendazol é usado na dose de 200 mg, duas vezes ao dia por 21 dias ou mais. Na triquinose, relatos limitados sugerem eficácia contra vermes adultos no trato intestinal e contra larvas teciduais. O tratamento consiste na administração do fármaco três vezes ao dia, com alimentos gordurosos, 200 a 400 mg por dose durante três dias e, em seguida, doses de 400 a 500 mg por 10 dias; corticosteroides devem ser administrados ao mesmo tempo para as infecções graves.

Reações adversas, contraindicações e precauções

A terapia com mebendazol por curto prazo para nematódeos intestinais é quase isenta de efeitos colaterais. Há relatos raros de náuseas leves, vômitos, diarreia e dor abdominal. Os efeitos colaterais raros, que geralmente ocorrem com o tratamento em doses altas, são reações de hipersensibilidade (exantema, urticária), agranulocitose, alopecia e elevação das enzimas hepáticas.

O mebendazol é teratogênico em animais e, por conseguinte, está contraindicado na gravidez. Deve ser empregado com cautela em crianças com menos de dois anos em razão da experiência limitada e dos raros relatos de convulsões nesse grupo etário. Os níveis plasmáticos podem ser reduzidos pelo uso concomitante de carbamazepina ou fenitoína e aumentados pela cimetidina. O mebendazol deve ser utilizado com cautela nos pacientes com cirrose.

METRIFONATO

O metrifonato é um fármaco alternativo seguro e de baixo custo para tratamento das infecções por *Schistosoma haematobium*. Não é ativo contra *S. mansoni* ou *S. japonicum*. Não está disponível nos Estados Unidos.

booksmedicos.org

Farmacologia básica

O metrifonato, um composto organofosfato, é rapidamente absorvido após administração oral. Depois da dose oral habitual, níveis sanguíneos máximos são atingidos em 1 a 2 horas; a meia-vida é de cerca de 1,5 hora. A depuração parece ocorrer por meio da transformação não enzimática em diclorvos, seu metabólito ativo. O metrifonato e o diclorvos são bem distribuídos para os tecidos e eliminados por completo em 24 a 48 horas.

Acredita-se que o modo de ação seja inibição da colinesterase. Essa inibição paralisa temporariamente os vermes adultos, resultando em seu deslocamento do plexo venoso vesical para as pequenas arteríolas dos pulmões, onde são mortos. O fármaco não é eficaz contra ovos do *S. haematobium*; ovos vivos continuam a ser eliminados na urina durante vários meses após a morte de todos os vermes adultos.

Usos clínicos

No tratamento do *S. haematobium*, uma dose oral de 7,5 a 10 mg/kg é administrada três vezes em intervalos de 14 dias. As taxas de cura nesse esquema são de 44 a 93%, com reduções acentuadas nas contagens de ovos naqueles não curados. O metrifonato também tem sido eficaz como agente profilático quando administrado mensalmente em crianças em regiões altamente endêmicas, tendo sido utilizado em programas de tratamento em massa. Nas infecções mistas por *S. haematobium* e *S mansoni*, o metrifonato tem sido combinado com sucesso com a oxamniquina.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Alguns estudos observaram sintomas colinérgicos leves e transitórios, incluindo náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, broncospasmo, cefaleia, sudorese, fadiga, fraqueza, tontura e vertigem. Esses sintomas podem começar em 30 minutos e persistir por até 12 horas. O metrifonato não deve ser usado após exposição recente a inseticidas ou a fármacos que possam potencializar a inibição da colinesterase. Está contraindicado na gravidez.

NICLOSAMIDA

A niclosamida é um medicamento de segunda linha para o tratamento da maioria das infecções por cestódeos, mas não está disponível nos Estados Unidos.

Farmacologia básica

A niclosamida é um derivado da salicilamida. Parece ser minimamente absorvida no trato gastrintestinal – nem o fármaco, nem seus metabólitos foram recuperados no sangue ou na urina. Os vermes adultos (mas não os ovos) são mortos com rapidez, presumivelmente em razão da inibição da fosforilação oxidativa ou pela estimulação da atividade da ATPase.

Usos clínicos

A posologia da niclosamida em adultos é 2 g em dose única, administrados pela manhã com o estômago vazio. Os comprimidos devem ser totalmente mastigados e, em seguida, deglutidos com água.

1. Taenia saginata (tênia do boi), Taenia solium (tênia do porco), e Diphyllobothrium latum (tênia do peixe) – Uma dose única de 2 g de niclosamida resulta em taxas de cura acima de 85% para *D. latum* e cerca de 95% para *T saginata*. É provável que seja igualmente eficaz contra a *T. solium*. Teoricamente, é possível haver cisticercose após o tratamento de infecções por *T. solium*, já que ovos viáveis são liberados no lúmen intestinal após a digestão dos segmentos, mas nenhum caso foi relatado.

2. Outros cestódeos – A maioria dos pacientes tratados com niclosamida para infecções por *Hymenolepsis diminuta* e *Dipylidium caninum* é curada com curso de 7 dias de tratamento, e poucos requerem uma segunda série. O praziquantel é superior para a infecção por *Hymenolepis nana* ("tênia anã"). A niclosamida não é efetiva contra cisticercose ou hidatidose.

3. Fascíolas intestinais – A niclosamida pode ser empregada como um fármaco alternativo no tratamento das infecções por *Fasciolopsis buski, Heterophyes heterophyes* e *Metagonimus yokogawai*. A dose-padrão é administrada em três doses em dias alternados.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Eventos adversos infrequentes, leves e transitórios incluem náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. O consumo de álcool deve ser evitado no dia do tratamento e por mais um dia. A segurança do fármaco não foi estabelecida na gravidez ou para crianças com menos de dois anos.

OXAMNIQUINA

A oxamniquina é uma alternativa ao praziquantel para o tratamento das infecções por *S. mansoni*. O fármaco tem sido extensivamente utilizado para tratamento em massa. Ele não é eficaz contra *S. haematobium* ou *S. japonicum*. Não está disponível nos Estados Unidos.

Farmacologia básica

A oxamniquina, uma tetra-hidroquinolina semissintética, é prontamente absorvida por via oral; deve ser administrada com alimentos. Sua meia-vida plasmática é de cerca de 2,5 horas. O fármaco é extensamente metabolizado em metabólitos inativos e excretado na urina – até 75% nas primeiras 24 horas. Foram observadas variações interpessoais na concentração sérica, o que pode explicar algumas falhas de tratamento.

A oxamniquina é ativa contra os estágios maduro e imaturo do *S. mansoni*, mas não parece ser cercaricida. O mecanismo de ação é desconhecido. A contração e a paralisia dos vermes resultam em descolamento das vênulas terminais no mesentério e em trânsito até o fígado, onde muitos morrem; as fêmeas sobreviventes voltam aos vasos mesentéricos, mas param de depositar ovos. As cepas de *S. mansoni,* nas diferentes regiões do mundo, variam em sensibilidade. A oxamniquina tem sido efetiva em casos de resistência ao praziquantel.

booksmedicos.org

Usos clínicos

A oxamniquina é segura e eficaz em todos os estágios da doença por *S. mansoni* inclusive com hepatoesplenomegalia avançada. Em geral, o medicamento é menos eficaz em crianças, que requerem doses maiores que os adultos. Ele é mais bem tolerado com os alimentos.

Os esquemas posológicos ideais variam para as diferentes regiões do mundo. No hemisfério ocidental e no oeste da África, a posologia para oxamniquina oral é 12 a 15 mg/kg, administrados de uma só vez. No norte e no sul da África, o esquema-padrão é 15 mg/kg, duas vezes ao dia por dois dias. No leste da África e na península arábica, a posologia preconizada é 15 a 20 mg/kg, duas vezes no dia um. As taxas de cura são de 70 a 95%, com redução acentuada na excreção de ovos naqueles que não são curados. Nas infecções mistas por esquistossoma, a oxamniquina tem sido utilizada com sucesso em combinação com o metrifonato.

Reações adversas, contraindicações e precauções

Sintomas leves, iniciados cerca de três horas após a dose e durando várias horas, ocorrem em mais de um terço dos pacientes. É comum haver sintomas do sistema nervoso central (tontura, cefaleia, sonolência); também ocorrem náusea e vômitos, diarreia, cólica, prurido e urticária. Os efeitos colaterais infrequentes são febre baixa, coloração alaranjada a avermelhada na urina, proteinúria, hematúria microscópica e redução transitória nos leucócitos. Raramente foram relatadas convulsões.

Como o fármaco pode causar tontura ou sonolência em muitos pacientes, ele deve ser empregado com cautela naqueles que trabalhem ou cuja atividade exija alerta mental (p. ex., não dirigir por 24 horas). A oxamniquina deve ser usada com cautela nos pacientes com história de epilepsia. A oxamniquina está contraindicada na gravidez.

PIPERAZINA

A piperazina é uma alternativa para o tratamento da ascaridíase, com taxas de cura superiores a 90%, quando administrada por dois dias, mas não é recomendada para infecções por outros helmintos. A piperazina está disponível como hexa-hidrato e como diversos sais. Ela é prontamente absorvida, e níveis plasmáticos máximos são alcançados em 2 a 4 horas. Grande parte do fármaco é excretada inalterada na urina em 2 a 6 horas, sendo que a excreção é total em 24 horas.

A piperazina causa paralisia do áscaris ao bloquear a acetilcolina na junção mioneural; os vermes vivos são expelidos pela peristalse normal.

Para a ascaridíase, a posologia para a piperazina (como hexa-hidrato) é 75 mg/kg (dose máxima de 3,5 g) por via oral, uma vez ao dia durante dois dias. Para as infecções intensas, o tratamento deve ser mantido por 3 a 4 dias ou repetido após uma semana.

Os efeitos colaterais leves ocasionais incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura e cefaleia. Neurotoxicidade e reações alérgicas são raras. Os compostos de piperazina não devem ser administrados a gestantes, a pacientes com função renal ou hepática comprometida ou para aqueles com história de epilepsia ou doença neurológica crônica.

PRAZIQUANTEL

O praziquantel é eficaz no tratamento das infecções por esquistossomas de todas as espécies e da maior parte das infecções por trematódeos e cestódeos, inclusive cisticercose. A segurança e a efetividade do medicamento em dose oral única também o tornaram útil no tratamento em massa de várias infecções.

Farmacologia básica

O praziquantel é um derivado sintético da isoquinolina-pirazina. Ele é rapidamente absorvido, com biodisponibilidade de cerca de 80% após administração oral. Concentrações séricas máximas são alcançadas em 1 a 3 horas após a dose terapêutica. As concentrações de praziquantel no líquido cerebrospinal atingem 14 a 20% da concentração plasmática do fármaco. Cerca de 80% do praziquantel circula ligado às proteínas plasmáticas. Grande parte do medicamento é metabolizada com rapidez nos produtos mono e poli-hidroxilados inativos após a primeira passagem no fígado. A meia-vida é de 0,8 a 1,5 hora. A excreção é feita principalmente pelos rins (60 a 80%) e na bile (15 a 35%). As concentrações plasmáticas do praziquantel aumentam quando o fármaco é administrado com refeição rica em carboidratos ou com cimetidina; a biodisponibilidade é acentuadamente reduzida com alguns antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina) ou com corticosteroides.

O praziquantel parece aumentar a permeabilidade das membranas celulares de trematódeos e cestódeos ao cálcio, resultando em paralisia, deslocamento e morte. Nas infecções de cobaias por esquistossomas, o praziquantel é efetivo contra vermes adultos e estágios imaturos, além de ter efeito profilático contra a infecção por cercárias.

Usos clínicos

Os comprimidos de praziquantel são administrados com líquido depois de uma refeição; devem ser deglutidos sem mastigar, pois seu sabor amargo pode induzir ânsias de vômito e vômito.

1. Esquistossomíase – O praziquantel é o medicamento preferencial para todas as formas de esquistossomíase. A posologia é 20 mg/kg por dose, por duas (*S. mansoni* e *S. haematobium*) ou três (*S. japonicum* e *S. mekongi*) doses em intervalos de 4 a 6 horas. Altas taxas de cura (75 a 95%) foram alcançadas nos pacientes avaliados em 3 e 6 meses; houve redução acentuada na contagem de ovos naqueles não curados. O medicamento é efetivo em adultos e crianças, sendo, em geral, bem tolerado por pacientes no estágio hepatoesplênico da doença avançada. Não há esquema-padrão para a esquistossomíase aguda (síndrome de Katayama), mas recomendam-se as doses-padrão conforme descrito anteriormente, com frequência com corticosteroides, visando limitar a inflamação decorrente da resposta imune aguda e dos vermes mortos. Há evidências crescentes a indicar resistência rara do *S. mansoni* aos fármacos que pode ser encontrada com séries estendidas de terapia (p. ex., 3 a 6 dias na posologia-padrão) ou no tratamento com oxamniquina. A eficácia do praziquantel para quimioprofilaxia não foi estabelecida.

2. Clonorquíase, opistorquíase e paragonimíase – A posologia-padrão é 25 mg/kg, três vezes ao dia durante dois dias para cada uma dessas infecções por trematódeo.

booksmedicos.org

3. Teníase e difilobotríase – Uma dose única de praziquantel, 5 a 10 mg/kg, resulta em taxas de cura de quase 100% para as infecções por *T. saginata, T. solium* e *D. latum*. Como o praziquantel não mata os ovos, é teoricamente possível que as larvas de *T. solium* liberadas a partir dos ovos no intestino grosso possam penetrar na parede intestinal e originar a cisticercose, mas é provável que esse risco seja mínimo.

4. Neurocisticercose – Atualmente, o albendazol é o medicamento preferido, mas, quando ele não é apropriado ou não está disponível, o praziquantel tem eficácia similar. As indicações para o praziquantel são semelhantes àquelas para o albendazol. A posologia do praziquantel é 100 mg/kg/dia, fracionados em três doses no primeiro dia, seguidos por 50 mg/kg/dia para completar uma série de 2 a 4 semanas. As respostas clínicas à terapia variam desde melhora dramática das convulsões e de outras manifestações neurológicas até nenhuma resposta e mesmo progressão da doença. O praziquantel – mas não o albendazol – apresenta biodisponibilidade reduzida quando tomado ao mesmo tempo com um corticosteroide. As recomendações quanto ao uso de anti-helmínticos e corticosteroides na neurocisticercose variam.

5. Hymenolepis nana – O praziquantel é o fármaco preferencial para as infecções por *H. nana* e o primeiro a ser altamente eficaz. Uma dose única de 25 mg/kg é administrada inicialmente e repetida em uma semana.

6. Hidatidose – Na hidatidose, o praziquantel mata os protoescóleces, mas não afeta a membrana germinativa. O praziquantel está sendo avaliado como auxiliar do albendazol na fase pré e pós-cirurgia. Além de sua ação direta, o praziquantel aumenta a concentração plasmática do albendazol.

7. Outros parasitas – Ensaios limitados demonstraram efetividade com posologia de 25 mg/kg, três vezes ao dia por 1 a 2 dias contra fasciolopsíase, metagonimíase e outras formas de heterofiíases. No entanto, o praziquantel não foi efetivo para a fasciolíase, mesmo em doses tão altas quanto 25 mg/kg três vezes ao dia por 3 a 7 dias.

Reações adversas, contraindicações e precauções

São comuns efeitos colaterais leves e transitórios. Esses efeitos começam algumas horas após a ingestão do praziquantel e podem persistir durante cerca de um dia. Os mais comuns são cefaleia, tontura, sonolência e mal-estar; os outros incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, fezes amolecidas, prurido, urticária, artralgia, mialgia e febre baixa. Elevações leves e transitórias das enzimas hepáticas foram reportadas. Vários dias após o início da administração do praziquantel, é possível haver febre baixa, prurido e erupções cutâneas (maculares e urticariformes), provavelmente em decorrência da liberação de proteínas dos vermes mortos e não toxicidade medicamentosa direta. A intensidade e a frequência dos efeitos colaterais aumentam com a dose, de modo que ocorrem em até 50% dos pacientes que recebem 25 mg/kg três vezes ao dia.

Na neurocisticercose, as alterações neurológicas podem ser agravadas por reações inflamatórias em torno dos parasitas mortos. As manifestações comuns nos pacientes não tratados com corticosteroide e que, em geral, surgem durante ou logo após a terapia, são cefaleia, meningismo, náuseas, vômitos, alterações mentais e convulsões (com frequência acompanhadas por pleocitose no líquido cerebrospinal). Também podem ocorrer reações mais graves, inclusive aracnoidite, hipertermia e hipertensão intracraniana. Os corticosteroides costumam ser utilizados com o praziquantel no tratamento da neurocisticercose, com o objetivo de reduzir a reação inflamatória, mas essa conduta é controversa e complicada, pelo fato de os corticosteroides diminuírem em até 50% o nível plasmático do praziquantel. O praziquantel está contraindicado na cisticercose ocular, uma vez que a destruição do parasita no olho pode provocar dano irreparável. Alguns pesquisadores também advertem contra o uso do fármaco na neurocisticercose medular.

O praziquantel é seguro e bem tolerado para uso em crianças. Se possível, o medicamento deve ser evitado na gravidez. Como o fármaco induz sonolência e tontura, os pacientes não devem dirigir veículos durante o tratamento e devem ser advertidos em relação a atividades que exijam estado de alerta ou coordenação motora específica.

PAMOATO DE PIRANTEL

O pamoato de pirantel é um anti-helmíntico de amplo espectro bastante eficaz para tratamento de infecções por oxiúros, ascaridíase e *Trichostrongylus orientalis*. O fármaco é moderadamente eficaz contra ambas as espécies de ancilóstomos. Ele não é efetivo na tricuríase ou na estrongiloidíase. O pamoato de oxantel, um análogo do pirantel não disponível nos Estados Unidos, tem sido empregado com sucesso no tratamento da tricuríase; os dois fármacos têm sido combinados por sua atividade anti-helmíntica de amplo espectro.

Farmacologia básica

O pamoato de pirantel é um derivado tetra-hidropirimidínico. É mal absorvido no trato gastrintestinal e ativo contra organismos luminais. Níveis plasmáticos máximos são alcançados em 1 a 3 horas. Mais da metade da dose administrada é recuperada inalterada nas fezes. O pirantel é eficaz contra as formas madura e imatura dos helmintos sensíveis no interior do trato intestinal, mas não contra os estágios migratórios nos tecidos ou contra os ovos. O fármaco é um bloqueador neuromuscular que provoca liberação de acetilcolina e inibição da colinesterase; isso resulta em paralisia dos vermes, o que é seguido por sua expulsão.

Usos clínicos

A dose-padrão é de 11 mg (base)/kg (máximo de 1 g), administrada por via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimento. Para o oxiúro, a dose deve ser repetida em duas semanas, sendo que as taxas de cura são superiores a 95%. O fármaco está disponível nos Estados Unidos sem prescrição para essa indicação.

Para a ascaridíase, uma dose única proporciona taxas de cura de 85 a 100%. O tratamento deve ser repetido quando ovos são encontrados duas semanas após o tratamento. Para as infecções por ancilóstomos, uma dose única é eficaz contra os casos leves; contudo, para infestações intensas, principalmente por *Necator americanus*, uma série de três dias é necessária para alcançar taxas de cura de 90%. O tratamento pode ser repetido em duas semanas.

booksmedicos.org

Reações adversas, contraindicações e precauções

Os efeitos colaterais são raros, leves e transitórios. Eles incluem náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, tontura, sonolência, cefaleia, insônia, exantema, febre e fraqueza. O pirantel deve ser utilizado com cautela nos pacientes com disfunção hepática, uma vez que foram observadas elevações transitórias nas aminotransferases. A experiência com o fármaco em mulheres grávidas e em crianças com menos de dois anos é limitada.

TIABENDAZOL

O tiabendazol é uma alternativa para a ivermectina ou para o albendazol no tratamento de estrongiloidíase e larva *migrans* cutânea.

Farmacologia básica

O tiabendazol é um composto benzimidazólico. Embora seja um agente quelante que forma complexos estáveis com inúmeros metais, ele não se liga ao cálcio. O tiabendazol é rapidamente absorvido. Com a dose-padrão, o medicamento atinge concentrações plasmáticas máximas em 1 a 2 horas; a meia-vida é de 1,2 hora. O fármaco é quase totalmente metabolizado no fígado para a forma 5-hidroxi; 90% são excretados na urina em 48 horas, em grande parte como glicuronídeo ou sulfonato conjugado. O tiabendazol também pode ser absorvido pela pele. O mecanismo de ação do tiabendazol provavelmente é idêntico ao de outros benzimidazóis (inibição da síntese dos microtúbulos). O fármaco apresenta efeitos ovicidas contra alguns parasitas.

Usos clínicos

A dose-padrão, 25 mg/kg (máximo de 1,5 g), duas vezes ao dia, deve ser administrada após as refeições. Os comprimidos devem ser mastigados. Para a infecção por estrongiloides, o tratamento é feito por dois dias. As taxas de cura relatadas são de 93%. O tratamento pode ser repetido em uma semana, quando indicado. Nos pacientes com síndrome de hiperinfecção, a dose padrão é mantida duas vezes ao dia durante 5 a 7 dias. Para a larva *migrans* cutânea, o creme de tiabendazol pode ser aplicado por via tópica ou o fármaco oral administrado por dois dias (embora o albendazol seja menos tóxico e, portanto, preferido).

Reações adversas, contraindicações e precauções

O tiabendazol é muito mais tóxico que outros benzimidazóis e que a ivermectina, de modo que, atualmente, dá-se preferência a outros agentes para a maioria das indicações. Os efeitos colaterais comuns incluem tontura, anorexia, náuseas e vômitos. Os problemas menos comuns são dor epigástrica, cólicas abdominais, diarreia, prurido, cefaleia, sonolência e sintomas neuropsiquiátricos. Foram relatadas insuficiência hepática irreversível e síndrome de Stevens-Johnson fatal. A experiência com o tiabendazol é limitada em crianças com menos de 15 kg. O fármaco não deve ser utilizado na gravidez ou na presença de doença hepática ou renal.

PREPARAÇÃO DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Albendazol
Bitionol[1]
Dietilcarbamazina (no Brasil, não é comercializado, mas distribuído pelo governo)
Ivermectina
Mebendazol
Metrifonato[1]
Niclosamida[1]
Oxamniquina[1]
Pamoato de oxantel[1]
Pamoato de oxantel/pirantel[1]
Pamoato de pirantel
Piperazina[1]
Praziquantel
Tiabendazol

[1]Informações adicionais podem ser obtidas em Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (www.cdc.gov).

REFERÊNCIAS

Bagheri H et al: Adverse drug reactions to anthelmintics. Ann Pharmacother 2004;38:383.

Basáñez MG et al: Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2008;8:310.

Bethony J et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 2006;367:1521.

Bockarie MJ et al: Efficacy of single-dose diethylcarbamazine compared with diethylcarbamazine combined with albendazole against *Wuchereria bancrofti* infection in Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg 2007; 76:62.

Brunetti E, White AC Jr. Cestode infestations: Hydatid disease and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:421.

Cabada MM, White AC Jr: New developments in epidemiology, diagnosis, and treatment of fascioliasis. Curr Opin Infect Dis 2012;25:518.

Craig P, Ito A: Intestinal cestodes. Curr Opin Infect Dis 2007;20:524.

Danso-Appiah A et al: Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD000528.

Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2013;Supplement.

Fox LM: Ivermectin: Uses and impact 20 years on. Curr Opin Infect Dis 2006;19:588.

Fürst T et al: Trematode infections: Liver and lung flukes. Infect Dis Clin North Am 2012;26:399.

Fürst T et al: Manifestation, diagnosis, and management of foodborne trematodiasis. BMJ 2012;344:e4093.

Gryseels B: Schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:383.

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG: Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561.

Keiser J, Utzinger J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;299: 1937.

Knopp S et al: Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2010;51:1420.

Knopp S et al: Nematode infections: Filariases. Infect Dis Clin North Am 2012;26:359.

Knopp S et al: Nematode infections: Soil-transmitted helminths and trichinella. Infect Dis Clin North Am 2012;26:341.

booksmedicos.org

Matthaiou DK et al: Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: A meta-analysis of comparative trials. PLoS Negl Trop Dis 2008;2:e194.
McManus DP et al: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. BMJ 2012;344:e3866.
Mejia R, Nutman TB: Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis 2012;25:458.
Nash TE, Garcia HH: Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Nat Rev Neurol 2011;7:584.
Osei-Atweneboana MY: Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: A two-phase epidemiological study. Lancet 2007;369:2021.
Reddy M et al: Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: A systematic review. JAMA 2007;298:1911.
Soukhathammavong PA et al: Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1417.
Steinmann P et al: Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and Taenia spp.: a randomized controlled trial. PLoS One 2011;6:e25003.
Supali T et al: Doxycycline treatment of *Brugia malayi*-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. Clin Infect Dis 2008;46:1385.
Taylor MJ et al: Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet 2010 Oct 2;376:1175.
Tisch DJ, Michael E, Kazura JW: Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: A systematic review. Lancet Infect Dis 2005;5:514.
Udall DN: Recent updates on onchocerciasis: Diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 207;44:53.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A apresentação é altamente sugestiva de hidatidose cística (infecção por *Echinococcus granulosus*), transmitida por ovos originários de fezes de cão em contato com gado. Entre as demais causas de coleções líquidas hepáticas estão os abscessos amebiano e piogênico, mas estes não costumam apresentar aspecto cístico. Para a equinococose, uma lesão cística típica e sorologia positiva confirmam o diagnóstico, e o tratamento, em geral, envolve albendazol em conjunto com cirurgia ou aspiração percutânea cautelosas. Uma das abordagens envolve tratamento com albendazol seguido por aspiração para confirmar o diagnóstico e, quando confirmado, remoção da maior parte dos vermes infectantes.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

54 Quimioterapia do câncer

Edward Chu, MD, e Alan C. Sartorelli, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 55 anos apresenta-se com fadiga crescente, perda de peso de 7 kg e anemia microcítica. A colonoscopia identifica uma massa no cólon ascendente, e as amostras de biópsia revelam a presença de câncer colorretal (CCR) bem diferenciado. O paciente é submetido à ressecção cirúrgica, e constata-se que ele apresenta CCR de estágio III de alto risco, com cinco linfonodos positivos. Após a cirurgia, o paciente sente-se bem, sem qualquer sintoma. Além disso, ele não apresenta outra doença comórbida. Qual o prognóstico desse paciente? Ele deve receber quimioterapia adjuvante? O paciente é tratado com uma combinação de 5-fluoruracila (5-FU), leucovorina e oxaliplatina como terapia adjuvante. Uma semana após ter recebido o primeiro ciclo de terapia, ele apresenta efeitos tóxicos significativos, como mielossupressão, diarreia e alteração do estado mental. Qual a explicação mais provável para essa toxicidade aumentada? A realização de testes genéticos teria algum papel para determinar a etiologia desse nível de toxicidade?

Em 2014, cerca de 1,6 milhão de novos casos de câncer foram diagnosticados nos Estados Unidos, e quase 580.000 indivíduos irão morrer dessa doença. O câncer é a segunda causa mais comum de morte nos Estados Unidos, sendo responsável por 1 em cada 4 mortes. Trata-se de uma doença caracterizada por um defeito nos mecanismos normais de controle que governam a sobrevida, a proliferação e a diferenciação celulares. As células que sofreram transformação neoplásica costumam expressar antígenos de superfície celular, que podem ser do tipo fetal normal; além disso, podem exibir outros sinais de imaturidade aparente e apresentar anormalidades cromossômicas qualitativas ou quantitativas, incluindo várias translocações e o aparecimento de sequências gênicas amplificadas. Na atualidade, já está bem estabelecida a existência de uma pequena subpopulação de células, designadas células-tronco tumorais, que residem no interior da massa tumoral. Essas células conservam a capacidade de sofrer ciclos repetidos de proliferação e migrar para locais distantes no corpo, colonizando diversos órgãos por um processo denominado metástase. Por conseguinte, podem expressar uma capacidade clonogênica (formadora de colônias). Essas células-tronco tumorais caracterizam-se por anormalidades cromossômicas, que refletem sua instabilidade genética, levando à seleção progressiva de subclones, que podem sobreviver com mais facilidade no ambiente multicelular do hospedeiro. Essa instabilidade genética também possibilita o desenvolvimento de resistência à quimioterapia e radioterapia. Os processos invasivos e metastáticos, bem como uma série de anormalidades metabólicas associadas ao câncer, resultam em sintomas relacionados com o tumor, e levam, finalmente, à morte do paciente, a não ser que a neoplasia possa ser erradicada com tratamento.

CAUSAS DO CÂNCER

A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento dos tipos específicos de câncer estão relacionados com múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição à carcinógenos ambientais. Entre esses fatores, a **exposição ambiental** é, provavelmente, a mais importante. A exposição à irradiação ionizante já foi bem documentada como fator de risco significativo para certo número de cânceres, como leucemias agudas, câncer de tireoide, câncer de mama, câncer de pulmão, sarcoma de tecidos moles e cânceres basocelular e de células escamosas da pele. Os carcinógenos químicos (particularmente aqueles encontrados na fumaça do tabaco), bem como corantes azos, aflatoxinas, asbestos, benzeno e radônio, foram todos bem documentados na indução de uma ampla variedade de cânceres humanos.

Diversos **vírus** foram implicados na etiologia de vários cânceres humanos. Por exemplo, a hepatite B (HBV) e a hepatite C (HCV) estão associadas ao desenvolvimento de câncer hepatocelular; o HIV está associado a linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; o papilomavírus humano (HPV) está associado ao câncer cervical, aos cânceres anal e de pênis e ao câncer orofaríngeo de cabeça e pescoço; e o vírus Epstein-Barr, também conhecido como herpes-vírus humano 4 (HHV-4), está

booksmedicos.org

SIGLAS

ABVD	Doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), bleomicina, vimblastina, dacarbazina
BCNU	Carmustina
CCNU	Lomustina
CCR	Câncer colorretal
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina (hidroxidaunorrubicina, adriamicina), vincristina*, prednisona
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila
COP	Ciclofosfamida, vincristina*, prednisona
CPCNP	Câncer de pulmão de células não pequenas
FAC	5-fluoruracila, doxorrubicina (adriamicina, hidroxidaunorrubicina), ciclofosfamida
FEC	5-fluoruracila, epirrubicina, ciclofosfamida
5-FU	5-fluoruracila
FOLFIRI	5-fluoruracila, leucovorina, irinotecano
FOLFOX	5-fluoruracila, leucovorina, oxaliplatina
MP	melfalano, prednisona
6-MP	6-mercaptopurina
MOPP	Mecloretamina, vincristina*, procarbazina, prednisona
MTX	Metotrexato
PCV	Procarbazina, lomustina, vincristina
PEB	Cisplatina (platina), etoposídeo, bleomicina
6-TG	6-tioguanina
VAD	Vincristina, doxorrubicina (adriamicina), dexametasona
XELOX	Capecitabina, oxaliplatina

*N. de R.T. O nome comercial da vincristina é Oncovin®. Daí sua inicial nas siglas.

associado ao câncer nasofaríngeo, linfoma de Burkitt e linfoma de Hodgkin. A expressão de neoplasia induzida por vírus também pode depender de outros fatores ambientais e do hospedeiro, que modulam o processo de transformação. Foram identificados genes celulares que são homólogos aos genes de transformação dos retrovírus, uma família de vírus RNA, e que induzem transformação oncogênica. Foi constatado que esses genes celulares de mamíferos, conhecidos como **oncogenes**, codificam fatores de crescimento específicos e seus receptores correspondentes. Esses genes podem ser amplificados (aumento no número de cópias do gene) ou sofrer mutação, podendo ambos os processos levar a uma hiperexpressão constitutiva em células malignas. A família de genes *bcl-2* constitui uma série de genes de pró-sobrevida, que promovem a sobrevida ao inibir diretamente a apoptose, uma via essencial de morte celular programada.

Outra classe de genes, os denominados **genes supressores tumorais**, pode sofrer supressão ou mutação, dando origem ao fenótipo neoplásico. O *p53* é o gene supressor tumoral mais bem estabelecido identificado até o momento, e o gene tipo selvagem normal parece desempenhar uma importante função na supressão da transformação neoplásica. É interessante assinalar a ocorrência de mutação do *p53* em até 50% de todos os tumores sólidos humanos, incluindo tumores de fígado, mama, cólon, pulmão, colo do útero, bexiga, próstata e pele.

MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER

Com os métodos atuais de tratamento, quando o tumor permanece localizado no momento do diagnóstico, obtém-se uma cura em cerca de um terço dos pacientes por meio de estratégias de tratamento local, como cirurgia ou radioterapia. Quando estabelecido em uma fase mais precoce, o diagnóstico pode levar a uma maior taxa de cura com esses tipos de tratamento local. Todavia, nos casos remanescentes, a ocorrência precoce de micrometástases constitui um aspecto característico, indicando a necessidade de uma abordagem sistêmica com quimioterapia para o tratamento efetivo do câncer. Em pacientes com doença localmente avançada, a quimioterapia costuma ser combinada com radioterapia para possibilitar uma ressecção cirúrgica, e essa abordagem de modalidade combinada tem levado a uma melhora dos resultados clínicos. No momento, é possível curar cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico inicial de câncer. Por outro lado, a quimioterapia isoladamente consegue curar menos de 10% de todos os pacientes com câncer quando o tumor é diagnosticado em um estágio avançado.

Na atualidade, a quimioterapia é usada em três situações clínicas principais: (1) tratamento de indução primária para a doença avançada ou para cânceres para os quais não existe outra abordagem efetiva; (2) tratamento neoadjuvante para pacientes que apresentam doença localizada, para os quais as formas locais de terapia, como cirurgia, radioterapia ou ambas, não se mostram adequadas; e (3) tratamento adjuvante para métodos locais de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia ou ambas.

A **quimioterapia primária** refere-se à quimioterapia administrada como tratamento primário a pacientes que apresentam câncer avançado para os quais não existe tratamento alternativo. A quimioterapia de indução primária tem sido a principal conduta no tratamento de pacientes com doença metastática avançada, e, na maioria dos casos, tem por objetivo avaliar os sintomas relacionados com o tumor, melhorar a qualidade global de vida e prolongar o tempo de progressão do tumor. Estudos realizados com uma ampla variedade de tumores sólidos mostraram que a quimioterapia em pacientes com doença avançada confere um benefício de sobrevida quando comparada com os cuidados de suporte, fornecendo uma justificativa fundamentada para a instituição precoce do tratamento farmacológico. Todavia, a quimioterapia do câncer pode ser curativa em apenas um subgrupo de pacientes que apresentam doença avançada. Nos adultos, esses cânceres passíveis de cura incluem linfoma Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia mieloide aguda (LMA), câncer de células germinativas e coriocarcinoma, já os cânceres infantis curáveis incluem leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms e rabdomiossarcoma embrionário.

A **quimioterapia neoadjuvante** refere-se ao uso de quimioterapia em pacientes que apresentam câncer localizado para o qual existem terapias locais alternativas, como a cirurgia, mas que não são totalmente efetivas. Atualmente, a terapia neoadjuvante é administrada com mais frequência no tratamento de câncer anal, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de esôfago, câncer laríngeo, câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado e sarcoma osteogênico. Para algumas dessas doenças, como o câncer anal, o câncer gastresofágico, o câncer de laringe e o CPCNP, o benefício clínico máximo é obtido quando a quimioterapia é administrada com

booksmedicos.org

radioterapia, seja concomitantemente ou de modo sequencial. A meta da abordagem neoadjuvante consiste em reduzir o tamanho do tumor primário, de modo que a ressecção cirúrgica possa ser realizada com mais facilidade. Além disso, em alguns casos, como no câncer retal e no câncer de laringe, a administração de terapia de modalidade combinada antes da cirurgia pode possibilitar a preservação de órgãos vitais, como o reto ou a laringe. Na maioria dos casos, administra-se quimioterapia adicional após a realização da cirurgia.

Uma das funções mais importantes da quimioterapia do câncer é como adjuvante de modalidades de tratamento local, como a cirurgia. Essa modalidade foi denominada **quimioterapia adjuvante**. Nesse contexto, a quimioterapia é administrada após a realização da cirurgia, e o seu objetivo consiste em reduzir a incidência de recidiva local e sistêmica e em melhorar a sobrevida global dos pacientes. Em geral, os esquemas quimioterápicos com atividade clínica contra a doença avançada podem ter potencial curativo após a ressecção cirúrgica do tumor primário, contanto que se administrem a dose e o esquema apropriados. A quimioterapia adjuvante mostra-se efetiva para prolongar tanto a sobrevida sem doença (SSD) como a sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de mama, câncer de cólon, câncer gástrico, CPCNP, tumor de Wilms, astrocitoma anaplásico e sarcoma osteogênico. Pacientes com melanoma maligno primário que apresentam alto risco de recidiva local ou de metástases sistêmicas obtêm benefício clínico do tratamento adjuvante com interferona-α, um agente biológico, embora seja necessário administrar esse tratamento durante um ano para uma eficácia clínica máxima. Por fim, os agentes anti-hormonais tamoxifeno, anastrozol e letrozol mostram-se efetivos na terapia adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial cujos tumores expressam o receptor de estrogênio (para mais detalhes, ver Capítulo 40). Entretanto, como esses agentes são mais citostáticos do que citocidas, precisam ser administrados por longo prazo, com duração de cinco anos como recomendação-padrão.

FUNÇÃO DA CINÉTICA DO CICLO CELULAR E EFEITO ANTINEOPLÁSICO

Os princípios básicos da cinética do ciclo celular foram inicialmente estabelecidos usando-se a leucemia L1210 murina como modelo de sistema experimental (Figura 54-1). Entretanto, o tratamento farmacológico dos cânceres humanos exige uma clara compreensão das diferenças entre as características dessa leucemia de roedores e as dos cânceres humanos, bem como um conhecimento das diferenças nas taxas de crescimento dos tecidos-alvo normais entre camundongos e seres humanos. Por exemplo, a L1210 é uma leucemia de crescimento rápido, com alta porcentagem de células que sintetizam DNA, de acordo com a medição da captação da timidina tritiada (o índice marcador). Como a leucemia L1210 apresenta uma fração de crescimento de 100% (i.e., todas as células estão ativamente progredindo pelo ciclo celular), seu ciclo de vida é consistente e previsível. Com base no modelo da L1210 murina, os efeitos citotóxicos dos agentes antineoplásicos obedecem a uma cinética de destruição de células logarítmicas. Dessa maneira, pode-se prever que um determinado agente irá matar uma fração constante de células, em contraposição a um número constante.

Por conseguinte, se uma determinada dose de um fármaco leva à morte de três logs de células cancerosas e diminui a carga tumoral de 10^{10} para 10^{7} células, a mesma dose empregada na presença de uma carga tumoral de 10^{5} células irá reduzir a massa tumoral para 10^{2} células. Portanto, a destruição celular é proporcional, independentemente da carga tumoral. A regra fundamental da quimioterapia – a relação inversa invariável entre o número de células e a taxa de cura – foi estabelecida com esse modelo, e essa relação pode ser aplicada a outras neoplasias hematológicas.

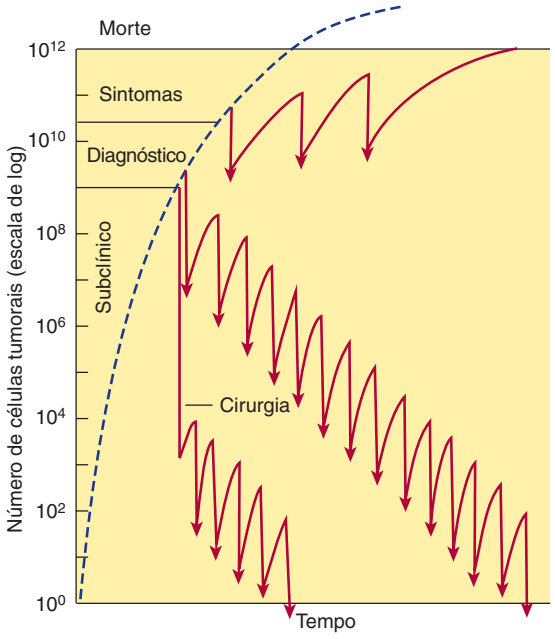


FIGURA 54-1 Hipótese de morte celular logarítmica – relação do número de células tumorais com a época do diagnóstico, os sintomas, o tratamento e a sobrevida. São apresentadas três abordagens alternativas de tratamento farmacológico, comparadas com a evolução do crescimento tumoral quando não se administra qualquer tratamento (*linha tracejada*). No protocolo esquematizado na parte superior do gráfico, o tratamento (indicado pelas setas) é administrado com pouca frequência, e o resultado consiste em prolongamento da sobrevida, porém com recidivas dos sintomas entre os ciclos de tratamento e morte eventual do paciente. O tratamento por poliquimioterapia, esquematizado no meio do gráfico, é instituído em uma fase mais precoce e de modo mais intensivo. A destruição das células tumorais ultrapassa seu novo crescimento, não há desenvolvimento de resistência a fármacos, e obtém-se uma "cura". Nesse exemplo, o tratamento foi mantido por muito tempo após o desaparecimento de todas as evidências clínicas de câncer (1 a 3 anos). Essa abordagem foi considerada eficaz no tratamento da leucemia aguda infantil, dos cânceres testiculares e do linfoma Hodgkin. No tratamento esquematizado na parte inferior do gráfico, recorreu-se à cirurgia precoce para remover o tumor primário, e administrou-se quimioterapia adjuvante intensiva por um tempo suficiente (até um ano) para erradicar as células tumorais remanescentes que formavam as micrometástases ocultas.

Embora o crescimento das leucemias murinas simule a cinética celular exponencial, os dados de modelos matemáticos sugerem que a maioria dos tumores sólidos humanos não cresce dessa maneira exponencial. Quando considerados em conjunto, os dados experimentais de cânceres sólidos humanos sustentam um modelo gompertziano de crescimento e regressão tumorais. A distinção fundamental entre o crescimento gompertziano e o exponencial é que a fração de crescimento do tumor não é constante na cinética gompertziana, porém

booksmedicos.org

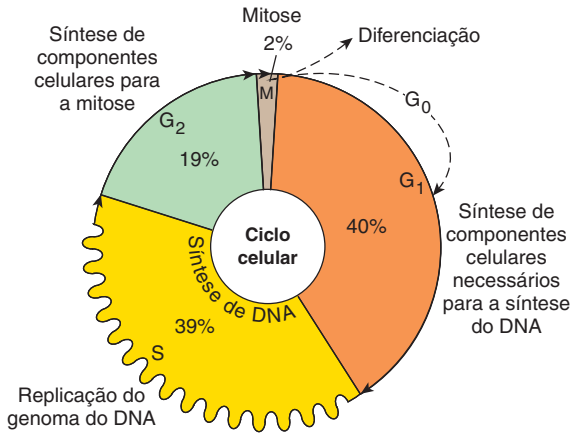


FIGURA 54-2 Ciclo celular e câncer. Representação conceitual das fases do ciclo celular pelas quais todas as células – normais e neoplásicas – devem passar antes e durante a divisão celular. As porcentagens indicadas representam a porcentagem aproximada de tempo consumido em cada fase por uma célula maligna típica; entretanto, a duração da fase G_1 pode variar acentuadamente. Muitos dos fármacos antineoplásicos eficazes exercem sua ação sobre as células que se encontram no ciclo celular, razão pela qual são denominados fármacos ECC (ver Tabela 54-1). Um segundo grupo de fármacos, denominados fármacos ICC, tem a capacidade de esterilizar as células tumorais, independentemente de estarem atravessando o ciclo ou se encontrarem em repouso no compartimento G_0. Os fármacos ICC são capazes de destruir tanto as células que se encontram em G_0 como as que estão no ciclo (embora as células no ciclo celular sejam mais sensíveis).

diminui de modo exponencial com o passar do tempo (o crescimento exponencial é equilibrado pelo atraso exponencial de crescimento, devido a limitações do suprimento sanguíneo e outros fatores). A fração de crescimento alcança um pico quando o tumor tem cerca de um terço de seu tamanho máximo. No modelo gompertziano, quando um paciente com câncer avançado é tratado, a massa tumoral é maior, sua fração de crescimento é baixa, e a fração de células destruídas é, portanto, pequena. Um importante aspecto do crescimento gompertziano é o fato de que a resposta à quimioterapia nos tumores sensíveis a fármacos depende, em grande parte, do ponto onde se encontra o tumor em sua curva de crescimento particular.

As informações sobre a cinética celular e populacional das células cancerosas explicam, em parte, a eficiência limitada da maioria dos fármacos antineoplásicos disponíveis. A Figura 54-2 fornece um resumo esquemático da cinética do ciclo celular. Essa informação é relevante para o modo de ação, as indicações e os esquemas dos fármacos específicos do ciclo celular (ECC) e inespecíficos do ciclo celular (ICC). Os agentes que pertencem a essas duas grandes classes estão relacionados na Tabela 54-1.

Função das associações de fármacos

Com raras exceções (p. ex., coriocarcinoma e linfoma de Burkitt), os fármacos administrados como monoterapia em doses clinicamente toleráveis têm sido incapazes de curar o câncer. Na década de 1960 e no início da década de 1970, foram desenvolvidos esquemas de associações de fármacos com base nas ações bioquímicas conhecidas dos agentes antineoplásicos disponíveis, mais do que em sua eficácia clínica. Todavia, esses esquemas foram, em grande parte, ineficazes. A era da poliquimioterapia efetiva começou quando diversos fármacos ativos de diferentes classes

TABELA 54-1 Efeitos das principais classes de fármacos antineoplásicos sobre o ciclo celular

Fármacos específicos do ciclo celular (ECC)	Fármacos inespecíficos do ciclo celular (ICC)
Antimetabólitos (fase S)	**Fármacos alquilantes**
Capecitabina	Altretamina
Cladribina	Bendamustina
Clofarabina	Bussulfano
Citarabina (ara-C)	Carmustina
Fludarabina	Ciclofosfamida
5-fluoruracila (5-FU)	Clorambucila
Gencitabina	Dacarbazina
6-mercaptopurina (6-MP)	Lomustina
Metotrexato (MTX)	Mecloretamina
Nelarabina	Melfalano
Pralatrexato	Temozolomida
6-tioguanina (6-TG)	Tiotepa
Inibidor da topoisomerase II (fase G_1-S)	**Antibióticos antitumorais**
Etoposídeo	Dactinomicina
	Mitomicina
Inibidores da topoisomerase I (camptotecinas, G_2-M)	**Análogos da platina**
Irinotecano	Carboplatina
Topotecana	Cisplatina
	Oxaliplatina
Taxanos (fase M)	**Antraciclinas**
Cabazitaxel	Daunorrubicina
Docetaxel	Doxorrubicina
Paclitaxel	Epirrubicina
Paclitaxel ligado à albumina	Idarrubicina
	Mitoxantrona
Alcaloides da vinca (fase M)	
Vimblastina	
Vincristina	
Vinorelbina	
Inibidor antimicrotúbulo (fase M)	
Ixabepilona	
Eribulina	
Antibióticos antitumorais (fase G_2-M)	
Bleomicina	

tornaram-se disponíveis para uso em associação no tratamento das leucemias agudas e dos linfomas. Após o sucesso inicial obtido nas neoplasias malignas hematológicas, a poliquimioterapia foi aplicada ao tratamento de tumores sólidos.

O uso da poliquimioterapia é importante por vários motivos. Em primeiro lugar, possibilita uma destruição máxima das células dentro da faixa de toxicidade tolerada pelo hospedeiro para cada fármaco, contanto que a dosagem não seja comprometida. Em segundo lugar, proporciona uma maior faixa de interação entre fármacos e células tumorais com diferentes anormalidades genéticas em uma população tumoral heterogênea. Por fim, pode impedir ou retardar o desenvolvimento subsequente de resistência celular aos fármacos. Os mesmos princípios aplicam-se à terapia das infecções crônicas, como a infecção pelo HIV e a tuberculose.

Certos princípios têm orientado a seleção dos fármacos nas associações mais eficazes e fornecem um paradigma para o desenvolvimento de novos programas terapêuticos farmacológicos.

booksmedicos.org

1. **Eficácia**: Somente os fármacos reconhecidos por terem alguma eficácia quando usados como medicação única contra determinado tumor devem ser selecionados para uso em associação. Quando disponíveis, os fármacos que produzem remissão completa em alguma proporção de pacientes são preferidos aos que produzem respostas apenas parciais.
2. **Toxicidade:** Quando vários fármacos de determinada classe estão disponíveis e são igualmente efetivos, deve-se selecionar um fármaco com base na toxicidade, para que ela não se sobreponha àquela dos outros fármacos na associação. Embora essa escolha possa levar a uma variedade mais ampla de efeitos colaterais, ela minimiza o risco de um efeito letal causado por múltiplas agressões ao mesmo sistema orgânico por diferentes fármacos e possibilita o uso de uma intensidade máxima de dose.
3. **Programação ideal do esquema de tratamento:** Os fármacos devem ser usados na dose e esquema ideais, e as associações de fármacos devem ser administradas a intervalos consistentes. Como os intervalos longos entre os ciclos têm um efeito negativo sobre a intensidade da dose, o intervalo sem tratamento entre os ciclos deve ser o mais curto possível para a recuperação do tecido-alvo normal mais sensível, que costuma ser a medula óssea.
4. **Mecanismo de interação:** É preciso ter uma clara compreensão dos mecanismos bioquímicos, moleculares e farmacocinéticos de interação entre os fármacos de determinada associação, a fim de obter um efeito máximo. A omissão de um fármaco de determinada associação pode propiciar o crescimento excessivo de um clone tumoral sensível a esse fármaco isoladamente e resistente aos outros fármacos da associação.
5. **Prevenção de mudanças arbitrárias nas doses:** Uma redução arbitrária na dose de um fármaco efetivo para acrescentar outros fármacos menos efetivos pode reduzir a dose do agente mais efetivo abaixo do limiar de eficácia e anular a capacidade da associação de curar a doença de determinado paciente.

Fatores relacionados com a dose

A intensidade da dose constitui um dos principais fatores que limitam a capacidade da quimioterapia ou da radioterapia de produzir uma cura. Conforme descrito no Capítulo 2, a curva de dose-resposta nos sistemas biológicos tem normalmente um formato sigmoidal, com um limiar, uma fase linear e uma fase de platô. Para a quimioterapia, a seletividade terapêutica depende da diferença entre as curvas de dose-resposta dos tecidos normais e tumorais. Em modelos de animais de laboratório, a curva de dose-resposta costuma ser íngreme na fase linear, e uma redução da dose quando o tumor se encontra na fase linear da curva de dose-resposta quase sempre resulta em perda da capacidade de curar efetivamente o tumor antes da observação de uma redução na atividade antitumoral. Embora remissões completas continuem sendo observadas com uma redução da dose de até 20% da dose ideal, as células tumorais residuais podem não ser totalmente eliminadas, possibilitando, assim, a ocorrência de recidiva. Como os fármacos antineoplásicos estão associados a efeitos tóxicos, muitas vezes é atrativo ao médico evitar uma toxicidade aguda pela simples redução da dose ou pelo aumento do intervalo entre cada ciclo de tratamento. Entretanto, essas modificações empíricas na dose representam uma importante causa de fracasso do tratamento em pacientes com tumores sensíveis a fármacos.

Foi documentada uma relação positiva entre a intensidade da dose e a eficácia clínica em diversos tumores sólidos, incluindo cânceres avançados de ovário, mama, pulmão e cólon, bem como em neoplasias hematológicas, como os linfomas. No momento, são utilizadas três condutas principais para a **intensidade da dose** na quimioterapia. A primeira conduta, o escalonamento de doses, consiste no aumento das doses dos agentes antineoplásicos. A segunda conduta consiste na administração de agentes antineoplásicos com base na intensidade da dose pela **redução do intervalo** entre os ciclos de tratamento. A terceira conduta envolve a **programação sequencial** dos agentes isolados ou dos esquemas de associação. Cada uma dessas estratégias está sendo atualmente aplicada a uma ampla variedade de cânceres sólidos, incluindo cânceres de mama, colorretal e CPCNP; em geral, esses esquemas de doses intensas têm produzido uma melhora significativa nos resultados clínicos.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS

Um problema fundamental na quimioterapia do câncer consiste no desenvolvimento de resistência celular aos fármacos. A *resistência primária* ou *inerente* refere-se à resistência a fármacos na ausência de exposição prévia aos agentes padrões disponíveis. A presença de resistência inerente a fármacos foi proposta pela primeira vez por Goldie e Coleman no início da década de 1980, e acredita-se que possa resultar da instabilidade genômica associada ao desenvolvimento da maioria dos cânceres. Por exemplo, ocorrem mutações do gene supressor tumoral *p53* em até 50% de todos os tumores humanos. Estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que a perda da função do *p53* resulta em resistência à radioterapia, bem como resistência a muitos fármacos antineoplásicos. Defeitos na família de enzimas de reparo de combinação imprópria, que estão estreitamente ligados ao desenvolvimento do CCR familiar e esporádico, estão associados a uma resistência a diversos agentes antineoplásicos não relacionados, incluindo as fluoropirimidinas, as tiopurinas e a cisplatina/carboplatina. Diferentemente da resistência primária, a *resistência adquirida* desenvolve-se em resposta à exposição a determinado agente antineoplásico. Do ponto de vista experimental, a resistência a fármacos pode ser bastante específica para um único fármaco e, em geral, baseia-se em uma alteração específica no aparelho genético de determinada célula tumoral, com amplificação ou aumento da expressão de um ou mais genes. Em outros casos, ocorre um fenótipo resistente a múltiplos fármacos, associado a uma expressão aumentada do gene *MDR1*, que codifica uma glicoproteína transportadora de superfície celular (glicoproteína P, ver Capítulo 5). Essa forma de resistência a fármacos leva a um maior efluxo do fármaco e à redução do acúmulo intracelular de uma ampla variedade de agentes antineoplásicos não relacionados do ponto de vista estrutural, incluindo antraciclinas, alcaloides da vinca, taxanos, camptotecinas, epipodofilotoxinas e até mesmo pequenas moléculas inibidoras, como o imatinibe.

■ FARMACOLOGIA BÁSICA DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS CONTRA O CÂNCER

FÁRMACOS ALQUILANTES

Os principais fármacos alquilantes clinicamente úteis (Figura 54-3) possuem uma estrutura que contém uma bis(cloroetil)

booksmedicos.org

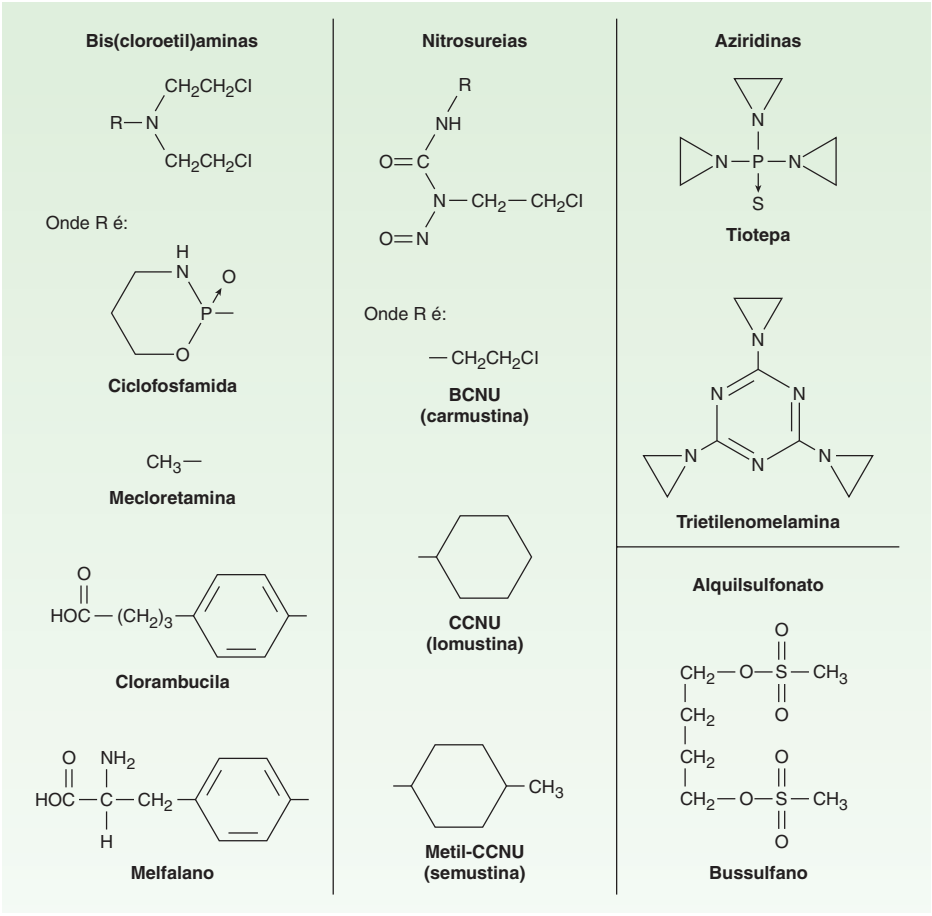


FIGURA 54-3 Estruturas das principais classes de fármacos alquilantes.

amina, uma etilenoimina ou uma nitrosureia. Esses fármacos são classificados em vários grupos diferentes. Entre as bis(cloroetil)aminas, as de maior utilidade são a ciclofosfamida, a mecloretamina, o melfalano e a clorambucila. A ifosfamida está relacionada com a ciclofosfamida, porém exibe um espectro de atividade e toxicidade um pouco diferente. A tiotepa e o bussulfano são utilizados no tratamento dos cânceres de mama e ovariano e da leucemia mieloide crônica (LMC), respectivamente. As principais nitrosureias são a carmustina (BCNU) e a lomustina (CCNU).

Mecanismo de ação

Os fármacos alquilantes, como classe, exercem seus efeitos citotóxicos pela transferência de seus grupos alquila para vários constituintes celulares. A alquilação do DNA no interior do núcleo provavelmente representa a principal interação que leva à morte celular. Entretanto, esses fármacos também reagem quimicamente com grupos sulfidrila, amino, hidroxila, carboxila e fosfato de outros nucleófilos celulares. O mecanismo geral de ação desses fármacos envolve uma ciclização intramolecular para formar um íon etilenoimônio, que pode, diretamente ou pela formação de um íon carbônio, transferir um grupo alquila para um constituinte celular (Figura 54-4). Além da alquilação, existe um mecanismo secundário para as nitrosureias, que envolve a carbamoilação de resíduos de lisina de proteínas pela formação de isocianatos.

O principal local de alquilação dentro do DNA é a posição N7 da guanina; entretanto, outras bases também são alquiladas, ainda que em grau menor, incluindo N1 e N3 da adenina, N3 da citosina e O6 da guanina, bem como átomos de fosfato e proteínas associadas ao DNA. Essas interações podem ocorrer em uma única fita ou em ambas as fitas de DNA, por meio de ligação cruzada, visto que os principais fármacos alquilantes são, em sua maioria, bifuncionais, apresentando dois grupos reativos. A alquilação da guanina pode resultar em codificação defeituosa pelo emparelhamento anormal de bases com timina ou em despurinização pela excisão de resíduos de guanina. Esse último efeito leva à ruptura da fita de DNA pela clivagem do esqueleto de açúcar-fosfato do DNA. A ligação cruzada do DNA parece ser de suma importância para a ação citotóxica dos fármacos alquilantes, e as células em fase de replicação mostram-se mais suscetíveis a esses fármacos. Por conseguinte, embora os agentes alquilantes não sejam específicos do ciclo celular, as células são mais sensíveis à alquilação nas fases G_1 tardia e S do ciclo celular.

Resistência

O mecanismo de resistência adquirida aos agentes alquilantes podem envolver aumento da capacidade de reparo das lesões do DNA por meio da expressão e atividade aumentadas das enzimas de reparo do DNA, diminuição do transporte do fármaco alquilante para dentro da célula e aumento na expressão e na

booksmedicos.org

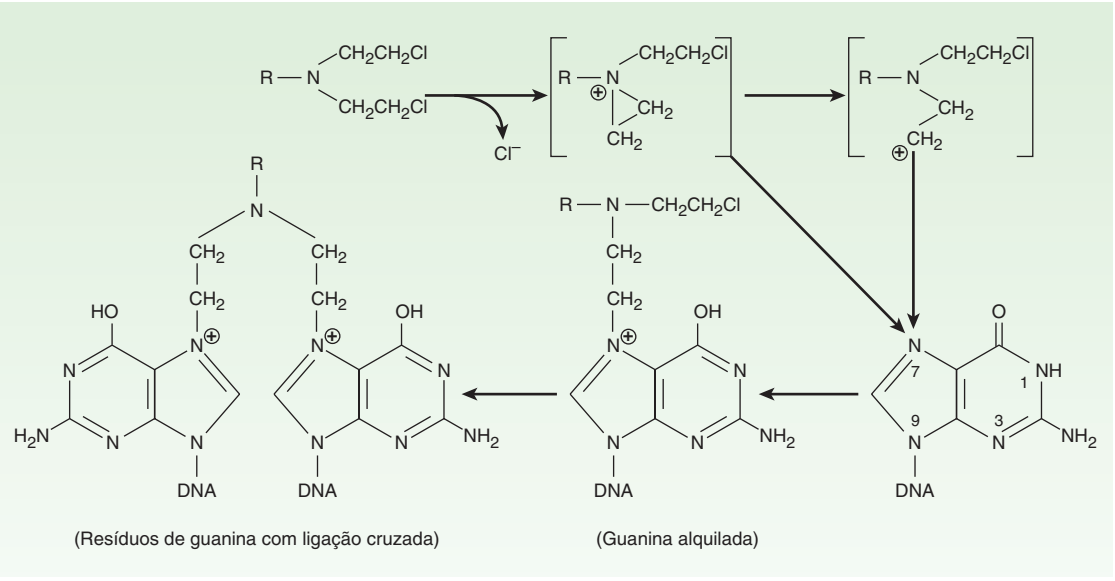


FIGURA 54-4 Mecanismo de alquilação da guanina do DNA. Uma bis(cloroetil)amina forma um íon etilenoimônio, que reage com uma base, como N7 da guanina no DNA, produzindo uma purina alquilada. A alquilação de um segundo resíduo de guanina, pelo mecanismo ilustrado, resulta em ligação cruzada das fitas de DNA.

atividade da glutationa e das proteínas associadas à glutationa, que são necessárias para conjugar o agente alquilante, ou o aumento na atividade da glutationa *S*-transferase, que catalisa a conjugação.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos geralmente associados aos fármacos alquilantes costumam estar relacionados com a dose e ocorrem principalmente em tecidos de rápido crescimento, como a medula óssea, o trato gastrintestinal e o sistema reprodutor. As náuseas e os vômitos podem representar um sério problema com vários desses fármacos. Além disso, são potentes vesicantes e podem causar lesão dos tecidos no local de administração, além de produzir toxicidade sistêmica. Os fármacos alquilantes, como classe, são de natureza carcinogênica, e observa-se um risco aumentado de neoplasias secundárias, em particular a LMA.

A ciclofosfamida é um dos fármacos alquilantes mais usados. Uma das vantagens potenciais desse composto está relacionada com sua alta biodisponibilidade oral. Em consequência, a ciclofosfamida pode ser administrada por via oral e por via intravenosa, com eficácia clínica igual. Ela é inativa em sua forma original e precisa ser ativada a formas citotóxicas por enzimas microssômicas hepáticas (Figura 54-5). O sistema de oxidase de função mista do citocromo P450 converte a ciclofosfamida em 4-hidroxiciclofosfamida, que fica em equilíbrio com a aldofosfamida. Esses metabólitos ativos são transportados até o tumor e os tecidos normais, onde ocorre clivagem não enzimática da aldofosfamida às formas citotóxicas – mostarda de fosforamida e acroleína. O fígado parece ser protegido pela formação enzimática dos metabólitos inativos, a 4-cetociclofosfamida e a carboxifosfamida.

Os principais efeitos tóxicos dos fármacos alquilantes estão relacionados na Tabela 54-2 e são discutidos adiante.

NITROSUREIAS

Esses fármacos parecem exibir resistência cruzada com outros fármacos alquilantes. Todos exigem sua biotransformação, que ocorre por decomposição não enzimática, em metabólitos com atividade tanto alquilante como carbamoilante. As nitrosureias são altamente lipossolúveis e têm a capacidade de atravessar a barreira hematencefálica, tornando-as efetivas no tratamento de tumores cerebrais. Embora a maior parte das alquilações pelas nitrosureias ocorra na posição N7 da guanina no DNA, a alquilação crítica responsável pela citotoxicidade parece estar na posição O6 da guanina, resultando em ligações cruzadas G-C no DNA. Após a administração oral de lomustina, os níveis plasmáticos máximos dos metabólitos aparecem dentro de 1 a 4 horas; as concentrações no SNC alcançam 30 a 40% da atividade presente no plasma. A excreção urinária parece constituir a principal via de eliminação no corpo. Uma nitrosureia contendo açúcar, de ocorrência natural, a estreptozocina, é interessante em virtude de sua toxicidade medular mínima. Esse fármaco possui atividade no tratamento do carcinoma de células das ilhotas do pâncreas secretor de insulina.

FÁRMACOS ALQUILANTES NÃO CLÁSSICOS

Vários outros compostos apresentam mecanismos de ação que envolvem a alquilação do DNA como mecanismo citotóxico de ação. Esses fármacos incluem a procarbazina, a dacarbazina e a bendamustina. Suas atividades clínicas e toxicidades estão relacionadas na Tabela 54-2.

Procarbazina

A procarbazina é um derivado da metil-hidrazina, ativa por via oral, que, no contexto clínico, é usado em esquemas de associação

booksmedicos.org

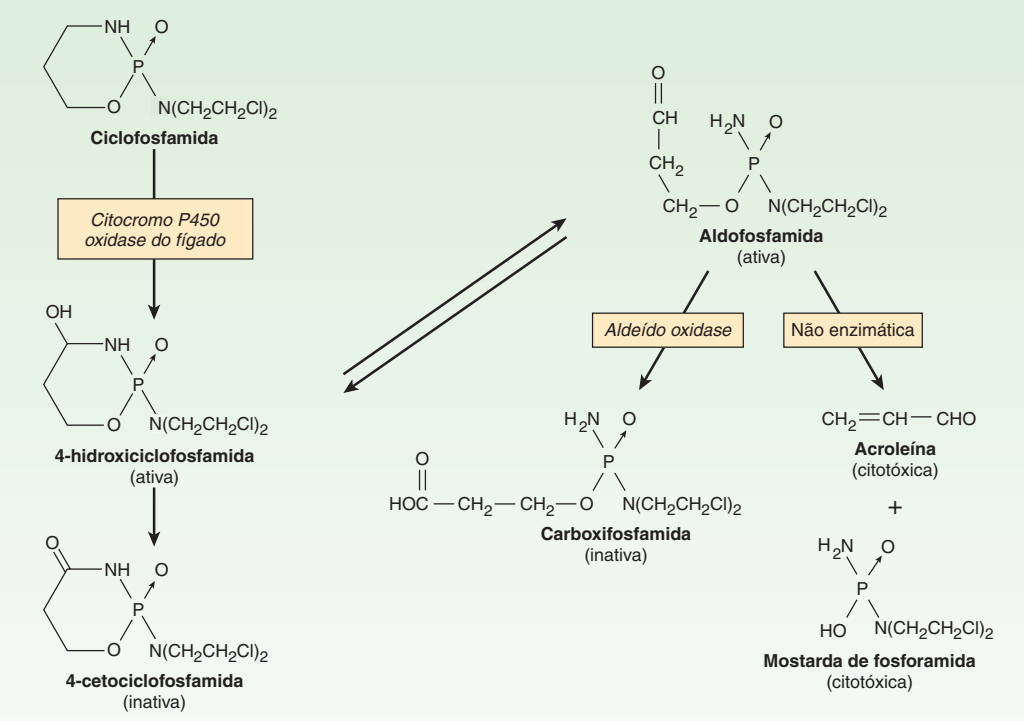


FIGURA 54-5 Metabolismo da ciclofosfamida.

para o tratamento de linfomas Hodgkin e não Hodgkin, bem como de tumores cerebrais.

O mecanismo preciso de ação da procarbazina é incerto. Todavia, o fármaco inibe a biossíntese do DNA, do RNA e das proteínas, prolonga a interfase e produz rupturas cromossômicas. O metabolismo oxidativo da procarbazina por enzimas microssômicas gera azoprocarbazina e H_2O_2, que podem ser responsáveis pela clivagem das fitas de DNA. São formados vários outros metabólitos do fármaco, que podem ser citotóxicos. Um dos metabólitos é um inibidor fraco da monoaminoxidase (MAO), e podem ocorrer efeitos adversos quando a procarbazina é administrada com outros inibidores da MAO, bem como com agentes simpatomiméticos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, depressores do SNC, agentes antidiabéticos, álcool e alimentos contendo tiramina.

Verifica-se um risco aumentado de cânceres secundários na forma de leucemia aguda, e acredita-se que seu potencial carcinogênico seja maior do que o da maioria dos outros fármacos alquilantes.

Dacarbazina

A dacarbazina é um composto sintético que atua como fármaco alquilante após ativação metabólica no fígado por *N*-desmetilação oxidativa do derivado monometílico. Esse metabólito sofre decomposição espontânea em diazometano, gerando um íon metilcarbônio, que se acredita seja a espécie citotóxica essencial. A dacarbazina é administrada por via parenteral e é usada no tratamento de melanoma maligno, linfoma de Hodgkin, sarcoma de tecidos moles e neuroblastoma. A principal toxicidade que limita a dose administrada é a mielossupressão; entretanto, as náuseas e os vômitos podem ser intensos em alguns casos. Trata-se de um potente vesicante, e é preciso ter cuidado para evitar o extravasamento do fármaco durante sua administração.

Bendamustina

A bendamustina é um fármaco alquilante bifuncional que consiste em um anel benzimidazol de purina e uma mostarda nitrogenada. À semelhança de outros fármacos alquilantes, a bendamustina forma ligações cruzadas com o DNA, produzindo rupturas em fitas simples e duplas, com consequente inibição da síntese e da função do DNA. Essa molécula também inibe pontos de verificação da mitose e induz catástrofe mitótica, levando à morte celular. Convém assinalar que a resistência cruzada entre a bendamustina e outros fármacos alquilantes é apenas parcial, o que proporciona uma base racional para sua atividade clínica, apesar do desenvolvimento de resistência a outros fármacos alquilantes. Esse agente está aprovado para uso no tratamento da LLC, e observa-se também uma atividade em linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, mieloma múltiplo e câncer de mama. Os principais efeitos tóxicos que limitam a dose incluem mielossupressão, náuseas discretas e vômitos. Raramente, ocorrem reações de hipersensibilidade à infusão, exantema cutâneo e outras reações cutâneas.

ANÁLOGOS DA PLATINA

Na atualidade, são utilizados três análogos da platina na prática clínica: a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina. A cisplatina (cis-diaminodicloroplatina [II]) é um complexo metálico inorgânico, inicialmente descoberto em consequência da observação casual de que os complexos de platina neutros inibem a divisão e o crescimento filamentoso da *Escherichia coli*. Subsequentemente, foram sintetizados vários análogos da platina. Embora o mecanismo preciso de ação dos análogos da platina ainda não esteja bem esclarecido, acredita-se que eles exerçam seus efeitos citotóxicos da mesma maneira que os fármacos alquilantes.

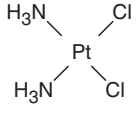
booksmedicos.org

TABELA 54-2 Agentes alquilantes e análogos da platina: atividade clínica e toxicidades

Fármaco alquilante	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Mecloretamina	Forma ligações cruzadas com o DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin	Náuseas e vômitos	Depressão moderada na contagem do sangue periférico; doses excessivas produzem grave depressão da medula óssea com leucopenia, trombocitopenia e sangramento; em certas ocasiões, ocorrem alopecia e cistite hemorrágica com a ciclofosfamida; pode-se evitar a cistite com hidratação adequada; o bussulfano está associado a pigmentação cutânea, fibrose pulmonar e insuficiência suprarrenal
Clorambucila	Igual ao anterior	LLC e linfoma não Hodgkin	Náuseas e vômitos	
Ciclofosfamida	Igual ao anterior	Câncer de mama, câncer de ovário, linfoma não Hodgkin, LLC, sarcoma de tecidos moles, neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomiossarcoma	Náuseas e vômitos	
Bendamustina	Igual ao anterior	LLC e linfoma não Hodgkin	Náuseas e vômitos	
Melfalano	Igual ao anterior	Mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	
Tiotepa	Igual ao anterior	Câncer de mama, câncer de ovário, câncer de bexiga superficial	Náuseas e vômitos	
Bussulfano	Igual ao anterior	LMC	Náuseas e vômitos	
Carmustina	Igual ao anterior	Câncer cerebral, linfoma Hodgkin e não Hodgkin	Náuseas e vômitos	Mielossupressão; raramente, doença pulmonar intersticial e nefrite intersticial
Lomustina	Igual ao anterior	Câncer cerebral	Náuseas e vômitos	
Altretamina	Igual ao anterior	Câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, neuropatia periférica, síndrome semelhante à gripe
Temozolomida	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Câncer cerebral, melanoma	Náuseas e vômitos, cefaleia e fadiga	Mielossupressão, elevação discreta nas provas de função hepática, fotossensibilidade
Procarbazina	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, tumores cerebrais	Depressão do sistema nervoso central	Mielossupressão, reações de hipersensibilidade
Dacarbazina	Metila o DNA e inibe sua síntese e função	Linfoma de Hodgkin, melanoma, sarcoma de tecidos moles	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, toxicidade para o sistema nervoso central com neuropatia, ataxia, letargia e confusão
Cisplatina	Forma ligações cruzadas intra e entre fitas do DNA; ligação a proteínas nucleares e citoplasmáticas	CPCNP, CPCP, câncer de mama, câncer de bexiga, colangiocarcinoma, câncer gastresofágico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer de células germinativas	Náuseas e vômitos	Nefrotoxicidade, neuropatia sensitiva periférica, ototoxicidade, disfunção nervosa
Carboplatina	Igual ao anterior	CPCNP e CPCP, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão; raramente, mielopatia periférica, toxicidade renal, disfunção hepática
Oxaliplatina	Igual ao anterior	Câncer colorretal, câncer gastresofágico, câncer de pâncreas	Náuseas e vômitos, disestesia laringofaríngea	Mielossupressão, neuropatia sensitiva periférica, diarreia

LLC, leucemia linfocítica crônica; LMC, leucemia mieloide crônica; CPCP, câncer de pulmão de células pequenas, CPCNP, câncer de pulmão de células não pequenas.

Desse modo, os análogos da platina matam as células tumorais em todas as fases do ciclo celular e ligam-se ao DNA pela formação de ligações cruzadas dentro das fitas e entre elas, levando, assim, à inibição da síntese e da função do DNA. O principal local de ligação é a posição N7 da guanina; entretanto, pode ocorrer também uma interação covalente com a posição N3 da adenina e a posição O6 da citosina. Além de terem como alvo o DNA, foi constatado que os análogos da platina se ligam a proteínas tanto citoplasmáticas como nucleares, o que também pode contribuir para seus efeitos citotóxicos e antitumorais. Os complexos de platina parecem exercer efeitos sinérgicos com alguns outros fármacos antineoplásicos, incluindo os agentes alquilantes, as fluoropirimidinas e os taxanos. As principais toxicidades dos análogos da platina estão relacionadas na Tabela 54-2.



Cisplatina

booksmedicos.org

A cisplatina possui atividade antitumoral importante contra uma ampla variedade de tumores sólidos, como o CPCNP e CPCP, o câncer esofágico e gástrico, o colangiocarcinoma, o câncer de cabeça e pescoço e os cânceres geniturinários, particularmente os cânceres testicular, de ovário e de bexiga. Quando utilizada em esquema de associação, a terapia à base de cisplatina tem produzido a cura do câncer testicular não seminomatoso. A cisplatina e outros análogos da platina são extensamente depurados pelos rins e excretados na urina. Em consequência, é necessário efetuar uma modificação da dose em pacientes com disfunção renal.

A carboplatina é um análogo da platina de segunda geração, com os mecanismos de ação citotóxica e de resistência e a farmacologia clínica idênticos aos descritos para a cisplatina. À semelhança da cisplatina, a carboplatina possui atividade de amplo espectro contra uma grande variedade de tumores sólidos. Todavia, diferentemente da cisplatina, a carboplatina exibe toxicidade renal e toxicidade gastrintestinal significativamente menores. Sua principal toxicidade que limita a dose é a mielossupressão. Por conseguinte, o fármaco tem sido bastante usado em esquemas de transplante para o tratamento de neoplasias hematológicas refratárias. Além disso, como não há necessidade de hidratação intravenosa durante a terapia, a carboplatina é considerada um fármaco de administração mais fácil e, por esse motivo, tem substituído a cisplatina em diversos esquemas de poliquimioterapia.

A oxaliplatina é um análogo da platina diaminociclo-hexano de terceira geração. O mecanismo de ação e a farmacologia clínica são idênticos aos da cisplatina e da carboplatina. Entretanto, os tumores que são resistentes à cisplatina ou à carboplatina com base em defeitos de reparo de pareamento impróprio não exibem resistência cruzada à oxaliplatina, e esse achado pode explicar a atividade desse composto de platina no câncer colorretal. A oxaliplatina foi inicialmente aprovada para uso como terapia de segunda linha em associação à fluoropirimidina, à 5-fluoruracila (5-FU) e à leucovorina, constituindo o denominado esquema FOLFOX, para tratamento do câncer colorretal metastático. Existem várias iterações do esquema FOLFOX, que atualmente se tornou o esquema de combinação mais largamente usado no tratamento de primeira linha do câncer colorretal avançado. Além disso, esse esquema é amplamente usado na terapia adjuvante do câncer de cólon de estágio III e câncer de cólon de estágio II de alto risco. Foi observada uma atividade clínica do fármaco em outros cânceres gastrintestinais, como câncer de pâncreas, gastresofágico e hepatocelular. A neurotoxicidade constitui a principal toxicidade que limita a dose administrada e manifesta-se na forma de neuropatia sensorial periférica. Existem duas formas de neurotoxicidade, uma aguda, que frequentemente é desencadeada e agravada pela exposição ao frio, e uma crônica, que depende da dose. Embora essa forma crônica dependa da dose cumulativa do fármaco administrado, ela tende a ser reversível, diferentemente da neurotoxicidade induzida pela cisplatina.

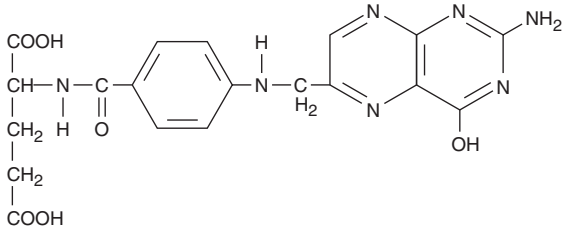
ANTIMETABÓLITOS

O desenvolvimento de fármacos com ações sobre o metabolismo intermediário das células em proliferação tem sido importante tanto do ponto de vista conceitual como do clínico. Embora ainda não se tenha descoberto qualquer propriedade bioquímica peculiar compartilhada com todas as células cancerosas, existem várias diferenças quantitativas no metabolismo entre as células cancerosas e as células normais que tornam as células cancerosas mais sensíveis aos antimetabólitos. Muitos desses fármacos foram planejados racionalmente e sintetizados com base no conhecimento dos processos celulares fundamentais, envolvidos na biossíntese do DNA. Os antimetabólitos e seus respectivos espectros clínicos e toxicidades são apresentados na Tabela 54-3 e discutidos a seguir.

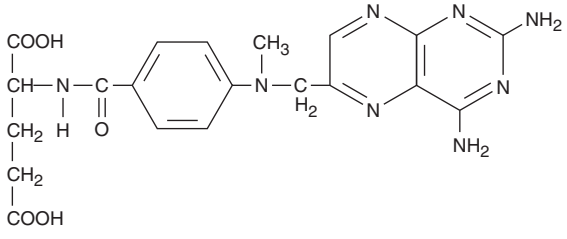
ANTIFOLATOS

Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um análogo do ácido fólico que se liga com alta afinidade ao sítio catalítico ativo da DHFR. Isso resulta em inibição da síntese de tetra-hidrofolato (THF), o importante transportador de um carbono para processos enzimáticos envolvidos na síntese original do timidilato, de nucleotídeos da purina e dos aminoácidos serina e metionina. Por conseguinte, a inibição desses vários processos metabólicos interfere na formação do DNA, do RNA e de proteínas-chave celulares (ver Figura 33-3). A formação intracelular de metabólitos de poliglutamato, com a adição de até 5 a 7 resíduos de glutamato, é de grande importância para a ação terapêutica do MTX, e esse processo é catalisado pela enzima folilpoliglutamato-sintase (FPGS). Os poliglutamatos do MTX são seletivamente retidos no interior das células cancerosas e exercem efeitos inibitórios aumentados sobre as enzimas envolvidas na biossíntese *de novo* de nucleotídeos de purina e timidilato, tornando-os importantes determinantes da ação citotóxica do MTX.



Ácido fólico



Metotrexato

Foram identificados vários mecanismos de resistência ao MTX, que incluem: (1) transporte diminuído do fármaco pelo carreador de folato reduzido ou pela proteína receptora de folato; (2) formação diminuída de poliglutamatos de MTX citotóxicos; (3) níveis aumentados da enzima-alvo DHFR por meio de amplificação gênica e outros mecanismos genéticos; e (4) alteração da proteína DHFR com afinidade reduzida pelo MTX. Estudos recentes também sugeriram que o acúmulo diminuído do fármaco pela ativação do transportador de resistência a

booksmedicos.org

TABELA 54-3 Antimetabólitos: atividade clínica e toxicidades

Fármaco	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas	Toxicidade
Capecitabina	Inibe a TS; incorporação da FUTP no RNA, resultando em alteração do processamento do RNA; incorporação do FdUTP no DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Câncer de mama, câncer colorretal, câncer gastresofágico, câncer hepatocelular, câncer de pâncreas	Diarreia, síndrome da mão e pé, mielossupressão, náuseas e vômitos
5-fluoruracila	Inibe a TS; incorporação da FUTP no RNA, resultando em alteração do processamento do RNA; incorporação do FdUTP no DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA	Câncer colorretal, câncer anal, câncer de mama, câncer gastresofágico, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular	Náuseas, mucosite, diarreia, depressão da medula óssea, neurotoxicidade
Metotrexato	Inibe a DHFR; inibe a TS; inibe a síntese original de nucleotídeos de purina	Câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, sarcoma osteogênico, linfoma primário do SNC, linfoma não Hodgkin, câncer de bexiga, coriocarcinoma	Mucosite, diarreia, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia
Pemetrexede	Inibe a TS, a DHFR e a síntese de nucleotídeo de purina	Mesotelioma, CPCNP	Mielossupressão, exantema cutâneo, mucosite, diarreia, fadiga, síndrome da mão e pé
Citarabina	Inibe o alongamento da cadeia de DNA, a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase, com formação reduzida de dNTP; incorporação do trifosfato de citarabina no DNA	LMA, LLA, LMC em crise blástica	Náuseas e vômitos, mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia, ataxia cerebelar
Gencitabina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase, com formação reduzida de dNTP; incorporação do trifosfato de gencitabina no DNA, resultando na inibição de sua síntese e função	Câncer de pâncreas, câncer de bexiga, câncer de mama, CPCNP, câncer ovariano, linfoma não Hodgkin, sarcoma de tecidos moles	Náuseas, vômitos, diarreia, mielossupressão
Fludarabina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase; incorporação do trifosfato de fludarabina no DNA; indução da apoptose	Linfoma não Hodgkin, LLC	Mielossupressão, imunossupressão, náuseas e vômitos, febre, mialgias, artralgias
Cladribina	Inibe a síntese e o reparo do DNA; inibe a ribonucleotídeo-redutase; incorporação do trifosfato de cladribina no DNA; indução da apoptose	Leucemia de células pilosas, LLC, linfoma não Hodgkin	Mielossupressão, náuseas, vômitos e imunossupressão
6-mercaptopurina (6-MP)	Inibe a síntese original de nucleotídeos de purina; incorporação do trifosfato no RNA e no DNA	LMA	Mielossupressão, imunossupressão e hepatotoxicidade
6-tioguanina	Igual ao da 6-MP	LLA, LMA	Igual à do anterior

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LLC, leucemia linfocítica crônica; LMC, leucemia mieloide crônica; DHFR, di-hidrofolato redutase; dNTP, trifosfato de desoxirribonucleotídeo; FdUTP, 5-fluorodesoxiuridina-5′-trifosfato; FUTP, 5-fluoruridina-5′-trifosfato; TS, timidilato sintase.

múltiplos fármacos, a glicoproteína P170, também pode resultar em resistência ao fármaco.

O MTX é administrado por via intravenosa, intratecal ou oral. Entretanto, a biodisponibilidade oral é saturável e errática em doses acima de 25 mg/m^2. A excreção renal constitui a principal via de eliminação, mediada por filtração glomerular e secreção tubular. Em consequência, é necessário efetuar uma modificação da dose na presença de disfunção renal. Além disso, é preciso ter cuidado quando o MTX é administrado na presença de fármacos como o ácido acetilsalicílico, agentes anti-inflamatórios não esteroides, penicilina e cefalosporinas, visto que esses fármacos inibem a excreção renal do MTX. Os efeitos biológicos do MTX podem ser revertidos pela administração do folato reduzido leucovorina (5-formiltetra-hidrofolato), ou pela L-leucovorina, que é o enantiômero ativo. A leucovorina, como resgate, é usada em associação com a terapia com MTX em altas doses para resgatar as células normais de uma toxicidade excessiva, e também tem sido usada em casos de superdosagem acidental do fármaco. Os principais efeitos colaterais estão relacionados na Tabela 54-3.

Pemetrexede

O pemetrexede é um análogo antifolato pirrolopirimidina, com atividade na fase S do ciclo celular. Como no caso do MTX, o pemetrexede é transportado na célula pelo carreador de folato reduzido e exige sua ativação pela FPGS para produzir formas de poliglutamato. Embora esse agente tenha como alvo a DHFR e as enzimas envolvidas na biossíntese original de nucleotídeos de purina, seu principal mecanismo de ação consiste na inibição da timidilato-sintase. Na atualidade, esse antifolato está aprovado para uso em associação com cisplatina no tratamento do mesotelioma, como fármaco isolado na terapia de segunda linha do CPCNP, em associação com a cisplatina para o tratamento de primeira linha do CPCNP e, mais recentemente, como terapia de manutenção de pacientes com CPCNP, cuja doença não evoluiu depois de quatro ciclos de quimioterapia à base de platina. À semelhança do MTX, o pemetrexede é excretado principalmente na urina, e é necessária uma modificação da dose em pacientes com disfunção renal. Os principais efeitos colaterais incluem mielossupressão, exantema cutâneo,

booksmedicos.org

mucosite, diarreia, fadiga e síndrome da mão e pé. Convém assinalar que a suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B_{12} parece reduzir os efeitos tóxicos associados ao pemetrexede, sem interferir em sua eficácia clínica. A síndrome da mão e pé manifesta-se por eritema doloroso e edema das mãos e dos pés, e foi constatado que o tratamento com dexametasona é efetivo para reduzir tanto a incidência como a gravidade dessa toxicidade.

Pralatrexato

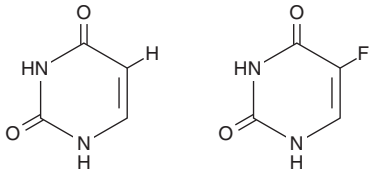
O pralatrexato é um análogo antifolato 10-deaza-aminopterina que, como no caso do MTX, é transportado para dentro da célula pelo carreador de folato reduzido (CFR), exigindo sua ativação pela FPGS para produzir formas de poliglutamato. Todavia, essa molécula foi desenvolvida para ser um substrato mais potente da proteína carreadora CFR-1, bem como um melhor substrato para a FPGS. O pralatrexato inibe a DHFR e as enzimas envolvidas na biossíntese *de novo* dos nucleotídeos de purina, bem como a TS. Embora tenha sido originalmente desenvolvido para o tratamento do CPCNP, o pralatrexato está aprovado, hoje, para uso no tratamento de linfomas de células T periférico refratário ou que sofreu recidiva. À semelhança dos outros análogos de antifolato, o pralatrexato é excretado principalmente na urina, e é necessária uma modificação da dose na presença de disfunção renal. Os principais efeitos colaterais consistem em mielossupressão, exantema cutâneo, mucosite, diarreia e fadiga. A suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina B_{12} parece reduzir os efeitos tóxicos associados ao pralatrexato, sem interferir em sua eficácia clínica.

FLUOROPIRIMIDINAS

5-fluoruracila

A 5-fluoruracila (5-FU) é inativa em sua forma original e exige ativação, por uma complexa série de reações enzimáticas, aos metabólitos ribosil e desoxirribosil nucleotídeos. Um desses metabólitos, o 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato (FdUMP), forma um complexo ternário de ligação covalente com a enzima timidilato-sintase e o folato reduzido 5,10-metilenotetra-hidrofolato, uma reação fundamental para a síntese original do timidilato. Esse processo leva à inibição da síntese do DNA por "morte por falta de timina". A 5-FU é convertida em 5-fluoruridina-5′-trifosfato (FUTP), que é então incorporado ao RNA, onde interfere no processo do RNA e na tradução do mRNA. Além disso, a 5-FU é convertida em 5-fluorodesoxiuridina-5′-trifosfato (FdUTP), que pode ser incorporado no DNA celular, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. Por conseguinte, acredita-se que a citotoxicidade da 5-FU seja o resultado de seus efeitos combinados sobre eventos mediados pelo DNA e pelo RNA.

A 5-FU é administrada por via intravenosa, e a atividade clínica do fármaco depende de seu esquema de administração. Em virtude de sua meia-vida bastante curta, na ordem de 10 a 15 minutos, os esquemas de infusão têm sido preferidos aos esquemas de injeção direta em bolo. Até 80 a 85% de uma dose de 5-FU é catabolizada pela enzima di-hidropirimidina-desidrogenase (DPD). Convém assinalar a observação de uma síndrome farmacogenética envolvendo uma deficiência parcial ou completa da enzima DPD, que ocorre em até 5% dos pacientes com câncer. Nesse contexto particular, ocorre toxicidade grave na forma de mielossupressão, diarreia, náuseas e vômitos e neurotoxicidade.



A 5-FU continua sendo o agente mais usado no tratamento do câncer colorretal, tanto como terapia adjuvante como para a doença avançada. Além disso, possui atividade contra uma ampla variedade de tumores sólidos, incluindo cânceres de mama, estômago, pâncreas, esôfago, fígado, cabeça e pescoço e ânus. Os principais efeitos tóxicos consistem em mielossupressão, toxicidade gastrintestinal na forma de mucosite e diarreia, toxicidade cutânea manifestada pela síndrome da mão e pé e neurotoxicidade.

Capecitabina

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina, um profármaco com biodisponibilidade oral de 70 a 80%. À semelhança da 5-FU, a capecitabina é inativa em sua forma original e sofre extenso metabolismo no fígado pela enzima carboxilesterase a um intermediário, a 5′-desoxi-5-fluorocitidina. Em seguida, esse metabólito é convertido em 5′-desoxi-5-fluoruridina pela enzima citidina-desaminase. Essas duas etapas iniciais ocorrem principalmente no fígado. O metabólito 5′-desoxi-5-fluoruridina é finalmente hidrolisado pela timidina-fosforilase a 5-FU diretamente no tumor. Foi constatado que a expressão da timidina-fosforilase apresenta-se significativamente maior em uma ampla variedade de tumores sólidos do que no tecido normal correspondente, particularmente no câncer de mama e no câncer colorretal.

A capecitabina é usada no tratamento do câncer de mama metastático, como monoterapia ou em associação a outros agentes antineoplásicos, incluindo docetaxel, paclitaxel, lapatinibe, ixabepilona e trastuzumabe. A capecitabina também foi aprovada para uso na terapia adjuvante do câncer de cólon de estágio III e de estágio II de alto risco, bem como para o tratamento do câncer colorretal metastático como monoterapia. No momento, esforços significativos estão sendo envidados para a associação desse fármaco com outros agentes citotóxicos ativos, como o irinotecano e a oxaliplatina. O esquema de capecitabina/oxaliplatina é hoje muito usado para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Os principais efeitos tóxicos da capecitabina consistem em diarreia e na síndrome da mão e pé. Embora se possa observar também a ocorrência de mielossupressão, náuseas, vômitos e mucosite com esse fármaco, sua incidência é significativamente menor do que a observada com a 5-FU intravenosa.

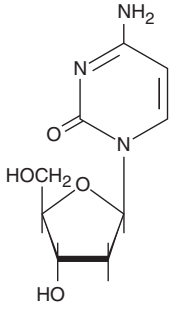
ANÁLAGOS DA DESOXICITIDINA

Citarabina

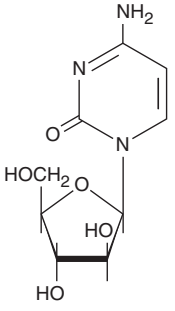
A citarabina (ara-C) é um antimetabólito específico da fase S, que é convertido pela desoxicitidina cinase no 5′-mononucleotídeo

booksmedicos.org

(ara-CMP). A ara-CMP é ainda metabolizada nos metabólitos difosfato e trifosfato, e acredita-se que o trifosfato de ara-CTP seja o principal metabólito citotóxico. A ara-CTP inibe de forma competitiva a DNA-polimerase-α e a DNA-polimerase-β, resultando, assim, em bloqueio da síntese e do reparo do DNA, respectivamente. Esse metabólito também é incorporado ao RNA e ao DNA. A incorporação ao DNA resulta em interferência no alongamento da cadeia e em ligação defeituosa de fragmentos de DNA recém-sintetizado. A retenção celular da ara-CTP parece estar relacionada com sua letalidade para as células malignas.



Citosina desoxirribosídeo



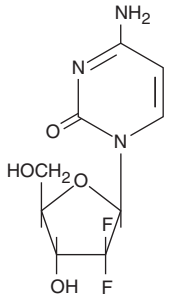
Citosina arabinosídeo (citarabina)

Após administração intravenosa, o fármaco sofre rápida depuração, e a maior parte da dose administrada é desaminada em formas inativas. O equilíbrio estequiométrico entre o nível de ativação e o catabolismo da citarabina é importante para determinar sua eventual citotoxicidade.

A atividade clínica da citarabina depende muito de seu esquema de administração, e, em virtude de sua rápida degradação, o fármaco costuma ser administrado por infusão contínua durante um período de 5 a 7 dias. Sua atividade limita-se exclusivamente ao tratamento de neoplasias malignas hematológicas, como a LMA e o linfoma não Hodgkin. Esse fármaco não apresenta qualquer atividade contra os tumores sólidos. Os principais efeitos colaterais associados à terapia com citarabina consistem em mielossupressão, mucosite, náuseas, vômitos e neurotoxicidade com a terapia em altas doses.

Gencitabina

A gencitabina é um análogo da desoxicitidina com flúor substituído, que é inicialmente fosforilada pela enzima desoxicitidina-cinase na forma monofosfato e, em seguida, por outras nucleosídeos-cinase nas formas difosfato e trifosfato de nucleotídeo. Acredita-se que o efeito antitumoral resulte de vários mecanismos: inibição da ribonucleotídeo-redutase pelo difosfato de gencitabina, que diminui os níveis de trifosfatos de desoxirribonucleotídeos necessários à síntese do DNA; inibição da DNA-polimerase-α e da DNA-polimerase-β pelo trifosfato de gencitabina, com consequente bloqueio da síntese e do reparo do DNA; e incorporação do trifosfato de gencitabina ao DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. Após a incorporação do trifosfato de gencitabina ao DNA, apenas um nucleotídeo adicional pode ser acrescentado à fita de DNA em crescimento, resultando em terminação da cadeia.



Gencitabina

Diferentemente da citarabina, que é inativa nos tumores sólidos, a gencitabina possui atividade de amplo espectro contra tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas. Esse análogo de nucleosídeo foi inicialmente aprovado para uso no tratamento do câncer de pâncreas avançado; todavia, hoje em dia, é amplamente usada no tratamento de uma grande variedade de neoplasias malignas, incluindo CPCNP, câncer de bexiga, câncer de ovário, sarcoma de tecidos moles e linfoma não Hodgkin. A mielossupressão na forma de neutropenia constitui o principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco. Ocorrem náuseas e vômitos em 70% dos pacientes, tendo sido observada também uma síndrome semelhante à gripe. Em raros casos, foi relatada a ocorrência de síndromes de microangiopatia renal, incluindo síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica.

ANTAGONISTAS DAS PURINAS

6-tiopurinas

A 6-mercaptopurina (6-MP) foi o primeiro dos análogos das tiopurinas cuja eficácia foi constatada na terapia do câncer. Esse fármaco é usado principalmente no tratamento da leucemia aguda infantil, e um análogo estreitamente relacionado, a azatioprina, é utilizado como agente imunossupressor (ver Capítulo 55). A exemplo de outras tiopurinas, a 6-MP é inativa em sua forma original e precisa ser metabolizada pela hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase (HGPRT) para formar o monofosfato nucleotídeo ácido 6-tioinosínico que, por sua vez, inibe várias enzimas envolvidas na síntese original de nucleotídeos de purina (Figura 54-6). A forma monofosfato é finalmente metabolizada à forma trifosfato, que pode ser então incorporada ao RNA e ao DNA. Verifica-se também a formação de quantidades significativas de ácido tioguanílico e de 6-metilmercaptopurina ribotídeo (MMPR) a partir da 6-MP. Esses metabólitos podem contribuir para sua ação citotóxica.

A 6-tioguanina (6-TG) também inibe várias enzimas na via de biossíntese original dos nucleotídeos de purina (Figura 54-6). Em consequência, são produzidas diversas lesões metabólicas, incluindo inibição da interconversão dos nucleotídeos de purina; redução dos níveis intracelulares de nucleotídeo de guanina, resultando em inibição da síntese de glicoproteínas; interferência na formação do DNA e do RNA, e incorporação de nucleotídeos de tiopurina tanto no DNA como no RNA. A 6-TG possui ação sinérgica quando utilizada em associação com citarabina no tratamento da leucemia aguda do adulto.

A 6-MP é convertida em um metabólito inativo (ácido 6-tioúrico) por uma reação de oxidação catalisada pela xantina-oxidase, ao

booksmedicos.org

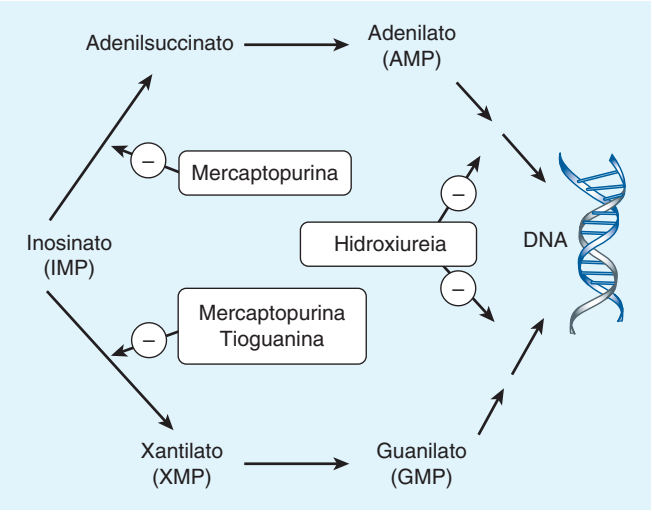
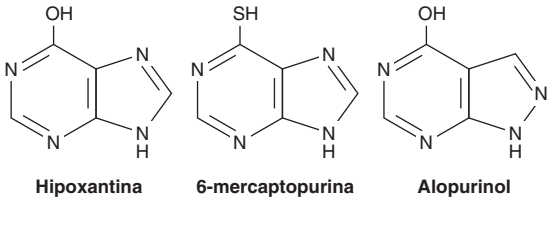
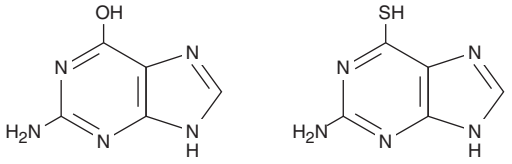


FIGURA 54-6 Mecanismo de ação da 6-mercaptopurina e da 6-tioguanina.

passo que a 6-TG sofre desaminação. Isso representa um problema importante, visto que o análogo da purina alopurinol, um potente inibidor da xantina-oxidase, frequentemente é usado como medida de suporte no tratamento das leucemias agudas, a fim de evitar o desenvolvimento de hiperuricemia que costuma ocorrer com a lise das células tumorais. Como o alopurinol inibe a xantina-oxidase, a terapia simultânea com alopurinol e 6-MP resultaria em níveis aumentados de 6-MP, com consequente toxicidade excessiva. Nessa situação, é preciso reduzir a dose de mercaptopurina em 50 a 75%. Em contrapartida, essa interação não ocorre com a 6-TG, que pode ser administrada em doses integrais com o alopurinol.





As tiopurinas também são metabolizadas pela enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT), em que um grupo metila está ligado ao anel tiopurina. Os pacientes que apresentam síndrome farmacogenética envolvendo a deficiência parcial ou completa dessa enzima apresentam risco aumentado de desenvolver efeitos tóxicos graves na forma de mielossupressão e toxicidade gastrintestinal, com mucosite e diarreia.

Fludarabina

O fosfato de fludarabina sofre rápida desfosforilação a 2-fluoro-arabinofuranosiladenosina e, em seguida, fosforilação intracelular pela desoxicitidina cinase ao monofosfato, que é finalmente convertido no trifosfato. O trifosfato de fludarabina interfere nos processos de síntese e de reparo do DNA por meio da inibição da DNA polimerase α e da DNA polimerase β. A forma trifosfato também pode ser diretamente incorporada ao DNA, resultando em inibição da síntese e da função do DNA. O metabólito difosfato de fludarabina inibe a ribonucleotídeo-redutase, com consequente inibição dos trifosfatos de desoxirribonucleotídeo essenciais. Por fim, a fludarabina leva ao processo de apoptose nas células suscetíveis por mecanismos que ainda não foram elucidados. Esse análogo de nucleotídeo de purina é usado principalmente no tratamento do linfoma não Hodgkin de baixo grau e da LLC. A fludarabina é administrada por via parenteral, e 25 a 30% do fármaco original é excretado na urina. A mielossupressão constitui a principal toxicidade que limita a dose administrada. A fludarabina é um potente imunossupressor com efeitos inibitórios sobre as células T CD4 e CD8. Os pacientes apresentam risco aumentado de contrair infecções oportunistas, como fungo, herpes e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PPC). Os pacientes devem receber profilaxia contra PPC com sulfametoxazol-trimetoprima (em comprimidos de força dupla), pelo menos três vezes por semana, devendo esse esquema ser mantido por até um ano após interrupção da terapia com fludarabina.

Cladribina

A cladribina (2-clorodesoxiadenosina) é um análogo do nucleosídeo de purina com alta especificidade para as células linfoides. A cladribina, que é inativa em sua forma original, é inicialmente fosforilada pela desoxicitidina-cinase na forma monofosfato e metabolizada finalmente à forma trifosfato, que pode ser então incorporada ao DNA. O metabólito trifosfato também pode interferir na síntese e no reparo do DNA pela inibição da DNA-polimerase-α e da DNA-polimerase-β, respectivamente. A cladribina está indicada para o tratamento da leucemia de células pilosas e apresenta atividade contra outras neoplasias linfoides de baixo grau, como LLC e linfoma não Hodgkin de baixo grau. Este fármaco em geral é administrado em infusão contínua durante sete dias; nessas condições, apresenta um perfil de segurança muito controlável, e a principal toxicidade consiste em mielossupressão transitória. A exemplo de outros análogos de nucleosídeo da purina, o fármaco possui efeitos imunossupressores, e foi observada uma redução das células T CD4 e CD8 de mais de um ano de duração.

PRODUTOS NATURAIS COMO FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS PARA O CÂNCER

ALCALOIDES DA VINCA

Vimblastina

A vimblastina é um alcaloide derivado da planta pervinca *Vinca rosea*. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da polimerização da tubulina, que impede a montagem dos microtúbulos, uma importante parte do citoesqueleto e do fuso mitótico. Esse efeito inibitório resulta em parada da mitose na metáfase, interrompendo a divisão celular, com consequente morte da célula. A vimblastina e outros alcaloides da vinca são metabolizados

booksmedicos.org

pelo sistema P450 hepático, e a maior parte do fármaco é excretada nas fezes pelo sistema hepatobiliar. Por esse motivo, é necessário efetuar uma modificação da dose na presença de disfunção hepática. Os principais efeitos colaterais estão relacionados na Tabela 54-4 e consistem em náuseas, vômitos, supressão da medula óssea e alopecia. A vimblastina também é um potente vesicante, e é preciso ter cuidado em sua administração. O fármaco possui atividade clínica no tratamento dos linfomas Hodgkin e não Hodgkin, do câncer de mama e do câncer de células germinativas.

TABELA 54-4 Produtos naturais como fármacos quimioterápicos para o câncer: atividade clínica e toxicidades

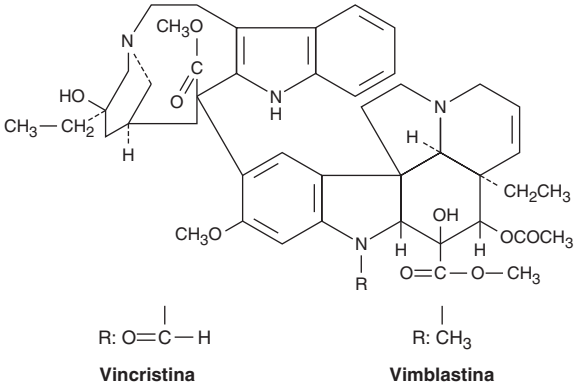
Fármaco	Mecanismo de ação	Aplicações clínicas[1]	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Bleomicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de fitas simples e duplas do DNA	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, câncer de células germinativas, câncer de cabeça e pescoço	Reações alérgicas, febre, hipotensão	Toxicidade cutânea, fibrose pulmonar, mucosite, alopecia
Daunorrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de fitas simples e duplas do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	LMA, LLA	Náuseas e vômitos, febre, urina vermelha (sem hematúria)	Cardiotoxicidade (ver texto), alopecia, mielossupressão
Docetaxel	Inibe a mitose	Câncer de mama, CPCNP, câncer de próstata, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ovário, câncer de bexiga	Hipersensibilidade	Neurotoxicidade, retenção de líquido, mielossupressão com neutropenia
Doxorrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de fitas simples e duplas do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	Câncer de mama, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, sarcoma de tecidos moles, câncer ovariano, CPCNP e CPCP, câncer de tireoide, tumor de Wilms, neuroblastoma	Náuseas, urina vermelha (sem hematúria)	Cardiotoxicidade (ver texto), alopecia, mielossupressão, estomatite
Etoposídeo	Inibe a topoisomerase II	CPCNP e CPCP; linfoma não Hodgkin, câncer gástrico	Náuseas, vômitos, hipotensão	Alopecia, mielossupressão
Idarrubicina	Ligação de radicais livres de oxigênio ao DNA, causando rupturas de fitas simples e duplas do DNA; inibe a topoisomerase II; intercala-se no DNA	LMA, LLA, LMC em crise blástica	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, cardiotoxicidade
Irinotecano	Inibe a topoisomerase I	Câncer colorretal, câncer gastresofágico, CPCNP e CPCP	Diarreia, náuseas, vômitos	Diarreia, mielossupressão, náuseas e vômitos
Mitomicina	Atua como fármaco alquilante e forma ligações cruzadas com o DNA; formação de radicais livres de oxigênio, que têm como alvo o DNA	Câncer de bexiga superficial, câncer gástrico, câncer de mama, CPCNP, câncer de cabeça e pescoço (em associação com radioterapia)	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, anorexia e fadiga, síndrome hemolítico-urêmica
Paclitaxel	Inibe a mitose	Câncer de mama, CPCNP e CPCP, câncer de ovário, câncer gastresofágico, câncer de próstata, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço	Náuseas, vômitos, hipotensão, arritmias, hipersensibilidade	Mielossupressão, neuropatia sensorial periférica
Topotecana	Inibe a topoisomerase I	CPCNP, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão
Vimblastina	Inibe a mitose	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, câncer de células germinativas, câncer de mama, sarcoma de Kaposi	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, mucosite, alopecia, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), eventos vasculares
Vincristina	Inibe a mitose	LLA, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, rabdomiossarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms	Nenhuma	Neurotoxicidade com neuropatia periférica, íleo paralítico, mielossupressão, alopecia, SIADH
Vinorelbina	Inibe a mitose	CPCNP, câncer de mama, câncer de ovário	Náuseas e vômitos	Mielossupressão, constipação intestinal, SIADH

[1]Ver Tabela 54-3 para as siglas.

booksmedicos.org

Vincristina

A vincristina é outro derivado alcaloide da *V. rosea*, estreitamente relacionada com a vimblastina em sua estrutura. O mecanismo de ação, o mecanismo de resistência e a farmacologia clínica desse fármaco são idênticos aos da vimblastina. Apesar dessas semelhanças com a vimblastina, a vincristina exibe um espectro de atividade clínica e perfil de segurança notavelmente diferente.



Vincristina **Vimblastina**

A vincristina tem sido eficaz em associação com a prednisona para indução de remissão na leucemia linfoblástica aguda em crianças. Também é ativa em diversas neoplasias hematológicas, como os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e o mieloma múltiplo, bem como em vários tumores pediátricos, como o rabdomiossarcoma, o neuroblastoma, o sarcoma de Ewing e o tumor de Wilms.

O principal efeito tóxico que limita a dose do fármaco consiste em neurotoxicidade, que costuma se manifestar na forma de neuropatia sensorial periférica, embora se tenha observado a ocorrência de disfunção do sistema nervoso autônomo com hipotensão ortostática, retenção urinária, íleo paralítico ou constipação intestinal, paralisia de nervos cranianos, ataxia, convulsões e coma. Apesar de sua ocorrência, a mielossupressão é, em geral, mais discreta e muito menos significativa do que a observada com o uso da vimblastina. O outro efeito adverso que pode surgir consiste na síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Vinorelbina

A vinorelbina é um derivado semissintético da vimblastina cujo mecanismo de ação é idêntico ao da vimblastina e da vincristina, isto é, inibição da mitose das células na fase M pela inibição da polimerização da tubulina. Esse agente possui atividade no CPCNP, no câncer de mama e no câncer de ovário. A mielossupressão com neutropenia constitui o efeito tóxico que limita a dose do fármaco; entretanto, outros efeitos colaterais incluem náuseas e vômitos, elevações transitórias das provas de função hepática, neurotoxicidade e SIADH.

TAXANOS E OUTROS FÁRMACOS ANTIMICROTÚBULOS

O **paclitaxel** é um éster alcaloide derivado do teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*) e do teixo europeu (*Taxus baccata*). O fármaco atua como veneno do fuso mitótico, por sua ligação de alta afinidade aos microtúbulos, com aumento da polimerização da tubulina. Essa promoção da montagem dos microtúbulos pelo paclitaxel ocorre na ausência de proteínas associadas aos microtúbulos e do trifosfato de guanosina, resultando em inibição da mitose e divisão celular.

O paclitaxel possui atividade significativa em uma ampla variedade de tumores sólidos, incluindo câncer de ovário, câncer de mama avançado, CPCNP e CPCP, cânceres de cabeça e pescoço, de esôfago, de próstata e de bexiga, bem como sarcoma de Kaposi relacionado com a Aids. O fármaco é extensamente metabolizado pelo sistema hepático P450, e quase 80% do fármaco são excretados nas fezes por via hepatobiliar. Por esse motivo, é necessário efetuar uma redução da dose em pacientes com disfunção hepática. Os principais efeitos tóxicos que limitam a dose do fármaco estão relacionados na Tabela 54-4. Podem ser observadas reações de hipersensibilidade em até 5% dos pacientes; todavia, a incidência é significativamente reduzida por pré-medicação com dexametasona, difenidramina e bloqueador H_2.

Foi aprovada uma nova formulação de paclitaxel ligado à albumina para uso no câncer de mama metastático. Diferentemente do paclitaxel, essa formulação não está associada a reações de hipersensibilidade, não havendo necessidade de pré-medicação para evitar essas reações. Além disso, esse fármaco apresenta efeitos mielossupressores significativamente reduzidos em comparação com o paclitaxel, e a neurotoxicidade observada parece ser mais facilmente reversível do que aquela observada com o paclitaxel.

O **docetaxel** é um taxano semissintético derivado do teixo europeu. Seu mecanismo de ação, o seu metabolismo e a eliminação são idênticos aos do paclitaxel. O fármaco foi aprovado para uso como terapia de segunda linha no câncer de mama avançado e no CPCNP; além disso, apresenta atividade significativa no câncer de cabeça e pescoço, CPCP, câncer gástrico, câncer de ovário avançado refratário à platina e câncer de bexiga. Os principais efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

O **cabazitaxel** é um taxano semissintético produzido a partir de um precursor extraído do teixo, com mecanismo de ação, metabolismo e eliminação idênticos aos dos outros taxanos. Todavia, diferentemente dos demais taxanos, o cabazitaxel é um substrato fraco para a bomba de efluxo da glicoproteína P de resistência a múltiplos fármacos e, portanto, pode ser útil no tratamento de tumores resistentes a múltiplos fármacos. O cabazitaxel está aprovado em associação com prednisona na terapia de segunda linha no câncer de próstata metastático refratário a hormônios, previamente tratado com esquemas contendo docetaxel. Os principais efeitos tóxicos consistem em mielossupressão, neurotoxicidade e reações alérgicas.

Apesar de não ser estritamente um taxano, a **ixabepilona** é um análogo de epotilona B semissintético que atua como inibidor dos microtúbulos e que se liga diretamente às subunidades de tubulina β nos microtúbulos, resultando em inibição da dinâmica microtubular normal. Por conseguinte, a ixabepilona é ativa na fase M do ciclo celular. Esse agente, hoje em dia, está aprovado para o tratamento do câncer de mama metastático em associação com a fluoropirimidina oral, a capecitabina, ou como monoterapia. Convém assinalar que a ixabepilona continua apresentando atividade contra tumores resistentes a fármacos que hiperexpressam a glicoproteína P ou mutações da tubulina. Os principais efeitos colaterais consistem em mielossupressão, reações de hipersensibilidade e neurotoxicidade, na forma de neuropatia sensorial periférica. A **eribulina** é um análogo sintético da halicondrina B, que

booksmedicos.org

inibe a função dos microtúbulos, com consequente bloqueio na fase G_2-M do ciclo celular. Esse agente parece ser menos sensível à bomba de efluxo da glicoproteína P mediada por resistência a múltiplos fármacos, e continua tendo atividade nos tumores resistentes a fármacos que hiperexpressam a proteína P. Está atualmente aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

EPIPODOFILOTOXINAS

O **etoposídeo** é um derivado semissintético da podofilotoxina, que é extraída da raiz do podófilo *(Podophyllum peltatum)*. Nos Estados Unidos, formulações intravenosas e orais do etoposídeo estão aprovadas para uso clínico. A biodisponibilidade oral é de cerca de 50%, de modo que a dose oral deve ser duas vezes a dose intravenosa. Até 30 a 50% do fármaco são excretados na urina, e é necessária uma redução da dose em pacientes com disfunção renal. O principal modo de ação consiste na inibição da enzima do DNA, a topoisomerase II. O etoposídeo apresenta atividade clínica no câncer de células germinativas, no CPCP e CPCNP, nos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e no câncer gástrico. Os principais efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

CAMPTOTECINAS

As camptotecinas são produtos naturais derivados da árvore *Camptotheca acuminata*, originalmente encontrada na China. Essas substâncias inibem a atividade da topoisomerase I, a enzima-chave responsável pela quebra e religação das fitas simples de DNA. A inibição da enzima resulta em lesão do DNA. A **topotecana** e o **irinotecano** são dois análogos das camptotecinas, que são usados na prática clínica nos Estados Unidos. Apesar de ambos inibirem o mesmo alvo molecular, seu espectro de atividade clínica é muito diferente.

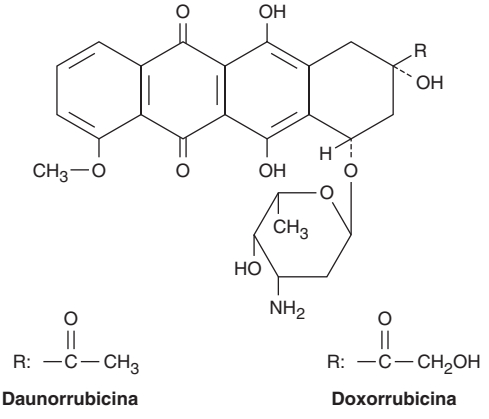
A topotecana está indicada para o tratamento do câncer de ovário avançado como terapia de segunda linha após tratamento inicial com terapia à base de platina. Foi também aprovada como terapia de segunda linha do CPCP. A principal via de eliminação é a excreção renal, de modo que é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal. O irinotecano é um profármaco convertido principalmente no fígado pela enzima carboxilesterase no metabólito SN-38, que é 1.000 vezes mais potente como inibidor da topoisomerase I do que o composto original. Diferentemente da topotecana, o irinotecano e o metabólito SN-38 são eliminados principalmente na bile e nas fezes, e é necessário efetuar uma redução na dose na presença de disfunção hepática. O irinotecano foi originalmente aprovado como terapia de segunda linha em pacientes com câncer colorretal metastático que não responderam à terapia à base de fluoruracila. Na atualidade, está aprovado como terapia de primeira linha quando usado em associação com a 5-FU e a leucovorina. A mielossupressão e a diarreia constituem os dois efeitos colaterais mais comuns (Tabela 54-4). Existem duas formas de diarreia: uma forma precoce, que ocorre dentro de 24 horas após a administração do fármaco e que se acredita ser um evento colinérgico tratado de forma efetiva com atropina, e uma forma tardia, que costuma surgir dentro de 2 a 10 dias após o tratamento. A diarreia tardia pode ser intensa, resultando em desequilíbrio eletrolítico significativo e desidratação em alguns casos.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS

A triagem de produtos microbianos levou à descoberta de diversos compostos inibidores do crescimento, que demonstraram ser clinicamente úteis na quimioterapia do câncer. Muitos desses antibióticos ligam-se ao DNA por sua intercalação entre bases específicas e bloqueiam a síntese de RNA, DNA ou ambos, produzem clivagem das fitas de DNA e interferem na replicação celular. Todos os antibióticos atualmente utilizados na prática clínica contra o câncer são produtos de várias cepas dos microrganismos do solo *Streptomyces*. Esses antibióticos incluem as antraciclinas, a bleomicina e a mitomicina.

ANTRACICLINAS

Os antibióticos antraciclínicos, isolados de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, estão entre os fármacos antineoplásicos citotóxicos mais amplamente usados. As estruturas de dois congêneres, a doxorrubicina e a daunorrubicina, estão ilustradas adiante. Vários outros análogos das antraciclinas passaram a ser usados na prática clínica, como a idarrubicina, a epirrubicina e a mitoxantrona. As antraciclinas exercem sua ação citotóxica por meio de quatro mecanismos principais: (1) inibição da topoisomerase II; (2) ligação de alta afinidade ao DNA por intercalação, com consequente bloqueio da síntese de DNA e RNA, bem como ruptura das fitas de DNA; (3) produção de radicais livres de semiquinona e radicais livres de oxigênio, por um processo redutor mediado por enzima e dependente de ferro; e (4) ligação às membranas celulares, alterando a fluidez e o transporte de íons. Embora os mecanismos precisos pelos quais as antraciclinas exercem seus efeitos citotóxicos ainda não estejam definidos (e possam depender do tipo de tumor específico), já está bem estabelecido que o mecanismo de radicais livres constitui a causa da cardiotoxicidade associada às antraciclinas (Tabela 54-4).



Daunorrubicina **Doxorrubicina**

As antraciclinas são administradas por via intravenosa. Esses fármacos são metabolizados extensamente no fígado, com redução e hidrólise dos substituintes dos anéis. O metabólito hidroxilado é uma espécie ativa, ao passo que a aglicona é inativa. Até 50% do fármaco é iluminado nas fezes por excreção biliar, e é necessário reduzir a dose em pacientes com disfunção hepática. Embora as antraciclinas sejam habitualmente administradas em um esquema a cada três semanas, foi constatado que esquemas alternativos de administração, como uma baixa dose por semana ou infusões contínuas de 72 a 96 horas, produzem uma eficácia clínica equivalente, com redução da toxicidade.

booksmedicos.org

A **doxorrubicina** é um dos fármacos antineoplásicos de maior importância na prática clínica, com acentuada atividade clínica nos cânceres de mama, endométrio, ovário, testículo, tireoide, estômago, bexiga, fígado e pulmão; nos sarcomas de tecido mole; e em vários cânceres infantis, incluindo neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteossarcoma e rabdomiossarcoma. Além disso, possui atividade clínica em neoplasias malignas hematológicas, como a leucemia linfoblástica aguda, o mieloma múltiplo e os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Em geral, a doxorrubicina é usada em associação com outros agentes antineoplásicos (p. ex., ciclofosfamida, cisplatina e 5-FU), e verifica-se uma melhor atividade clínica com os esquemas de associação do que com a monoterapia.

A **daunorrubicina** foi o primeiro fármaco isolado dessa classe. Ela continua sendo utilizada no tratamento da LMA. Em contrapartida com a doxorrubicina, sua eficácia em tumores sólidos é limitada.

A **idarrubicina** é um análogo de glicosídeo antraciclínico semissintético da daunorrubicina. O fármaco está aprovado para uso em associação com a citarabina na terapia de indução da LMA. Quando associada à citarabina, a idarrubicina parece ser mais ativa do que a daunorrubicina na produção de remissões completas e na melhora de sobrevida em pacientes com LMA.

A **epirrubicina** é um análogo da antraciclina com mecanismo de ação e farmacologia clínica idênticos aos de todas as outras antraciclinas. Foi aprovada inicialmente para uso como componente da terapia adjuvante no câncer de mama de estágio inicial com linfonodos positivos, porém também é utilizada no tratamento do câncer de mama metastático e do câncer gastresofágico.

A **mitoxantrona** (di-hidroxiantracenediona) é um composto do antraceno cuja estrutura assemelha-se ao anel da antraciclina. Ela liga-se ao DNA, produzindo a quebra das fitas, e inibe a síntese tanto do DNA como do RNA. Na atualidade, a mitoxantrona é utilizada no tratamento do câncer de próstata avançado, refratário a hormônios, e do linfoma não Hodgkin de baixo grau. A mitoxantrona também está indicada para o tratamento do câncer de mama, bem como da LMA infantil e do adulto. A mielossupressão com leucopenia constitui o efeito tóxico que limita a dose do fármaco, e ocorrem também náuseas, vômitos, mucosite e alopecia. Embora se acredite que a mitoxantrona seja menos cardiotóxica do que a doxorrubicina, foi relatada a ocorrência de cardiotoxicidade tanto aguda como crônica. Observa-se uma coloração azulada das unhas dos dedos das mãos, da esclera e da urina em 1 a 2 dias após a administração do fármaco.

O principal efeito tóxico de todas as antraciclinas, que limita sua dose, é a mielossupressão, sendo que a neutropenia é mais comumente observada que a trombocitopenia. Em alguns casos, a mucosite é limitante da dose. Foram observadas duas formas de cardiotoxicidade. A forma aguda ocorre durante os primeiros 2 a 3 dias e apresenta-se como arritmias e anormalidades na condução, outras alterações eletrocardiográficas, pericardite e miocardite. Esta forma é geralmente transitória e, na maioria dos casos, é assintomática. A forma crônica resulta em miocardiopatia dilatada associada à insuficiência cardíaca dependente da dose. A toxicidade cardíaca crônica parece ser o resultado da produção aumentada de radicais no miocárdio. Esse efeito é raramente visto com doses totais de doxorrubicina inferiores a 500 a 550 mg/m^2. O uso de doses mais baixas semanais ou de infusão contínua de doxorrubicina parece reduzir a incidência de toxicidade cardíaca. Além disso, o tratamento com o **dexrazoxano** (ICRF-187), um agente quelante do ferro, está aprovado na prevenção ou redução da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em mulheres com câncer de mama metastático que tenham recebido uma dose cumulativa total de doxorrubicina de 300 mg/m^2. As antraciclinas também podem produzir uma "reação de memória à radiação", com ocorrência de eritema e descamação da pele nos locais de radioterapia anterior.

MITOMICINA

A mitomicina (mitomicina C) é um antibiótico isolado do *Streptomyces caespitosus*. Ela sofre ativação metabólica pela redução mediada por enzima, gerando um agente alquilante que estabelece uma ligação cruzada com o DNA. As células-tronco tumorais hipóxicas dos tumores sólidos encontram-se em um ambiente favorável a reações redutoras e são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da mitomicina do que as células normais e as células tumorais oxigenadas. A mitomicina mostra-se ativa em todas as fases do ciclo celular e é o melhor fármaco disponível para uso em associação à radioterapia para atacar as células tumorais hipóxicas. Seu principal uso clínico consiste no tratamento do câncer de células escamosas do ânus, em associação a 5-FU e radioterapia. Além disso, a mitomicina é utilizada na poliquimioterapia para o carcinoma de células escamosas do colo do útero e para os cânceres de mama, gástrico e pancreático. Uma aplicação especial da mitomicina consiste no tratamento intravesical do câncer de bexiga superficial. Como praticamente nenhuma mitomicina sofre absorção, ocorre pouca ou nenhuma toxicidade sistêmica quando usada dessa maneira.

Os efeitos tóxicos comuns da mitomicina estão relacionados na Tabela 54-4. Foi relatada a ocorrência de síndrome hemolítico-urêmica manifestada na forma de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiência renal, bem como casos esporádicos de pneumonite intersticial.

BLEOMICINA

A bleomicina é um pequeno peptídeo que contém uma região de ligação ao DNA e um domínio de ligação do ferro nas extremidades opostas da molécula. Ela atua por sua ligação ao DNA, resultando em rupturas de fitas simples e duplas após a formação de radicais livres, com inibição da biossíntese do DNA. A fragmentação do DNA deve-se à oxidação de um complexo de DNA-bleomicina-Fe(II), resultando em aberrações cromossômicas. A bleomicina é um fármaco específico do ciclo celular que provoca acúmulo de células na fase G_2 do ciclo celular.

A bleomicina está indicada para o tratamento dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, do tumor de células germinativas, do câncer de cabeça e pescoço e do câncer de células escamosas da pele, do colo do útero e da vulva. Uma vantagem da bleomicina é que ela pode ser administrada pelas vias subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Sua eliminação ocorre principalmente por excreção renal, e recomenda-se uma modificação da dose em pacientes com disfunção renal.

A toxicidade pulmonar limita a dose de bleomicina e, em geral, manifesta-se na forma de pneumonite, com tosse, dispneia, estertores respiratórios secos ao exame físico e infiltrados na radiografia do tórax. A incidência de toxicidade pulmonar aumenta em pacientes com mais de 70 anos, nos que recebem doses cumulativas de mais de 400 unidades, em pacientes com doença pulmonar subjacente e nos indivíduos anteriormente submetidos à irradiação do mediastino ou do tórax. Em casos raros, a toxicidade pulmonar pode ser fatal. Outros efeitos tóxicos estão relacionados na Tabela 54-4.

booksmedicos.org

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS

Vários fármacos antineoplásicos que não pertencem às categorias tradicionais foram aprovados para uso clínico. Esses fármacos estão listados na Tabela 54-5.

IMATINIBE E OUTROS INIBIDORES DA TIROSINA-CINASE (TKI)

O **imatinibe** é um inibidor do domínio da tirosina-cinase da oncoproteína Bcr-Abl, que impede a fosforilação do substrato de cinase pelo ATP. Seu uso está indicado para o tratamento da LMC, um distúrbio das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes caracterizado pela translocação do cromossomo Filadélfia (Ph) t(9:22). Essa translocação resulta na proteína de fusão Bcr-Abl, o agente etiológico da LMC, presente em até 95% dos pacientes com essa doença. Esse agente também inibe outras tirosinas-cinase receptoras para o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) e c-kit.

O imatinibe é bem absorvido por via oral e é metabolizado no fígado, com eliminação dos metabólitos principalmente nas fezes por excreção biliar. O fármaco foi aprovado para uso como terapia de primeira linha na fase crônica da LMC, na crise blástica e como terapia de segunda linha na fase crônica da LMC que tenha evoluído durante a terapia anterior com interferona-α. O imatinibe também é eficaz no tratamento dos tumores de células estrômicas gastrintestinais (GIST) que expressam a tirosina-cinase c-kit. Os principais efeitos colaterais estão relacionados na Tabela 54-5.

O **dasatinibe** é um inibidor oral de várias tirosinas-cinase, incluindo Bcr-Abl, Src, c-kit e PDGFR-α. Difere do imatinibe por sua ligação às conformações ativa e inativa do domínio de Abl cinase e supera a resistência ao imatinibe, em consequência de mutações na Bcr-Abl cinase. O dasatinibe está aprovado para uso na LMC e na LLA com cromossomo Filadélfia positivo, com resistência ou intolerância à terapia com imatinibe.

O **nilotinibe** é uma molécula de fenilamino-pirimidina de segunda geração que inibe as tirosinas-cinase Bcr-Abl, c-kit e PDGFR-β. Apresenta maior afinidade de ligação (até 20 a 50 vezes) pela Abl cinase, em comparação com o imatinibe, e supera a resistência ao imatinibe em decorrência de mutações Bcr-Abl. O fármaco foi originalmente aprovado para a fase crônica e a fase acelerada da LMC com resistência ou intolerância à terapia anterior, incluindo o imatinibe, e, recentemente, foi aprovado como terapia de primeira linha da fase crônica da LMC.

O **bosutinibe** é um potente inibidor da Bcr-Abl tirosina-cinase e mantém a sua atividade em 16 das 18 mutações de Bcr-Abl resistentes ao imatinibe. Todavia, não é eficaz contra as mutações T315I e V299L, que residem dentro do domínio de ligação do ATP da Abl tirosina-cinase. Atualmente está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LMC cromossomo Ph positiva crônica, acelerada ou na fase blástica, com resistência ou intolerância à terapia prévia.

O imatinibe e outros TKI são metabolizados no fígado, principalmente pela enzima microssômica hepática CYP3A4. Uma grande proporção de cada fármaco é eliminada nas fezes por via hepatobiliar. É importante rever a lista atual de fármacos de prescrição e de venda livre do paciente, visto que esses fármacos apresentam interações medicamentosas iniciais, particularmente com aqueles que também são metabolizados pelo sistema CYP3A4. Além disso, os pacientes devem evitar produtos à base de pomelo (toranja, *grapefruit*) e o uso da erva-de-são-joão, visto que podem alterar o metabolismo dessas pequenas moléculas inibidoras (ver Capítulo 4).

INIBIDORES DOS RECEPTORES DE FATORES DE CRESCIMENTO

Cetuximabe e panitumumabe

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um membro da família erb-B dos receptores de fatores de crescimento, hiperexpresso em diversos tumores sólidos, incluindo câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço, CPCNP e câncer de pâncreas. A ativação da via de sinalização do EGFR resulta em ativação distal de vários eventos celulares essenciais, que estão envolvidos no crescimento e na proliferação celulares, na invasão e nas metástases, bem como na angiogênese. Além disso, essa via inibe a atividade citotóxica de vários fármacos antineoplásicos e da radioterapia, presumivelmente pela supressão dos mecanismos apoptóticos importantes, com consequente desenvolvimento de resistência celular a fármacos.

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o domínio extracelular do EGFR; atualmente, está aprovado para uso em associação com o irinotecano para casos refratários de câncer de cólon metastático, ou como monoterapia para pacientes considerados refratários ao irinotecano. Como o cetuximabe é do isotipo G_1, sua atividade antitumoral também pode ser mediada, em parte, por mecanismos imunologicamente mediados. Há evidências crescentes de que o cetuximabe possa ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de irinotecano e oxaliplatina no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático. Convém assinalar que a eficácia do cetuximabe está restrita apenas aos pacientes cujos tumores expressam *KRAS* do tipo selvagem. Os esquemas que associam o cetuximabe à quimioterapia citotóxica podem ter benefício particular na terapia neoadjuvante em pacientes com doença limitada ao fígado. Embora esse anticorpo tenha sido inicialmente aprovado para administração semanal, estudos farmacocinéticos demonstraram que um esquema a cada duas semanas fornece o mesmo nível de atividade clínica que a administração uma vez por semana. O cetuximabe também está aprovado para uso em associação à radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Esse fármaco é bem tolerado, e os principais efeitos colaterais consistem em exantema cutâneo acneiforme, reação de hipersensibilidade à infusão e hipomagnesemia.

O panitumumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido contra o EGFR que atua pela inibição da via de sinalização do EGFR. Diferentemente do cetuximabe, esse anticorpo é do isotipo G_2, de modo que não se deve esperar que exerça qualquer efeito imunologicamente mediado. Na atualidade, o panitumumabe está aprovado para pacientes com câncer colorretal metastático refratário que tenham sido tratados com todos os outros fármacos ativos; à semelhança do cetuximabe, esse anticorpo é efetivo apenas no tratamento de pacientes cujos tumores expressam o *KRAS* do tipo selvagem. Estudos clínicos recentes mostraram que esse anticorpo pode ser associado com segurança e de modo eficaz à quimioterapia à base de oxaliplatina e irinotecano no tratamento de primeira e de segunda linha do câncer colorretal metastático. O exantema acneiforme e a

booksmedicos.org

TABELA 54-5 Fármacos antineoplásicos diversos: atividade clínica e toxicidades

Fármaco	Mecanismo de ação[1]	Aplicações clínicas[1]	Toxicidade aguda	Toxicidade tardia
Bortezomibe	Inibidor do proteossoma 26S; resulta em infrarregulação da via de sinalização do NF-κB	Mieloma múltiplo, linfoma de células do manto	Náuseas e vômitos, febre	Neuropatia sensorial periférica, diarreia, hipotensão ortostática, febre, toxicidade pulmonar, leucoencefalopatia posterior reversível (LEPR), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), raros casos de prolongamento QT
Carfilzomibe	Inibidor do proteossoma 26S; resulta em infrarregulação da via de sinalização do NF-κB; mantém a atividade nos tumores resistentes ao bortezomibe	Mieloma múltiplo	Febre	Fadiga, toxicidade cardíaca com ICC e infarto do miocárdio, mielossupressão, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, hipotensão ortostática
Erlotinibe	Inibe a EGFR tirosina-cinase, resultando em inibição da sinalização do EGFR	CPCNP, câncer de pâncreas	Diarreia	Exantema cutâneo, diarreia, anorexia, doença pulmonar intersticial
Imatinibe	Inibe a Bcr-Abl tirosinas-cinase e outras tirosinas-cinase receptoras, incluindo PDGFR e c-kit	LMC, tumor de células estrômicas gastrintestinal (GIST), LLA com cromossomo Filadélfia positivo	Náuseas e vômitos	Retenção de líquido com edema do tornozelo e periorbitário, diarreia, mialgias, insuficiência cardíaca congestiva
Bosutinibe	Inibe a Bcr-Abl tirosinas-cinase e mantém a sua atividade nas mutações de Bcr-Abl resistentes ao imatinibe, exceto para as mutações T315I e V299L. Inibe a família Src de tirosinas-cinase	LMC	Náuseas e vômitos	Diarreia, retenção hídrica, mielossupressão, exantema cutâneo, hepatotoxicidade
Cetuximabe	Liga-se ao EGFR e inibe a sinalização distal do EGFR; aumenta a resposta à quimioterapia e à radioterapia	Câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço (utilizado em associação com radioterapia), CPCNP	Reação à infusão	Exantema cutâneo, hipomagnesemia, fadiga, doença pulmonar intersticial
Panitumumabe	Liga-se ao EGFR e inibe a sinalização distal do EGFR; aumenta a resposta à quimioterapia e à radioterapia	Câncer colorretal	Reação à infusão (raramente)	Exantema cutâneo, hipomagnesemia, fadiga, doença pulmonar intersticial
Bevacizumabe	Inibe a ligação do VEGF ao VEGFR, resultando em inibição da sinalização do VEGF; inibe a permeabilidade vascular do tumor; aumenta o fluxo sanguíneo tumoral e o aporte de fármacos	Câncer colorretal, câncer de mama, CPCNP, câncer de células renais, glioblastoma multiforme	Hipertensão, reação à infusão	Eventos tromboembólicos arteriais, perfuração gastrintestinal, complicações da cicatrização de feridas, complicações hemorrágicas, proteinúria
Ziv-aflibercepte	Inibe a ligação do VEGF-A, VEGF-B e PlGF ao VEGFR, levando à inibição da sinalização do VEGF; inibe a permeabilidade vascular do tumor; aumenta o fluxo sanguíneo tumoral e a liberação de fármacos	Câncer colorretal	Hipertensão	Eventos tromboembólicos arteriais, perfuração gastrintestinal, complicações da cicatrização de feridas, complicações hemorrágicas, diarreia, mucosite, proteinúria
Sorafenibe	Inibe múltiplas RTK, incluindo raf cinase, VEGF-R2, VEGF-R3 e PDGFR-β, resultando em inibição da angiogênese, invasão e metástase	Câncer de células renais, câncer hepatocelular	Náuseas, hipertensão	Exantema cutâneo, fadiga e astenia, complicações hemorrágicas, hipofosfatemia
Sunitinibe, pazopanibe	Inibe múltiplas RTKs, incluindo raf cinase, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3, PDGFR-α e PDGFR-β, resultando em inibição da angiogênese, invasão e metástase	Câncer de células renais, GIST	Hipertensão	Exantema cutâneo, fadiga e astenia, complicações hemorrágicas, cardiotoxicidade resultando em ICC em casos raros

[1]Ver texto para siglas.

booksmedicos.org

hipomagnesemia constituem os dois efeitos colaterais principais associados a seu uso. Apesar de ser um anticorpo totalmente humano, são observadas reações relacionadas com a infusão, embora elas raramente ocorram.

Erlotinibe

O erlotinibe é uma pequena molécula inibidora do domínio da tirosina-cinase associado ao EGFR. Atualmente está aprovado como tratamento de primeira linha do CPCNP metastático em pacientes cujos tumores apresentam deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações do éxon 21 (L858R), que são refratários a pelo menos um esquema de quimioterapia anterior. O erlotinibe também está aprovado para terapia de manutenção de pacientes com CPCNP metastático, cuja doença não evoluiu depois de quatro ciclos de quimioterapia à base de platina. Os pacientes que não são fumantes e os que apresentam um subtipo histológico broncoalveolar parecem ser mais responsivos a esses fármacos. Além disso, o erlotinibe foi aprovado para uso em associação com a gencitabina para o tratamento do câncer de pâncreas avançado. É metabolizado no fígado pelo sistema enzimático CYP3A4, e a eliminação é principalmente hepática, com excreção nas fezes. É preciso ter cautela quando esses fármacos são administrados com medicamentos que também são metabolizados pelo sistema hepático CYP3A4, como a fenitoína e a varfarina, e deve-se evitar o consumo de produtos contendo pomelo (toranja, *grapefruit*). Os efeitos colaterais mais comuns observados com essas pequenas moléculas consistem em exantema acneiforme, diarreia, anorexia e fadiga (Tabela 54-5).

Bevacizumabe, ziv-aflibercepte, sorafenibe, sunitinibe e pazopanibe

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) é um dos fatores de crescimento angiogênico mais importantes. O crescimento de tumores primários e metastáticos exige uma vasculatura intacta. Por conseguinte, a via de sinalização do VEGF representa um alvo atraente para a quimioterapia. Foram desenvolvidas várias abordagens para inibir a sinalização do VEGF, como a inibição das interações do VEGF com seu receptor pelo uso de anticorpos ou receptores quiméricos solúveis dirigidos para o ligante do VEGF, ou a inibição direta da atividade de tirosina-cinase associada ao receptor de VEGF por pequenas moléculas inibidoras.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante cujos alvos incluem todas as formas de VEGF-A. Esse anticorpo liga-se ao VEGF-A e impede sua interação com os receptores alvo do VEGF. O bevacizumabe pode ser associado com segurança e de modo efetivo à quimioterapia à base de 5-FU, irinotecano e oxaliplatina no tratamento do câncer colorretal metastático. O bevacizumabe foi aprovado pela FDA como tratamento de primeira linha para o câncer colorretal metastático em associação a qualquer esquema contendo fluoropirimidina por via intravenosa. Na atualidade, também está aprovado em associação com quimioterapia para o CPCNP metastático e para o câncer de mama. Uma vantagem potencial desse anticorpo reside no fato de que ele não parece exacerbar os efeitos tóxicos comumente observados com a quimioterapia citotóxica. As principais preocupações quanto à segurança do bevacizumabe incluem hipertensão, incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais (ataque isquêmico transitório, acidente vascular encefálico, angina e infarto do miocárdio), complicações de cicatrização de feridas, perfurações gastrintestinais e proteinúria.

O ziv-aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante composta de porções dos domínios extracelulares dos receptores de VEGF (VEGFR) humanos 1 e 2 fundidas com a porção Fc da molécula de IgG1 humana. Essa molécula atua como receptor solúvel do VEGF-A, do VEGF-B e do fator de crescimento placentário (PIGF), e liga-se com afinidade significativamente maior pelo VEGF-A do que o bevacizumabe. Presume-se que a ligação dos ligantes do VEGF impede suas interações subsequentes com os receptores-alvo do VEGF, resultando em inibição da sinalização do VEGFR distal. Esse agente foi aprovado pela FDA em associação com o esquema FOLFIRI para pacientes com câncer colorretal metastático que evoluiu com quimioterapia à base de oxaliplatina. Os principais efeitos colaterais assemelham-se àqueles observados com o bevacizumabe.

O sorafenibe é uma pequena molécula que inibe múltiplas tirosinas-cinase receptoras (RTK, de *receptor tyrosine kinases*), particularmente VEGF-R2 e VEGF-R3, fator de crescimento derivado de plaquetas β (PDGFR-β) e raf cinase. Foi inicialmente aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado, estando também aprovado para o câncer hepatocelular avançado.

O sunitinibe assemelha-se ao sorafenibe, visto que inibe múltiplas RTK, embora os tipos específicos sejam um pouco diferentes. Incluem o PDGFR-α e PDGFR-β, VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3 e c-kit. O sunitinibe está aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado e dos tumores de células estrômicas gastrintestinais (GIST) após evolução da doença ou em caso de intolerância ao imatinibe.

O pazopanibe é uma pequena molécula que inibe múltiplas RTK, particularmente VEGF-R2 e VEGF-R3, PDGFR-β e raf cinase. Esse agente oral está aprovado para o tratamento do câncer de células renais avançado.

O sorafenibe, o sunitinibe e o pazopanibe são metabolizados no fígado pelo sistema CYP3A4, e a eliminação é principalmente hepática, com excreção do fármaco nas fezes. Cada um desses fármacos apresenta interações potenciais com os fármacos que também são metabolizados pelo sistema CYP3A4, em particular a varfarina. Além disso, os pacientes devem evitar produtos contendo pomelo (toranja, *grapefruit*), bem como o uso da erva-de-são-joão, visto que podem alterar a atividade clínica desses agentes. Os efeitos colaterais mais comuns observados com esses fármacos consistem em hipertensão, complicações hemorrágicas e fadiga. Quanto ao sorafenibe, observa-se a ocorrência de exantema cutâneo e síndrome da mão e pé em até 30 a 50% dos pacientes. No que concerne ao sunitinibe, observa-se também um risco aumentado de disfunção cardíaca, o que, em alguns casos, pode levar à insuficiência cardíaca congestiva.

ASPARAGINASE

A asparaginase (L-asparagina amido-hidrolase) é uma enzima ocasionalmente usada no tratamento da LLA infantil. Ela hidrolisa a L-asparagina circulante a ácido aspártico e amônia. Como as células tumorais na LLA carecem de asparagina-sintetase, elas necessitam de uma fonte exógena de L-asparagina. Por conseguinte, a depleção de L-asparagina resulta em inibição efetiva da síntese de proteína. Por outro lado, as células normais são capazes de sintetizar a L-asparagina e, portanto, são menos suscetíveis à ação citotóxica da asparaginase. O principal efeito colateral desse fármaco consiste em reação

booksmedicos.org

de hipersensibilidade, que se manifesta na forma de febre, calafrios, náuseas, vômitos, exantema cutâneo e urticária. Os casos graves podem apresentar broncospasmo, insuficiência respiratória e hipotensão.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS CONTRA O CÂNCER

O conhecimento detalhado da cinética de proliferação das células tumorais, juntamente da compreensão da farmacologia e do mecanismo de ação dos fármacos quimioterápicos para o câncer, é importante no planejamento de esquemas ideais para pacientes com câncer. A estratégia empregada no desenvolvimento de esquemas farmacológicos também exige um conhecimento das características peculiares de tumores específicos. A fração de crescimento é alta? Existe uma elevada taxa de morte celular espontânea? A maioria das células encontra-se na fase G_0? Existe uma fração significativa do tumor constituída por células-tronco hipóxicas? Os equivalentes normais estão sob controle hormonal? Da mesma forma, é importante o conhecimento da farmacologia dos fármacos específicos. Por exemplo, as células tumorais são sensíveis ao fármaco? O fármaco é específico do ciclo celular? O fármaco exige sua ativação em determinado tecido normal, como o fígado (ciclofosfamida), ou é ativado no próprio tecido tumoral (capecitabina)? O conhecimento de anormalidades em vias específicas (p. ex., mutações do EGFR, mutações do *KRAS*) para a sinalização intracelular pode ser importante para a próxima geração de fármacos antineoplásicos.

No caso de alguns tipos tumorais, é importante o conhecimento da expressão dos receptores. Em pacientes com câncer de mama, a análise do tumor quanto à expressão dos receptores de estrogênio ou de progesterona é importante para orientar a terapia com moduladores seletivos dos receptores de estrogênio. Além disso, a análise do câncer de mama para a expressão do receptor do fator de crescimento HER-2/*neu* pode determinar se o anticorpo anti-HER-2/*neu* monoclonal humanizado, o trastuzumabe, irá constituir um tratamento apropriado. No caso do câncer de próstata, é importante proceder à supressão química da secreção de androgênio com agonistas ou antagonistas do hormônio de liberação das gonadotrofinas. A farmacologia básica da terapia hormonal é discutida no Capítulo 40. Nesta seção, descreve-se o uso de fármacos citotóxicos e biológicos específicos para cada um dos principais cânceres.

LEUCEMIAS

LEUCEMIA AGUDA

Leucemia infantil

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a principal forma de leucemia na infância e a forma mais comum de câncer em crianças. As crianças com essa doença apresentam um prognóstico particularmente satisfatório. Um subgrupo de pacientes com linfócitos neoplásicos que expressam características antigênicas de superfície dos linfócitos T apresenta prognóstico reservado (ver Capítulo 55). Uma enzima citoplasmática expressa nos timócitos normais, a desoxicitidil-transferase terminal (transferase terminal), também está expressa em muitos casos de LLA. A LLA de células T também expressa altos níveis da enzima adenosina-desaminase (ADA). Esse fato despertou interesse no uso do inibidor da ADA, a pentostatina (desoxicoformicina) para o tratamento desses casos de células T. Até 1948, a sobrevida mediana na LLA era de 3 meses. Com o advento do metotrexato, houve um aumento acentuado no tempo de sobrevida. Posteriormente, foi constatado que os corticosteroides, a 6-mercaptopurina, a ciclofosfamida, a vincristina, a daunorrubicina e a asparaginase mostram-se ativos contra essa doença. Na atualidade, utiliza-se uma associação de vincristina e prednisona mais outros fármacos para induzir a remissão. Mais de 90% das crianças apresentam remissão completa com essa terapia, com toxicidade mínima. Entretanto, as células leucêmicas circulantes frequentemente migram para locais de santuário no cérebro e nos testículos. O valor da terapia intratecal profilática com metotrexato na prevenção da leucemia do sistema nervoso central (um importante mecanismo de recidiva) foi claramente demonstrado. Por conseguinte, a terapia intratecal com metotrexato deve ser considerada como componente-padrão do esquema de indução para crianças com LLA.

Leucemia do adulto

A leucemia mieloide aguda (LMA) é a leucemia mais comum que acomete adultos. O fármaco isoladamente mais ativo contra a LMA é a citarabina; todavia, esse fármaco é mais bem utilizado em associação com uma antraciclina, o que leva a remissões completas em cerca de 70% dos pacientes. Embora se disponha de várias antraciclinas que podem ser efetivamente associadas com a citarabina, prefere-se a idarrubicina.

Com frequência, os pacientes necessitam de cuidados de suporte durante o período de quimioterapia de indução. Esses cuidados consistem em transfusões de plaquetas, para evitar a ocorrência de sangramento, e na administração de filgrastim, o fator de estimulação de colônias de granulócitos, para reduzir os períodos de neutropenia, e de antibióticos para combater as infecções. Os pacientes mais jovens (p. ex., com < 55 anos) que se encontram em remissão completa e possuem um doador HLA compatível são candidatos ao transplante de medula óssea alogênico. O transplante é precedido de quimioterapia em altas doses e irradiação corporal total, seguidas de imunossupressão. Essa abordagem pode curar até 35 a 40% dos pacientes elegíveis. Pacientes com mais de 60 anos respondem de modo menos satisfatório à quimioterapia, principalmente em virtude de sua menor tolerância à terapia agressiva e menor resistência a infecções.

Uma vez obtida a remissão da LMA, a quimioterapia de consolidação é necessária para manter uma remissão durável e induzir a cura.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A leucemia mieloide crônica (LMC) surge a partir de uma célula-tronco hematopoiética com anormalidade cromossômica, na qual se verifica uma translocação equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9:22), em 90 a 95% dos casos. Essa translocação resulta na expressão constitutiva da oncoproteína de fusão Bcr-Abl com peso molecular de 210 kDa. Os sintomas clínicos e a evolução estão relacionados com a contagem de leucócitos e a taxa de aumento. É preciso tratar a maioria dos pacientes com contagens de leucócitos acima de 50.000/μL. O tratamento tem por objetivo reduzir o número de granulócitos

booksmedicos.org

para níveis normais, elevar a concentração de hemoglobina para a faixa normal e aliviar os sintomas relacionados com a doença. O inibidor da tirosina-cinase imatinibe é considerado a terapia-padrão de primeira linha para pacientes com LMC na fase crônica não tratados previamente. Quase todos os pacientes tratados com imatinibe apresentam uma resposta hematológica completa, e até 40 a 50% dos pacientes exibem uma resposta citogenética completa. Conforme descrito anteriormente, esse fármaco costuma ser bem tolerado e está associado a efeitos colaterais considerados menores. A princípio, o dasatinibe e o nilotinibe foram aprovados para pacientes intolerantes ou resistentes ao imatinibe; cada um desses fármacos exibe atividade clínica, porém ambos também estão indicados, atualmente, como tratamento de primeira linha da LMC na fase crônica. Além desses inibidores da tirosina-cinase, outras opções de tratamento incluem a interferona-α, o bussulfano, outros agentes alquilantes orais e a hidroxiureia.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Os pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) no estágio inicial apresentam um prognóstico relativamente satisfatório, porém a terapia não tem modificado a evolução da doença. Entretanto, no contexto de doença de alto risco ou na presença de sintomas relacionados com a doença, indica-se o tratamento.

A clorambucila e a ciclofosfamida constituem os dois fármacos alquilantes mais utilizados no tratamento dessa doença. A clorambucila frequentemente é associada à prednisona, embora não haja qualquer evidência clara de que essa associação possa produzir uma melhor taxa de resposta ou sobrevida em comparação com a clorambucila como medicação única. Na maioria dos casos, a ciclofosfamida é associada com vincristina e prednisona (COP), podendo também ser administrada com esses fármacos e doxorrubicina (CHOP). A bendamustina é o fármaco alquilante mais recente a ser aprovado para uso nessa doença, como monoterapia ou em associação com prednisona. A fludarabina, um análogo do nucleosídeo de purina, também é eficaz no tratamento da LLC. Esse agente pode ser administrado de forma isolada, em associação com a ciclofosfamida e com mitoxantrona e dexametasona ou associado ao **rituximabe**. As terapias com anticorpos monoclonais estão sendo amplamente utilizadas na LLC, sobretudo na recidiva ou na doença refratária. O rituximabe é um anticorpo anti-CD20 que apresenta atividade clínica documentada nesse contexto. Esse anticorpo quimérico parece intensificar os efeitos antitumorais da quimioterapia citotóxica, sendo também efetivo em situações nas quais tenha havido desenvolvimento de resistência à quimioterapia. O **ofatumumabe** é um anticorpo IgG1 totalmente humano, que se liga a um epítopo CD20 diferente do rituximabe. Convém assinalar que o ofatumumabe mantém a sua atividade nos tumores resistentes ao rituximabe; atualmente, está aprovado para o tratamento da LLC refratária à terapia com fludarabina e alentuzumabe.

LINFOMAS DE HODGKIN E NÃO HODGKIN

LINFOMA DE HODGKIN

O tratamento do linfoma de Hodgkin tem progredido de modo notável no decorrer dos últimos 40 anos. Hoje, esse linfoma é amplamente reconhecido como uma neoplasia de células B em que as células de Reed-Sternberg apresentam um rearranjo dos genes *VH*. Além disso, o genoma do vírus Epstein-Barr tem sido identificado em até 80% das amostras do tumor.

É necessário proceder a uma avaliação completa de estadiamento para que se possa fazer um plano definitivo de tratamento. Para os pacientes com a doença nos estágios I e IIA, houve mudanças significativas na conduta terapêutica. A princípio, esses pacientes eram tratados com radioterapia de campo extenso. Todavia, em virtude dos efeitos tardios bem documentados da radioterapia, que incluem hipotireoidismo, risco aumentado de cânceres secundários e doença arterial coronariana, a conduta atual recomendada consiste em terapia de modalidade associada, com um breve ciclo de poliquimioterapia e radioterapia de campo. O principal progresso para os pacientes com linfoma Hodgkin avançado nos estágios III e IV provém do desenvolvimento da quimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) na década de 1960. A princípio, esse esquema produziu uma elevada taxa de resposta completa, da ordem de 80 a 90%, com cura em até 60% dos pacientes. Recentemente, foi constatado que o esquema contendo antraciclina, denominado ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), é mais eficaz e menos tóxico do que o MOPP, particularmente no que concerne à incidência de infertilidade e neoplasias malignas secundárias. Em geral, são administrados quatro ciclos de ABVD. Um esquema alternativo, denominado Stanford V, utiliza um ciclo de 12 semanas de poliquimioterapia (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etoposídeo e prednisona), seguida de radioterapia.

Com todos esses esquemas, espera-se que mais de 80% dos pacientes previamente não tratados com linfoma de Hodgkin avançado (estágios III e IV) tenham uma remissão completa, com o desaparecimento de todos os sintomas relacionados com a doença e das evidências objetivas dela. Em geral, cerca de 50 a 60% dos pacientes com linfoma Hodgkin são curados.

LINFOMA NÃO HODGKIN

O linfoma não Hodgkin é uma doença heterogênea, e as características clínicas dos subgrupos dos linfomas não Hodgkin estão relacionadas com as manifestações histopatológicas subjacentes e a extensão do comprometimento da doença. Em geral, os linfomas nodulares (ou foliculares) apresentam prognóstico muito mais satisfatório, com sobrevida mediana de até sete anos, em comparação com os linfomas difusos, cuja sobrevida mediana é de cerca de 1 a 2 anos.

A poliquimioterapia constitui o tratamento-padrão para os pacientes com linfoma não Hodgkin difuso. O esquema contendo antraciclina CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) tem sido considerado o melhor tratamento em termos de terapia inicial. Na atualidade, os estudos clínicos de fase III randomizados mostraram que a associação do esquema CHOP com rituximabe resulta em melhores taxas de resposta, sobrevida sem doença e sobrevida global em comparação com a quimioterapia com CHOP isoladamente.

Os linfomas foliculares nodulares são tumores de baixo grau e de crescimento considerado lento, que tendem a se manifestar em um estágio avançado e que costumam estar confinados aos linfonodos, à medula óssea e ao baço. Essa forma de linfoma não Hodgkin, quando manifestada em um estágio avançado, é considerada incurável, sendo o tratamento geralmente paliativo.

booksmedicos.org

Até o momento, não há evidências de que o tratamento imediato com poliquimioterapia possa oferecer qualquer benefício clínico em relação à observação rigorosa e "espera vigilante", com instituição de quimioterapia por ocasião do aparecimento dos sintomas da doença.

MIELOMA MÚLTIPLO

Essa neoplasia maligna de plasmócitos constitui um dos modelos de doença neoplásica nos seres humanos, visto que se origina de uma única célula-tronco tumoral. Além disso, as células tumorais produzem uma proteína marcadora (imunoglobulina do mieloma), que permite a quantificação da carga corporal total de células tumorais. O mieloma múltiplo acomete principalmente a medula óssea e o osso, provocando dor óssea, lesões líticas, fraturas ósseas e anemia, bem como aumento da suscetibilidade à infecção.

Os pacientes com mieloma múltiplo são, em sua maioria, sintomáticos por ocasião do estabelecimento inicial do diagnóstico e necessitam de tratamento com quimioterapia citotóxica. O tratamento com a associação do fármaco alquilante melfalano e prednisona (protocolo MP) tem sido considerado um esquema-padrão por quase 30 anos. Cerca de 40% dos pacientes respondem à associação MP, e a duração mediana da remissão é de 2 a 2,5 anos.

Em pacientes considerados candidatos à terapia em alta dose com transplante de célula-tronco, deve-se evitar o uso de melfalano e de outros fármacos alquilantes, visto que eles podem afetar o sucesso da coleta de células-tronco.

A **talidomida** é um fármaco bem estabelecido para o tratamento da doença refratária ou com recidiva, e cerca de 30% dos pacientes respondem a essa terapia. Mais recentemente, a talidomida passou a ser usada em associação com dexametasona, e foram observadas taxas de resposta que se aproximam de 65%. Hoje, existem estudos em andamento para comparar diretamente a associação de vincristina, doxorrubicina e dexametasona (protocolo VAD) com a associação de talidomida e dexametasona. Em alguns pacientes, em particular naqueles com estado de baixo desempenho, a administração de dexametasona em pulsos como fármaco único, em uma base semanal, pode ser efetiva na avaliação dos sintomas. A **lenalidomida** e a **pomalidomida** são dois análogos imunomoduladores (IMiD) da talidomida. A lenalidomida está aprovada em associação com dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo que receberam anteriormente pelo menos um tratamento, e os dados clínicos obtidos mostram que essa associação é efetiva como terapia de primeira linha. A pomalidomida é o IMiD mais recente a receber aprovação; esse fármaco pode ser capaz de superar a resistência à talidomida e à lenalidomida. Os perfis de efeitos colaterais desses IMiD parecem ser semelhantes, embora a neurotoxicidade seja observada mais comumente com a talidomida, com ocorrência ligeiramente menos frequente com a pomalidomida e rara com a lenalidomida.

O **bortezomibe** foi o primeiro aprovado para uso no mieloma múltiplo refratário ou que sofreu recidiva. Hoje em dia, é amplamente usado como terapia de primeira linha. Acredita-se que esse fármaco exerça seus principais efeitos citotóxicos por meio da inibição do proteassomo 26S, resultando em infrarregulação da via de sinalização do fator nuclear capa B (NF-κB), que é considerada uma importante via de sinalização nessa doença. Convém assinalar que a inibição do NF-κB também demonstrou restaurar a quimiossensibilidade. Com base nesse mecanismo de ação, mais esforços estão sendo envidados para o desenvolvimento do bortezomibe em vários esquemas de associação. O **carfilzomibe** é um inibidor do proteassomo 26S epoxicetona, que foi aprovado para pacientes com mieloma múltiplo que receberam anteriormente pelo menos dois tratamentos, incluindo o bortezomibe e um agente imunomodulador. O carfilzomibe é importante, visto que é capaz de superar a resistência ao bortezomibe, e estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que ele possui uma atividade de amplo espectro nas neoplasias malignas hematológicas e nos tumores sólidos.

CÂNCER DE MAMA

ESTÁGIOS I E II

O tratamento do câncer de mama primário tem evoluído de modo notável em decorrência dos esforços envidados para o estabelecimento precoce do diagnóstico (pelo incentivo do autoexame, bem como da procura de centros de detecção do câncer) e a implantação de abordagens de modalidade combinada, incorporando a quimioterapia sistêmica como adjuvante da cirurgia e da radioterapia. As mulheres com a doença no estágio I (tumores primários pequenos e dissecção negativa dos linfonodos axilares) atualmente são tratadas apenas com cirurgia e apresentam uma probabilidade de cura de 80%.

As mulheres com doença com linfonodos positivos apresentam alto risco de recidiva tanto local como sistêmica. Por conseguinte, o estado dos linfonodos indica diretamente o risco de micrometástases distantes ocultas. Nessa situação, foi constatado que o uso pós-operatório de quimioterapia adjuvante sistêmica com seis ciclos de ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (protocolo CMF) ou de fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC) reduz de forma significativa a taxa de recidiva e prolonga a sobrevida. Os esquemas alternativos com benefício clínico equivalente incluem quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida, bem como seis ciclos de fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC). Cada um desses esquemas quimioterápicos tem sido benéfico para mulheres com câncer de mama no estágio II, com um ou mais linfonodos acometidos. As mulheres com quatro ou mais linfonodos acometidos têm tido benefício limitado até o momento com a quimioterapia adjuvante. Uma análise em longo prazo demonstrou claramente uma melhora nas taxas de sobrevida em mulheres na pré-menopausa com linfonodos positivos tratadas de modo agressivo com poliquimioterapia utilizando múltiplos fármacos. Os resultados de três ensaios clínicos randomizados claramente demonstram que a adição de **trastuzumabe**, um anticorpo monoclonal dirigido contra o receptor HER-2/*neu*, à quimioterapia adjuvante contendo antraciclina e taxano beneficia as mulheres com câncer de mama que hiperexpressam HER-2 em termos de sobrevida sem doença e sobrevida global.

O câncer de mama foi a primeira neoplasia que demonstrou ser responsiva à manipulação hormonal. O **tamoxifeno** é benéfico em mulheres na pós-menopausa quando administrado isoladamente ou em associação com quimioterapia citotóxica. A recomendação atual consiste em administrar tamoxifeno durante cinco anos de terapia contínua após ressecção cirúrgica. Uma duração mais longa da terapia com tamoxifeno não parece oferecer qualquer benefício clínico adicional. As mulheres na pós-menopausa que completarem 5 anos de terapia com tamoxifeno devem receber um inibidor da aromatase, como o **anastrozol**, durante pelo menos 2,5 anos, embora a duração ideal

booksmedicos.org

não seja conhecida. Em mulheres que completarem 2 a 3 anos de terapia com tamoxifeno, recomenda-se atualmente o tratamento com um inibidor da aromatase, por um período total de cinco anos de terapia hormonal (ver Capítulo 40).

Os resultados de vários estudos clínicos randomizados de câncer de mama estabeleceram que a quimioterapia adjuvante para mulheres na pré-menopausa e a administração de tamoxifeno adjuvante a mulheres na pós-menopausa são benéficas para os casos de câncer de mama no estágio I (com linfonodos negativos). Embora esse grupo de pacientes tenha o menor risco geral de recidiva após cirurgia como único tratamento (cerca de 35 a 50% no decorrer de 15 anos), esse risco pode ser ainda mais reduzido com terapia adjuvante.

ESTÁGIOS III E IV

A abordagem a mulheres com câncer de mama avançado continua sendo um grande desafio, visto que as opções atuais de tratamento são apenas paliativas. A poliquimioterapia, a terapia endócrina ou uma associação de ambas resultam em taxas globais de resposta de 40 a 50%, com taxa de resposta completa de apenas 10 a 20%. Os cânceres de mama que expressam receptores de estrogênio (ER) ou receptores de progesterona (PR) conservam as sensibilidades hormonais intrínsecas da mama normal – incluindo a resposta de estimulação do crescimento aos hormônios ovarianos, suprarrenais e hipofisários. As pacientes que apresentam melhora com procedimentos de ablação hormonal também respondem à adição de tamoxifeno. Na atualidade, os inibidores da aromatase anastrozol e letrozol estão aprovados como terapia de primeira linha para mulheres com câncer de mama avançado cujos tumores apresentam receptores de hormônios. Além disso, esses agentes e o exemestano foram aprovados como terapia de segunda linha após tratamento com tamoxifeno.

As pacientes com comprometimento significativo do pulmão, do fígado ou do cérebro e aquelas com doença rapidamente progressiva, raras vezes se beneficiam de manobras hormonais; nesses casos, indica-se a quimioterapia sistêmica inicial. Para os 25 a 30% dos casos de pacientes com câncer de mama cujos tumores expressam o receptor de superfície celular HER-2/*neu*, dispõe-se do anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2/*neu*, o trastuzumabe, para uso terapêutico como monoterapia ou em associação com quimioterapia citotóxica.

Cerca de 50 a 60% das pacientes com doença metastática respondem à quimioterapia inicial. Uma ampla variedade de fármacos antineoplásicos tem atividade nessa doença, incluindo antraciclinas (doxorrubicina, mitoxantrona e epirrubicina), taxanos (docetaxel, paclitaxel e paclitaxel ligado à albumina) com o inibidor de microtúbulos ixabepilona, navelbina, capecitabina, gencitabina, ciclofosfamida, metotrexato e cisplatina. As antraciclinas e os taxanos constituem duas das classes dos fármacos citotóxicos mais ativos. Foi constatado que a poliquimioterapia induz remissões maiores e de maior duração em até 50 a 80% das pacientes, e, hoje, os esquemas que contêm antraciclina são considerados o padrão de tratamento na terapia de primeira linha. Com a maioria dos esquemas de associação, as remissões parciais têm uma duração mediana de cerca de 10 meses, ao passo que as remissões completas apresentam uma duração de cerca de 15 meses. Infelizmente, apenas 10 a 20% das pacientes obtêm remissões completas com qualquer um desses esquemas, e, conforme já assinalado, as remissões completas não costumam ser prolongadas.

CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata foi o segundo tipo de câncer a demonstrar uma resposta à manipulação hormonal. O tratamento de escolha para a doença em estágio avançado consiste em eliminar a produção de testosterona pelos testículos por meio de castração cirúrgica ou química. A orquiectomia bilateral ou a estrogenioterapia na forma de dietilestilbestrol eram usadas como terapia de primeira linha. Na atualidade, a abordagem preferida consiste no uso de agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) – incluindo agonistas da **leuprolida** e **gosserrelina**, isoladamente ou em associação com um antiandrogênio (p. ex., **flutamida**, **bicalutamida** ou **nilutamida**). Não parece haver qualquer vantagem de sobrevida com bloqueio androgênico total pelo uso de uma associação de agonista do LHRH e agente antiandrogênico, em comparação com a monoterapia. A **abiraterona**, um inibidor da síntese de esteroides (ver Capítulo 39) foi recentemente aprovada. O tratamento hormonal diminui os sintomas – particularmente a dor óssea – em 70 a 80% dos pacientes e pode produzir uma redução significativa dos níveis de antígeno prostático específico (PSA), amplamente aceito como marcador substituto da resposta ao tratamento no câncer de próstata. Embora a manipulação hormonal inicial seja capaz de controlar os sintomas por um período de até dois anos, os pacientes costumam apresentar doença progressiva. As terapias hormonais de segunda linha consistem em aminoglutetimida mais hidrocortisona, o agente antifúngico cetoconazol mais hidrocortisona ou hidrocortisona como medicação única.

Infelizmente, quase todos os pacientes com câncer de próstata avançado tornam-se refratários à terapia hormonal. Um esquema de mitoxantrona e prednisona foi aprovado para os casos de câncer de próstata refratário a hormônios, visto que proporciona paliação efetiva nos pacientes que apresentam dor óssea significativa. A estramustina é um fármaco antimicrotubular que produz uma taxa de resposta de quase 20% como fármaco isolado. Entretanto, quando utilizada em associação com etoposídeo ou com um taxano, como o docetaxel ou o paclitaxel, as taxas de resposta aumentam em mais de duas vezes, alcançando 40 a 50%. Recentemente, foi constatado que a associação de docetaxel e prednisona confere uma vantagem em termos de sobrevida, quando comparada ao esquema de mitoxantrona-prednisona; hoje, essa associação é o padrão de tratamento para o câncer de próstata refratário aos hormônios.

CÂNCERES GASTRINTESTINAIS

O câncer colorretal (CCR) é o tipo mais comum de neoplasia maligna gastrintestinal. Nos Estados Unidos, quase 150 mil novos casos são diagnosticados a cada ano; no mundo inteiro, são diagnosticados quase 1,2 milhão de casos anualmente. Por ocasião de sua manifestação inicial, apenas cerca de 40 a 45% dos casos são potencialmente curáveis com a cirurgia. Os pacientes com doença nos estágios II e III de alto risco são candidatos à quimioterapia adjuvante com um esquema à base de oxaliplatina, em associação com 5-FU mais leucovorina (FOLFOX ou FLOX) ou com capecitabina oral (XELOX), sendo geralmente tratados por um período de seis meses após a ressecção cirúrgica. O tratamento com esses esquemas de associação diminui a taxa de recidiva após a cirurgia em 35% e claramente melhora a sobrevida normal do paciente, em comparação com a cirurgia apenas.

booksmedicos.org

No decorrer desses últimos 10 anos, houve avanços significativos no tratamento do CCR metastático. Dispõe-se de quatro agentes citotóxicos ativos – a 5-FU, a fluoropirimidina oral capecitabina, a oxaliplatina e o irinotecano, bem como cinco agentes biológicos ativos – o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe; a proteína de fusão recombinante ziv-aflibercepte que é direcionada para o VEGF-A, VEGF-B e PIGF; os anticorpos anti-EGFR, cetuximabe e panitumumabe; e a pequena molécula inibidora TKI regorafenibe. Em geral, uma fluoropirimidina com 5-FU por via intravenosa ou a capecitabina oral constitui a base dos esquemas de quimioterapia citotóxica. Estudos clínicos recentes mostraram que, em tumores com o homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS) V-Ki-ras2 de tipo selvagem, os esquemas FOLFOX/FOLFIRI em associação com o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe ou com o anticorpo anti-EGFR cetuximabe ou panitumumabe resultam em melhora significativa da eficácia clínica, sem agravamento dos efeitos tóxicos normalmente observados com a quimioterapia. Para que o paciente obtenha o benefício máximo, ele deve ser tratado com cada um desses fármacos ativos em uma abordagem de tratamento contínuo. Com essa estratégia, a sobrevida global mediana está, atualmente, na faixa de 24 a 28 meses e, em alguns casos, aproxima-se de 3 anos.

A incidência de câncer gástrico, câncer esofágico e câncer de pâncreas é muito menor que a do CCR; todavia, essas neoplasias malignas tendem a ser mais agressivas e resultam em maiores sintomas relacionados com o tumor. Na maioria dos casos, não podem ser ressecadas por completo na cirurgia, visto que a maior parte dos pacientes apresenta doença localmente avançada ou metastática por ocasião do diagnóstico inicial. A quimioterapia à base de 5-FU, que utiliza a 5-FU intravenosa ou a capecitabina oral, é considerada o principal suporte para esquemas específicos para os cânceres gastresofágicos. Além disso, os esquemas à base de cisplatina em associação com irinotecano ou com um dos taxanos (paclitaxel ou docetaxel) também exibem atividade clínica. Na atualidade, estão sendo relatadas taxas de resposta na faixa de 40 a 50%. Estudos recentes mostraram que a adição do fármaco biológico trastuzumabe a esquemas de quimioterapia contendo cisplatina proporciona um benefício significativo para pacientes com câncer gástrico cujos tumores hiperexpressam o receptor HER-2/*neu*. Embora a gencitabina tenha sido aprovada para uso como único fármaco no câncer de pâncreas metastático, a taxa de resposta global é inferior a 10%, e as respostas completas são muito raras. Esforços intensos continuam sendo envidados para incorporar a gencitabina a vários esquemas de associação e identificar novos fármacos dirigidos para as vias de transdução de sinais, que se acredita serem críticas para o crescimento do câncer de pâncreas. Um desses fármacos é o erlotinibe. Esse fármaco está aprovado para uso em associação com a gencitabina no câncer de pâncreas localmente avançado ou metastático, embora a melhora no benefício clínico seja considerada pequena. Há também evidências que sustentam o uso da quimioterapia adjuvante com gencitabina como único fármaco ou 5-FU/leucovorina em pacientes com câncer de pâncreas no estágio inicial submetidos à ressecção cirúrgica bem-sucedida.

CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é dividido em dois subtipos histopatológicos principais: de células não pequenas (CPCNP) e de células pequenas (CPCP). O CPCNP responde por cerca de 75 a 80% de todos os casos de câncer de pulmão, e nesse grupo estão incluídos o adenocarcinoma, o câncer de células escamosas e o câncer de grandes células, e o CPCP é responsável pelos 20 a 25% restantes. Quando se estabelece o diagnóstico de CPCNP em um estágio avançado com doença metastática, o prognóstico é pouco otimista, com sobrevida mediana de cerca de oito meses. É evidente que a prevenção (principalmente ao evitar o tabagismo) e a detecção precoce continuam sendo a maneira mais importante de controle. Quando diagnosticado em um estágio inicial, a ressecção cirúrgica leva à cura do paciente. Além disso, estudos recentes mostraram que a quimioterapia adjuvante à base de platina proporciona um benefício em termos de sobrevida para os pacientes com a doença nos estágios patológicos IB, II e IIIA. Entretanto, na maioria dos casos, já ocorreram metástases distantes por ocasião do diagnóstico. Em certas ocasiões, a radioterapia pode ser utilizada para a paliação da dor, da obstrução das vias respiratórias ou do sangramento, e para o tratamento dos pacientes cujo estado de desempenho não permita um tratamento mais agressivo.

Em pacientes com doença avançada, em geral, recomenda-se a quimioterapia sistêmica. Os esquemas de associação que incluem um agente de platina ("*platinum doublets*" [dupletos de platina]) parecem ser superiores aos esquemas com *doublets* sem platina, e tanto a cisplatina como a carboplatina constituem agentes de platina apropriados para esses esquemas. Quanto ao segundo fármaco, o paclitaxel e a vinorelbina parecem ter atividade independente da histologia, ao passo que o antifolato pemetrexede deve ser usado para o câncer de células não escamosas e a gencitabina, para o câncer de células escamosas. Para os pacientes com bom estado de desempenho e para aqueles com histologia não escamosa, a associação do anticorpo anti-VEGF bevacizumabe com carboplatina e paclitaxel constitui a opção de tratamento padrão. Em pacientes que não são considerados candidatos apropriados à terapia com bevacizumabe e naqueles com histologia de células escamosas, uma estratégia de tratamento razoável consiste em um esquema de quimioterapia à base de platina, em associação ao anticorpo anti-EGFR cetuximabe. Na atualidade, a quimioterapia de manutenção com pemetrexede é usada em pacientes com CPCNP não escamoso cuja doença não tenha progredido depois de quatro ciclos de quimioterapia de primeira linha à base de platina. Por fim, a terapia de primeira linha com erlotinibe melhora os resultados em pacientes com CPCNP que apresentam mutações do EGFR sensibilizadoras.

O CPCP constitui a forma mais agressiva de câncer de pulmão. Em geral, é muito sensível, pelo menos no início, a esquemas de associação à base de platina, incluindo cisplatina e etoposídeo ou cisplatina e irinotecano.

Infelizmente, quase todos os pacientes com doença extensa acabam desenvolvendo resistência aos fármacos. Quando diagnosticada em um estágio inicial, essa doença tem muitas chances de cura, com uma abordagem de modalidade combinada de quimioterapia e radioterapia. A topotecana é usada como monoterapia de segunda linha em pacientes que não conseguiram responder a um esquema à base de platina.

CÂNCER DE OVÁRIO

Na maioria das pacientes, o câncer de ovário permanece oculto e torna-se sintomático somente após sofrer metástases para a cavidade peritonial. Nesse estágio, costuma manifestar-se na forma de ascite maligna. É importante efetuar um estadiamento acurado desse câncer com laparoscopia, ultrassonografia e tomografia computadorizada. As pacientes com a doença no estágio I parecem beneficiar-se de radioterapia de todo o abdome

booksmedicos.org

e podem obter benefício adicional com a poliquimioterapia utilizando cisplatina e ciclofosfamida.

A poliquimioterapia é a abordagem-padrão para a doença nos estágios III e IV. Estudos clínicos randomizados mostraram que a associação com paclitaxel e cisplatina proporciona um benefício em termos de sobrevida, em comparação com a combinação-padrão anterior de cisplatina e ciclofosfamida. Recentemente, a combinação de carboplatina e paclitaxel tornou-se o tratamento de escolha. Em pacientes que apresentam doença recorrente, a topotecana, a altretamina ou a doxorrubicina lipossomal são usadas como monoterapia.

CÂNCER DE TESTÍCULO

A introdução da poliquimioterapia à base de platina produziu uma mudança impressionante no tratamento de pacientes com câncer testicular avançado. Na atualidade, recomenda-se a quimioterapia para os pacientes com seminomas nos estágios IIC e III e doença não seminomatosa. Mais de 90% dos pacientes respondem à quimioterapia, e, dependendo da extensão e da gravidade da doença, são obtidas remissões completas em até 70 a 80% dos casos. Mais de 50% dos pacientes que obtêm remissão completa são curados com quimioterapia. Nos pacientes com características de risco satisfatórias, o uso de três ciclos de cisplatina, etoposídeo e bleomicina (protocolo PEB) ou de quatro ciclos de cisplatina e etoposídeo fornece resultados praticamente idênticos. Em pacientes com doença de alto risco, pode-se utilizar a associação de cisplatina, etoposídeo e ifosfamida, bem como etoposídeo e bleomicina com cisplatina em altas doses.

MELANOMA MALIGNO

O melanoma maligno é curável com ressecção cirúrgica quando se manifesta localmente (ver também Capítulo 61). Entretanto, uma vez diagnosticada a ocorrência de metástases, trata-se de um dos cânceres de tratamento mais difícil, devido à sua resistência a fármacos. Embora a dacarbazina, a temozolomida e a cisplatina sejam os agentes citotóxicos mais ativos para essa doença, as taxas de resposta global para esses fármacos permanecem baixas. Os agentes biológicos, incluindo a interferona-α e a interleucina-2 (IL-2), exibem maior atividade do que os agentes citotóxicos tradicionais, e o tratamento com IL-2 em altas doses tem produzido curas, ainda que em um subgrupo relativamente pequeno de pacientes. O **ipilimumabe** é o agente biológico mais recente aprovado para o melanoma metastático. Essa molécula liga-se ao antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), que está expresso na superfície das células T CD4 e CD8 ativadas. Normalmente, o CTLA-4 atua como freio na atividade antitumoral das células T. A ligação do ipilimumabe resulta em inibição da interação entre o CTLA-4 e seus ligantes-alvo CD80/CD86 e, assim, potencializa as respostas imunes das células T, incluindo ativação e proliferação das células T. Foram relatadas respostas notáveis em um pequeno número de pacientes, porém o fármaco apresenta toxicidade significativa. Estudos estão pesquisando atualmente a associação da IL-2 com ipilimumabe, bem como esquemas de associação incluindo o ipilimumabe e outros inibidores de pontos de controle imunes, direcionados para a via de sinalização do receptor de morte programada 1 (PD-1) – ligante de morte programada 1 (PD-L1).

Foi identificada a mutação BRAF:V600E na grande maioria dos melanomas. Essa mutação resulta em ativação constitutiva da BRAF cinase, levando à ativação das vias de sinalização distais envolvidas no crescimento e na proliferação celulares. Desde 2011, duas pequenas moléculas inibidoras orais e altamente seletivas de BRAF:V600E foram aprovadas para o melanoma metastático (**vemurafenibe** e **dabrafenibe**). Estudos estão sendo realizados para determinar a sua atividade em associação com outros agentes citotóxicos e biológicos para o melanoma metastático, bem como sua potencial função na terapia adjuvante e neoadjuvante do melanoma no estágio inicial.

Um novo agente, o **trametinibe**, foi aprovado para pacientes com melanoma metastático, cujos tumores expressam a mutação BRAF:V600E ou V600K. Essa pequena molécula atua como inibidor da cinase regulada por sinal extracelular ativada por mitógeno (MEK), e, embora esteja aprovada para uso como monoterapia, os estudos clínicos conduzidos até o momento sugerem que a sua atividade clínica mais promissora é observada quando usada em associação com um inibidor de BRAF.

CÂNCER DE CÉREBRO

Em geral, a quimioterapia tem sido apenas de eficácia limitada no tratamento dos gliomas malignos. Em virtude de sua capacidade de atravessar a barreira hematencefálica, as nitrosureias têm sido historicamente os fármacos mais ativos para essa doença. A carmustina (BCNU) tem sido usada como fármaco isolado, ou a lomustina (CCNU) pode ser usada em associação com procarbazina e vincristina (esquema PCV). Além disso, o agente alquilante **temozolomida** apresenta atividade quando associado à radioterapia; esse fármaco também é usado em pacientes com diagnóstico recente de glioblastoma multiforme (GMB), bem como naqueles com doença recorrente. Foi constatado que o subtipo histopatológico oligodendroglioma é particularmente quimiossensível, e o esquema PCV constitui o tratamento de escolha para essa doença. Atualmente, ficou bem estabelecido que o anticorpo anti-VEGF bevacizumabe, isoladamente ou em associação com quimioterapia, apresenta atividade clínica documentada no GBM do adulto. Na atualidade, o bevacizumabe está aprovado como monoterapia para o GBM do adulto na presença de doença progressiva após quimioterapia de primeira linha.

NEOPLASIAS SECUNDÁRIAS E QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

O desenvolvimento de neoplasias secundárias constitui uma complicação tardia dos fármacos alquilantes e da epipodofilotoxina etoposídeo. Para ambas as classes de fármacos, a neoplasia maligna secundária mais frequente é a leucemia mieloide aguda (LMA). Em geral, ocorre desenvolvimento de LMA em até 15% dos pacientes com linfoma de Hodgkin submetidos à radioterapia mais quimioterapia MOPP, bem como em pacientes com mieloma múltiplo, carcinoma de ovário, ou carcinoma de mama tratados com melfalano. Observa-se um risco aumentado de LMA apenas 2 a 4 anos após o início da quimioterapia, se tornando máximo em 5 e 9 anos. Com a melhora da eficácia clínica de vários esquemas de poliquimioterapia resultando em sobrevida prolongada e, em alguns casos, em uma verdadeira cura do câncer, o problema de como os segundos cânceres podem afetar a sobrevida em longo prazo assume maior importância. Já existem evidências de que certos fármacos alquilantes (ciclofosfamida) podem ser menos carcinogênicos do que outros (p. ex., melfalano). Além da LMA, foram descritas outras neoplasias malignas secundárias, incluindo linfoma não Hodgkin e câncer de bexiga, sendo este último em geral mais associado à terapia com ciclofosfamida.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos antineoplásicoss

Ver Tabelas 54-2 a 54-5.

REFERÊNCIAS

Livros e monografias

Abeloff MD et al: Clinical Oncology, 5th ed. Elsevier, 2014.

Barakat RR et al: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Chabner BA, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Chu E, DeVita VT Jr: *Cancer Chemotherapy Drug Manual 2014*, 14th ed. Jones & Bartlett, 2013.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Harris JR et al: *Diseases of the Breast*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Hoppe R et al: *Textbook of Radiation Oncology*, 3rd ed. Elsevier, 2010.

Kantoff PW et al: *Prostate Cancer: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Kelsen DP et al: *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Kufe D et al: *Cancer Medicine*, 7th ed. BC Decker, 2006.

Mendelsohn J et al: *The Molecular Basis of Cancer*, 3rd ed. Saunders, 2008.

Pass HI et al: *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Pizzo PA, Poplack AG: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Weinberg RA: *Biology of Cancer*, 2nd ed. Taylor & Francis, 2013.

Artigos e revisões

DeVita VT, Chu E: The history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008; 68:8643. Redmond KM et al: Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. Front Biosci 2008;13:5138.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com CCR de estágio III de alto risco é da ordem de 25 a 30%. Como o paciente não apresentou sintomas depois da cirurgia e não tem qualquer doença comórbida, ele seria um candidato apropriado à quimioterapia adjuvante agressiva. A quimioterapia adjuvante costuma ser iniciada dentro de 4 a 6 semanas após a cirurgia visando propiciar um tempo suficiente para a cicatrização da ferida cirúrgica. A recomendação habitual consiste na administração, durante seis meses, de quimioterapia à base de oxaliplatina, com infusão de 5-FU ou capecitabina oral como a fluoropirimidina básica em associação com oxaliplatina.

Os pacientes com deficiência parcial ou completa da enzima di-hidropirimidina desidrogenase (DPD) apresentam uma incidência aumentada de toxicidade grave às fluoropirimidinas na forma de mielossupressão, toxicidade gastrintestinal na forma de mucosite e diarreia e neurotoxicidade. Embora a ocorrência de mutações na DPD possa ser identificada em células mononucleares do sangue periférico, quase 50% dos pacientes que apresentam efeitos tóxicos graves da 5-FU não têm uma mutação definida no gene *DPD*. Além disso, essas mutações podem não levar a uma expressão reduzida da proteína DPD nem a uma alteração da atividade enzimática. Por esse motivo, o teste genético não é recomendado nesse momento como parte da prática clínica de rotina. Atualmente, dispõe-se de um imunoensaio que pode medir os níveis de 5-FU no sangue periférico, o que pode ajudar a orientar a dosagem de 5-FU, mesmo em pacientes com deficiência de DPD.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

55 Imunofarmacologia

Douglas F. Lake, PhD, e Adrienne D. Briggs, MD

ESTUDO DE CASO

Uma paciente de 30 anos, Rh_o(D) e D^u-negativa, tem uma filha de seis anos e um marido que são Rh-positivos. Está agora em seu nono mês de gestação e encontra-se na sala de trabalho de parto apresentando contrações frequentes. Seu teste de anticorpo Rh obtido no início da gravidez foi negativo. Qual imunoterapia é adequada para essa paciente? Quando e como ela deve ser administrada?

Os fármacos que suprimem o sistema imune desempenham uma função importante na prevenção da rejeição de órgãos e tecidos, bem como no tratamento de determinadas doenças que se originam da desregulação da resposta imune. Embora os detalhes exatos dos mecanismos de ação de vários desses fármacos ainda sejam obscuros, o conhecimento dos elementos do sistema imune é útil na compreensão de seus efeitos. Os fármacos que aumentam a resposta imune ou alteram seletivamente o equilíbrio de vários componentes do sistema imune também estão se tornando importantes no controle de determinadas patologias, como o câncer, a Aids e as doenças autoimunes ou inflamatórias. Diversas outras patologias (infecções, doenças cardiovasculares, transplante de órgãos) também podem ser candidatas à manipulação imune.

■ ELEMENTOS DO SISTEMA IMUNE

RESPOSTAS IMUNES NORMAIS

O sistema imune evoluiu para proteger o hospedeiro contra patógenos invasores e para eliminar doenças. Em seu funcionamento ideal, o sistema imune é extremamente responsivo aos patógenos invasores, ao mesmo tempo em que mantém a capacidade de reconhecer os próprios tecidos e os antígenos aos quais é tolerante. A proteção contra infecção e doença é provida por meio de esforços de colaboração dos sistemas imunes inato e adaptativo.

O sistema imune inato

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra patógenos invasores (p. ex., bactérias, vírus, fungos, parasitas) e consiste em componentes mecânicos, bioquímicos e celulares. Os componentes mecânicos incluem pele/epiderme e muco; já os componentes bioquímicos compreendem peptídeos e proteínas antimicrobianas (p. ex., defensinas), complemento, enzimas (p. ex., lisozima, hidrolases ácidas), interferonas, pH ácido e radicais livres (p. ex., peróxido de hidrogênio, ânions superóxido); e os componentes celulares englobam neutrófilos, monócitos, macrófagos, células *natural killer* (NK) e células *natural killer* T (NKT). Diferentemente da imunidade adaptativa, a resposta imune inata existe antes da infecção, não é aumentada por infecção repetida e geralmente não é antígeno-específica. A pele ou mucosa intacta é a primeira barreira para a infecção. Quando essa barreira é rompida, uma resposta imune inata imediata, referida como "inflamação", é provocada, o que leva, por fim, à destruição do patógeno. O processo de destruição do patógeno pode ser efetuado, por exemplo, por meio de componentes bioquímicos como a lisozima (que rompe a parede celular protetora composta por peptideoglicanos) e a ativação do complemento. Os componentes do complemento (Figura 55-1) aumentam a fagocitose por macrófagos e neutrófilos ao agirem como opsoninas (C3b) e quimiotáticos (C3a, C5a), que recrutam células imunes da corrente sanguínea até o sítio da infecção. A ativação do complemento finalmente leva à lise do patógeno por meio da geração de um complexo de ataque da membrana, que cria orifícios na membrana e resulta em extravasamento dos componentes celulares.

booksmedicos.org

SIGLAS

ADA	Adenosina-desaminase
ALG	Globulina antilinfocitária
APC	Célula apresentadora de antígeno
ATG	Globulina antitimocitária
CSF	Fator estimulador de colônias
CTL	Linfócito T citotóxico
DC	Célula dendrítica
DEVH	Doença do enxerto *versus* hospedeiro
DTH	Hipersensibilidade do tipo tardia
FKBP	Proteína de ligação de FK
HAMA	Anticorpo humano anticamundongo
HLA	Antígeno leucocitário humano
IDCS	Imunodeficiência combinada severa
IFN	Interferona
IgIV	Imunoglobulina intravenosa
IL	Interleucina
LFA	Antígeno associado à função leucocitária
MAB	Anticorpo monoclonal
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal
NK (Célula)	Célula *natural killer* (destruidora natural)
TCR	Receptor da célula T
TGF-β	Fator transformador de crescimento β
T_H1, T_H2	Células T auxiliares dos tipos 1 e 2
TNF	Fator de necrose tumoral

Na resposta inflamatória deflagrada por infecção, neutrófilos e monócitos vindos da circulação periférica penetram nos tecidos. Esse influxo celular é mediado pela ação das **citocinas quimiotáticas (quimiocinas)** (p. ex., interleucina-8 [IL-8; CXCL8], proteína quimiotática de macrófago 1 [MCP-1, de *macrophage chemotactic protein*-1; CCL2] e proteína inflamatória 1α do macrófago [MIP-1α, de *macrophage inflammatory protein*-1α; CCL3]) liberadas de células endoteliais ativadas e de células imunes (em sua maioria macrófagos teciduais) no local da inflamação. A saída das células imunes dos vasos sanguíneos para o sítio inflamatório é mediada por interações adesivas entre receptores da superfície celular (p. ex., L-selectina, integrinas) nas células imunes e ligantes (p. ex., sialil-Lewis x, molécula de adesão intercelular 1 [ICAM-1, de *intercellular adhesion molecule*-1]) na superfície da célula endotelial ativada. Os macrófagos teciduais, assim como as células dendríticas, expressam receptores de reconhecimento de padrão (PRRs, de *pattern recognition receptors*) que incluem os receptores semelhantes a Toll (TLR, de *Toll-like receptors*), os receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeo (NOD, de *nucleotide-binding oligomerization domain*) (NLR, de *NOD-like receptors*), os receptores de depuração, os receptores de manose e a proteína de ligação de lipopolissacarídeos (LPS), que reconhecem componentes importantes do patógeno conservados pela evolução referidos como padrões de moléculas associados a patógeno (PAMP de *pathogen-associated molecular patterns*). São exemplos de PAMP o DNA CpG não metilado derivado do micróbio, a flagelina, o RNA de fita dupla, os peptideoglicanos e a LPS. Os PRR reconhecem os PAMP em diversos componentes dos patógenos e estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e interferonas. Quando a resposta imune inata é executada com sucesso, o patógeno invasor é ingerido, degradado e eliminado, e a doença é evitada ou encurtada.

Além dos monócitos e neutrófilos, as células ***natural killer* (NK)**, ***natural killer T* (NKT)** e **gama delta T (γδT)** recrutadas para o sítio inflamatório contribuem para a resposta inata ao secretar interferona-gama (IFN-γ) e interleucina-17 (IL-17)*, que, respectivamente, ativam macrófagos teciduais e células dendríticas residentes e recrutam neutrófilos para eliminar com sucesso os patógenos invasores. As células NK são assim denominadas por serem capazes de reconhecer e destruir células normais infectadas por vírus e células tumorais, sem estimulação prévia. Essa atividade é regulada por "receptores semelhantes à imunoglobulina da célula destruidora" (KIR, de *killer cell immunoglobulin-like receptors*) na superfície da célula NK, específicos para as moléculas de classe I do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Quando as células NK se ligam às proteínas de classe I do MHC (expressas em todas as células nucleadas), esses receptores liberam sinais inibitórios, impedindo que elas matem as células normais do hospedeiro. As células tumorais ou as células infectadas por vírus que apresentam expressão infrarregulada do MHC de classe I não se acoplam a esses KIR, resultando na ativação das células NK e subsequente destruição da célula-alvo. As células NK matam células-alvo liberando grânulos citotóxicos, como perforinas e granzimas, que induzem a morte celular programada.

As células NKT expressam receptores de célula T, bem como receptores comumente encontrados nas células NK. As células NKT reconhecem os antígenos lipídicos microbianos apresentados por uma classe única de moléculas semelhantes a MHC conhecidas como CD1 e foram implicadas na defesa do hospedeiro contra agentes microbianos, doenças autoimunes e tumores.

O sistema imune adaptativo

O sistema imune adaptativo é mobilizado a partir de indícios advindos da resposta inata, quando os processos inatos são incapazes de lidar com uma infecção. O sistema imune adaptativo tem algumas características que contribuem para seu sucesso na eliminação de patógenos. Entre elas estão as capacidades de: (1) responder a diversos antígenos, cada qual de uma maneira específica; (2) discriminar entre antígenos estranhos ("não próprios") (patógenos) e antígenos próprios do hospedeiro; e (3) responder a um antígeno previamente encontrado, de uma maneira aprendida, desencadeando uma vigorosa resposta de memória. Essa resposta adaptativa culmina na produção de **anticorpos**, que são os efetores da **imunidade humoral**, e na ativação de **linfócitos T**, que são os efetores da **imunidade mediada por células**.

A indução de resposta imune adaptativa específica requer a participação das **células apresentadoras de antígenos (APC)**, incluindo células dendríticas (DCs), macrófagos e linfócitos B. Essas células têm participação central na indução de resposta imune adaptativa em razão de sua capacidade de fagocitar antígenos particulares (p. ex., patógenos) ou de realizar a endocitose de antígenos proteicos e digeri-los enzimaticamente para gerar peptídeos, que são, então, carregados nas proteínas MHC de classe

*Interferonas e interleucinas são citocinas, que serão discutidas mais adiante neste capítulo.

booksmedicos.org

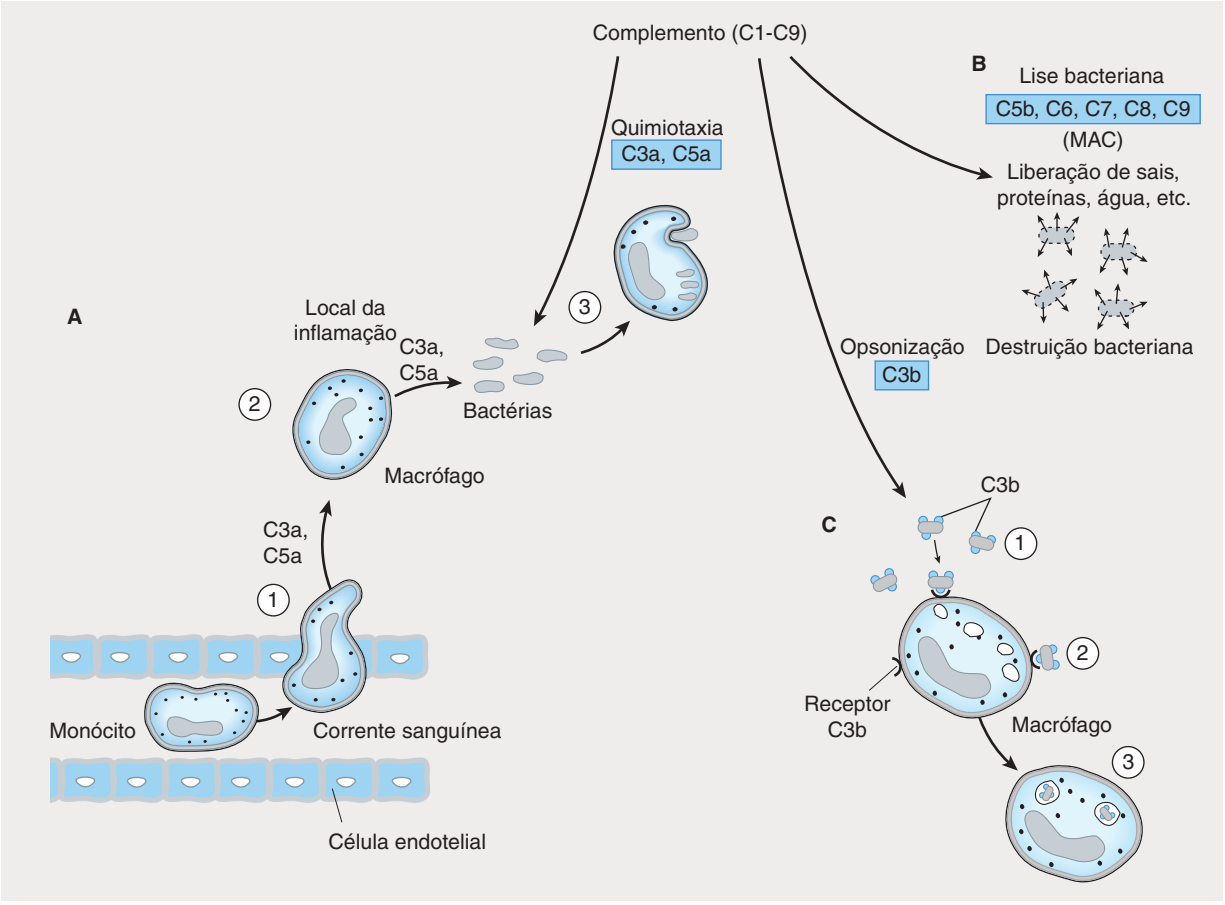


FIGURA 55-1 Função do complemento na imunidade inata. O complemento é formado por nove proteínas (C1-C9), desdobradas em fragmentos durante a ativação. **A.** Os componentes do complemento (C3a, C5a) atraem fagócitos (1) até os locais inflamatórios (2), onde ingerem e degradam os patógenos (3). **B.** Os componentes do complemento C5b, C6, C7, C8 e C9 se associam para formar um complexo de ataque de membrana (MAC) que lisa as bactérias, provocando sua destruição. **C.** O componente do complemento C3b é uma opsonina que reveste as bactérias (1) e facilita sua ingestão (2) e digestão (3) pelos fagócitos.

I ou de classe II e "apresentados" ao receptor de células T (TCR) de superfície celular (Figura 55-2). As células T CD8 reconhecem os complexos de peptídeo e MHC de classe I, já as células T CD4 reconhecem os complexos de peptídeo e MHC de classe II. Pelo menos dois sinais são necessários para a ativação de células T. O primeiro sinal é produzido após o acoplamento do TCR a moléculas MHC ligadas a peptídeo. Na ausência de um segundo sinal, as células T se tornam não responsivas (anérgicas) ou sofrem apoptose. O segundo sinal envolve a ligação de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 [também conhecida como B7-1] e CD86 [também conhecida como B7-2]) sobre as APC aos seus respectivos ligantes (CD40L para CD40, CD28 para CD80 ou CD86). A ativação das células T é regulada por uma alça de retroalimentação (*feedback*) negativa envolvendo outra molécula conhecida como antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4, de *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Após o acoplamento da CD28 com CD80 ou CD86, o CTLA-4 no citoplasma é mobilizado até a superfície da célula, onde, em decorrência de sua maior afinidade de ligação com a CD80 e a CD86, supera ou desloca a CD28, resultando em supressão da ativação e da proliferação da célula T. Essa propriedade do CTLA-4 foi explorada como estratégia para manter respostas imunes desejáveis, como aquela direcionada contra o câncer.

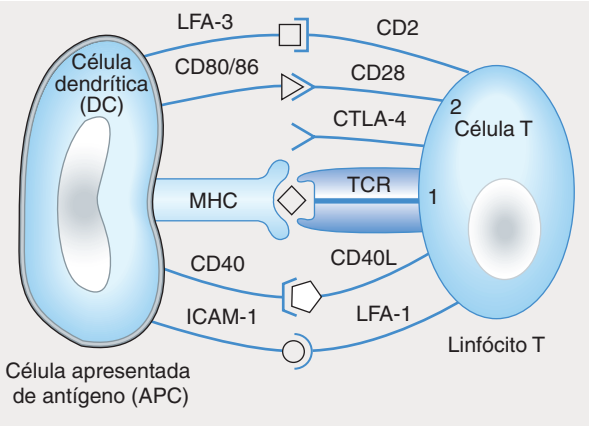


FIGURA 55-2 A ativação da célula T por uma APC requer engajamento do receptor da célula T pelo complexo MHC-peptídeo (sinal 1) e ligação das moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) na DC com o CD28 na célula T (sinal 2). Os sinais de ativação são fortalecidos pelas interações CD40/CD40L e ICAM-1/LFA-1. Em uma resposta imune normal, a ativação da célula T é regulada pelo CTLA-4 derivado da célula T, que se liga ao CD80 ou ao CD86 com maior afinidade do que ao CD28, e envia sinais inibitórios para o núcleo da célula T.

booksmedicos.org

Um anticorpo humanizado recombinante (ipilimumabe) liga-se ao CTLA-4 e impede sua associação com CD80/CD86. Ao fazer isso, o estado ativado das células T é mantido. Estudos vacinais recentemente finalizados em pacientes com melanoma metastático recebendo anticorpo anti-CTLA-4 reportaram respostas clínicas objetivas e duráveis em alguns pacientes. Infelizmente, essas respostas benéficas foram associadas ao desenvolvimento de toxicidade autoimune em alguns pacientes, gerando preocupação acerca desta abordagem.

Os linfócitos T desenvolvem-se e aprendem a reconhecer os antígenos próprios e não próprios no timo; aquelas células T que se ligam com alta afinidade aos antígenos próprios no timo sofrem apoptose (seleção negativa), ao passo que aquelas capazes de reconhecer os antígenos estranhos na presença das moléculas MHC próprias são retidas e expandidas (seleção positiva), para serem enviadas para a periferia (linfonodos, baço, tecido linfoide associado à mucosa, sangue periférico), onde são ativadas ao encontrar os peptídeos apresentados pelo MHC (Figuras 55-2 e 55-3).

Estudos empregando clones de célula T murinas demonstraram a presença de dois subgrupos de linfócitos T auxiliares (**TH1** e **TH2**) com base nas citocinas que secretam após a ativação. O subgrupo TH1 produz caracteristicamente IFN-γ, IL-2 e IL-12, e induz a imunidade celular por ativação de macrófagos, linfócitos T citotóxicos (CTL) e células NK. O subgrupo TH2 produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (por vezes, IL-13), que induzem

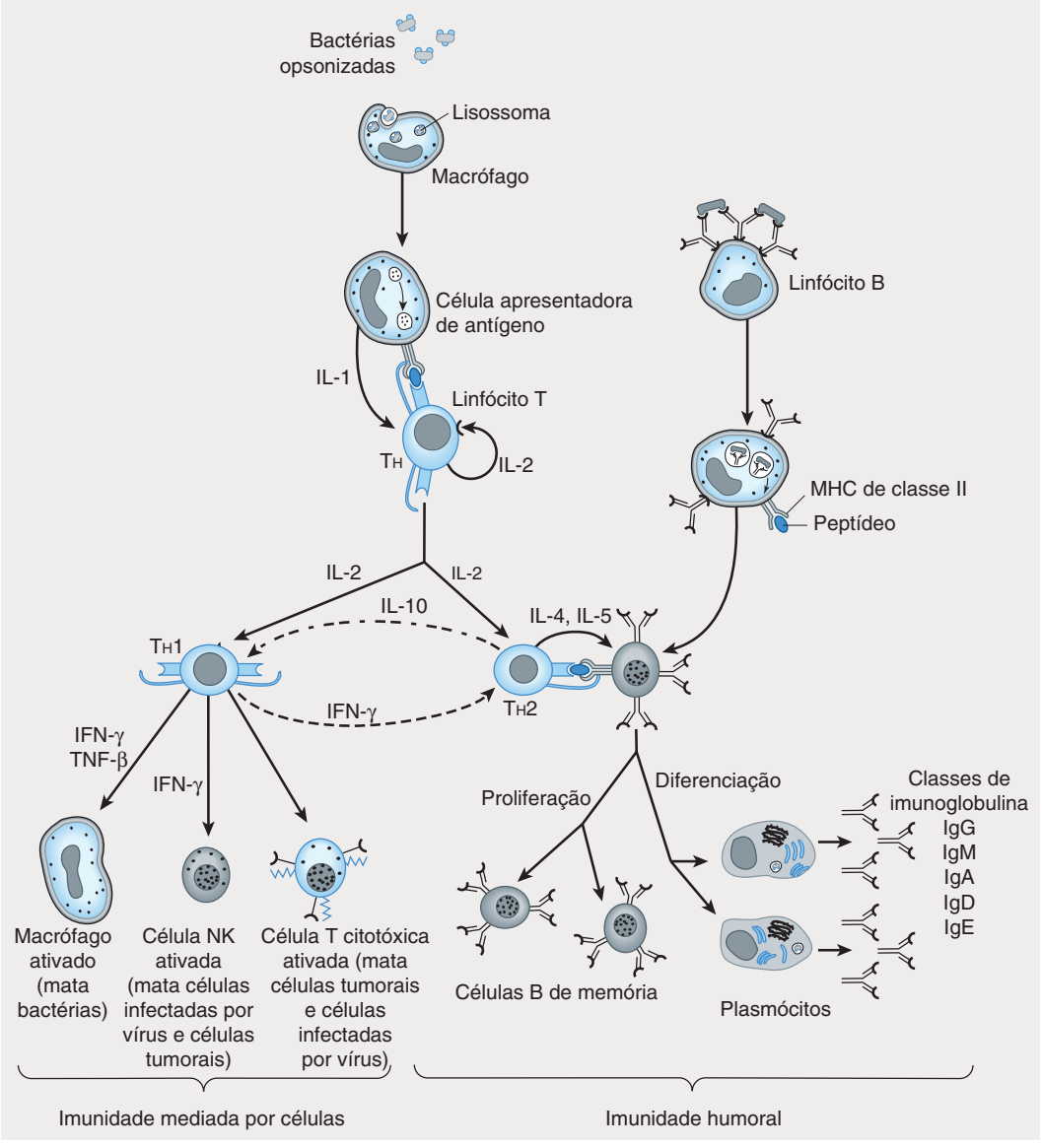


FIGURA 55-3 Esquema de interações celulares durante a geração de respostas imunes mediadas por células e humorais (ver texto). O braço celular da resposta imune envolve ingestão e digestão do antígeno por APC, como os macrófagos. As células TH ativadas secretam IL-2, o que induz a proliferação e a ativação dos linfócitos T citotóxicos e dos subgrupos de células TH1 e TH2. As células TH1 também produzem IFN-γ e TNF-β, capazes de ativar diretamente macrófagos e células NK. A resposta humoral é deflagrada quando os linfócitos B se ligam ao antígeno por meio de sua imunoglobulina de superfície. Eles são, então, induzidos pela IL-4 derivada da TH2 e pela IL-5 a proliferar e a se diferenciar em células de memória e células plasmáticas secretoras de anticorpo. As citocinas reguladoras, como a IFN-γ e a IL-10, infrarregulam as respostas de TH2 e TH1, respectivamente.

booksmedicos.org

a proliferação e a diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de anticorpos. A IL-10, produzida pelas células TH2, inibe a produção de citocinas pelas células TH1 por meio de infrarregulação da expressão do MHC pelas APC. Em contrapartida, o IFN-γ produzido pelas células TH1 inibe a proliferação das células TH2 (Figura 55-3). Embora esses subgrupos tenham sido bem descritos *in vitro*, a natureza da provocação antigênica que desperta um fenótipo TH1 ou TH2 é menos clara. Em geral, as bactérias extracelulares causam a produção de citocinas TH2, culminando na produção de anticorpos neutralizantes ou opsonizantes. Em contraste, os organismos intracelulares (p. ex., micobactérias) geram a produção de citocinas TH1, que levam à ativação de células efetoras como os macrófagos. Foi descrito um subgrupo de células T menos definido (TH3) que produz o TGF-β, responsável, dentre várias outras funções, pela infrarregulação da proliferação e diferenciação dos linfócitos T.

Recentemente, um subgrupo de células T CD4 que secretam IL-17 (TH17) foi implicado no recrutamento do neutrófilo para os locais de inflamação. As células T reguladoras (Treg) formam uma população de células T CD4 essencial para evitar autoimunidade e alergia, bem como para manter a homeostasia e a tolerância aos antígenos próprios. Essa população celular existe como células Treg naturais (nTreg), derivadas diretamente do timo, e como células Treg induzidas (adaptativas) (iTreg), geradas a partir de células T CD4 virgens na periferia. Demonstrou-se que ambas as populações inibem as respostas imunes antitumorais e estão implicadas no favorecimento do crescimento e da progressão tumoral. Tentativas recentes para diferenciar ambas as populações resultaram na descoberta de um fator de transcrição, Helios, nas células nTreg, mas não nas iTreg.

Os linfócitos T CD8 reconhecem os peptídeos processados endogenamente e apresentados por células infectadas por vírus ou por células tumorais. Esses peptídeos geralmente são fragmentos de nove aminoácidos derivados do vírus ou de antígenos tumorais proteicos no citoplasma e são carregados sobre as moléculas MHC de classe I (Figura 55-2) no retículo endoplasmático. Em contraste, as moléculas MHC de classe II apresentam peptídeos (geralmente com 11 a 12 aminoácidos) derivados de patógenos extracelulares (exógenos) às células T auxiliares CD4. Em alguns casos, os antígenos exógenos, após a ingestão pelas APC, podem ser apresentados em moléculas MHC de classe I para as células T CD8. Esse fenômeno, conhecido como "apresentação cruzada", envolve a retrotranslocação dos antígenos do endossoma para o citosol para a produção do peptídeo no proteossoma, e acredita-se que seja útil na geração de respostas imunes efetivas contra células do hospedeiro infectadas que sejam incapazes de ativar linfócitos T. Após a ativação, as células T CD8 induzem a morte da célula-alvo por meio de enzimas granulosas líticas ("granzimas"), perforinas e vias de apoptose do ligante Fas-Fas (Fas-FasL).

Os linfócitos B sofrem seleção na medula óssea, durante a qual os clones autorreativos são deletados, ao passo que clones de células B específicas para antígenos não próprios são preservados e expandidos. O repertório de especificidades antigênicas pelas células T é geneticamente determinado e tem origem no rearranjo do gene receptor de células T, ao passo que as especificidades das células B surgem do rearranjo do gene da imunoglobulina; para ambos os tipos de células, essas determinações ocorrem antes de encontros com os antígenos. Após o encontro com um antígeno, uma célula B madura se liga a ele, internalizando e processando o antígeno, e apresentando seus peptídeos – ligados ao MHC de classe II – às células auxiliares CD4, que, por sua vez, secretam IL-4 e IL-5. Essas interleucinas estimulam a proliferação e a diferenciação das células B em células B de memória e em células plasmáticas secretoras de anticorpo. A resposta de anticorpo primária consiste, em sua maior parte, de imunoglobulinas da classe IgM. A estimulação antigênica subsequente resulta em uma vigorosa resposta de "reforço", acompanhada por mudança da classe (isotipo) para produzir anticorpos IgG, IgA e IgE com diversas funções efetoras (Figura 55-3). Esses anticorpos também sofrem maturação de afinidade, o que permite que se liguem de modo mais eficiente ao antígeno. Com o passar do tempo, isso resulta em eliminação acelerada de microrganismos nas infecções subsequentes. Os anticorpos medeiam suas funções ao atuarem como opsoninas para aumentar a fagocitose e a citotoxicidade celular, e ao ativarem o complemento para gerar uma resposta inflamatória e induzir a lise bacteriana (Figura 55-4).

RESPOSTAS IMUNES ANORMAIS

Embora a resposta imune com funcionamento normal possa neutralizar com sucesso toxinas, inativar vírus, destruir células transformadas e eliminar patógenos, respostas inadequadas podem levar à extensa lesão tecidual (hipersensibilidade) ou à reatividade contra os próprios antígenos (autoimunidade); em contrapartida, é possível haver comprometimento da reatividade aos alvos adequados (imunodeficiência) com abolição dos mecanismos de defesa essenciais.

Hipersensibilidade

A hipersensibilidade pode ser classificada como mediada por anticorpo ou mediada por célula. Três tipos de hipersensibilidade são mediados por anticorpo (tipos I a III), ao passo que o quarto é mediado por células (tipo IV). A hipersensibilidade ocorre em duas fases: a fase de sensibilização e a fase efetora. A sensibilização acontece após o encontro inicial com um antígeno; a fase efetora envolve a memória imunológica e resulta em patologia tecidual após encontro subsequente com o mesmo antígeno.

1. Tipo I – A hipersensibilidade imediata, ou do tipo I, é mediada pela IgE, com os sintomas geralmente ocorrendo minutos após o reencontro do paciente com o antígeno. A hipersensibilidade do tipo I resulta da ligação cruzada da IgE ligada à membrana nos basófilos sanguíneos ou mastócitos teciduais com o antígeno. Essa ligação cruzada causa desgranulação celular, liberando substâncias como histamina, leucotrienos e fator quimiotático do eosinófilos, que induzem anafilaxia, asma, febre do feno ou urticária nos indivíduos afetados (Figura 55-5). Uma reação de hipersensibilidade do tipo I grave, como a anafilaxia sistêmica (p. ex., a partir de picada de inseto, ingestão de determinados alimentos ou hipersensibilidade a fármacos) requer intervenção médica imediata.

2. Tipo II – A hipersensibilidade do tipo II resulta da formação de complexos antígeno-anticorpo entre o antígeno estranho e as imunoglobulinas IgM ou IgG. Um exemplo desse tipo de hipersensibilidade é a reação à transfusão de sangue, que pode ocorrer quando o sangue não é adequadamente testado. Os anticorpos pré-formados se ligam aos antígenos da membrana do eritrócito que ativam a cascata do complemento, gerando um complexo de ataque da membrana que lisa os eritrócitos transfundidos. Na

booksmedicos.org

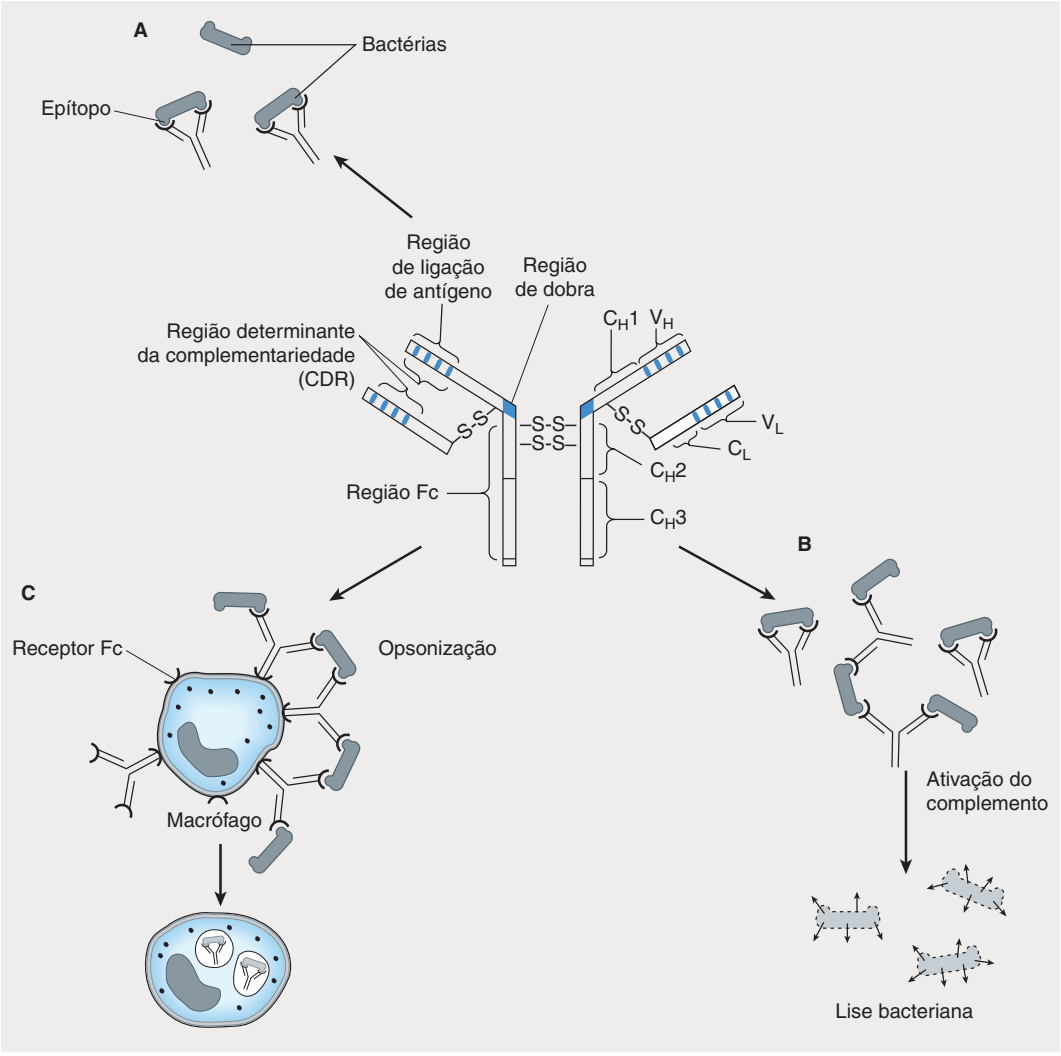


FIGURA 55-4 O anticorpo possui múltiplas funções. O anticorpo prototípico é formado por duas cadeias pesadas (H) e duas leves (L), cada qual subdividida nos domínios constante (C_L, C_H) e variável (V_L, V_H). A estrutura é mantida por pontes dissulfeto intracadeia e intercadeia. **A.** A CDR da porção de ligação de antígeno do anticorpo une-se ao determinante antigênico (epítopo) de forma análoga à chave e fechadura. **B.** Os complexos antígeno-anticorpo ativam o complemento para produzir componentes de complemento desdobrados que causam a lise bacteriana. **C.** A porção Fc dos anticorpos se liga aos receptores Fc nos fagócitos (p. ex., macrófagos, neutrófilos) e facilita a captação das bactérias (opsonização).

doença hemolítica do recém-nascido, os anticorpos IgG anti-Rh produzidos por uma mãe Rh-negativa atravessam a placenta, ligam-se aos eritrócitos de um feto Rh-positivo e os danificam. A doença é evitada nas gestações subsequentes pela administração de anticorpos anti-Rh para a mãe no prazo de 24 a 48 horas a partir do parto (ver "Anticorpos imunossupressores", adiante). A hipersensibilidade do tipo II também pode ser induzida por medicamento e pode ocorrer durante a administração de penicilina (por exemplo) para pacientes alérgicos. Nesses pacientes, a penicilina se liga aos eritrócitos ou a outros tecidos do hospedeiro para formar um neoantígeno, que provoca a produção de anticorpos capazes de induzir lise eritrocitária mediada por complemento. Em algumas circunstâncias, a administração subsequente do medicamento pode levar à anafilaxia sistêmica (hipersensibilidade do tipo I).

3. Tipo III – A hipersensibilidade do tipo III se deve à presença de níveis elevados de complexos antígeno-anticorpo na circulação, que, por fim, se depositam nas membranas basais dos tecidos e vasos. O depósito de imunocomplexos ativa o complemento para produzir componentes com atividades anafilotóxicas e quimiotáticas (C5a, C3a, C4a), que aumentam a permeabilidade vascular e recrutam neutrófilos para o local com depósito do complexo. A deposição de complexo e a ação das enzimas líticas liberadas por neutrófilos podem gerar erupções cutâneas, glomerulonefrite e artrite nesses indivíduos. Quando os pacientes apresentam hipersensibilidade do tipo III contra um determinado antígeno, os sintomas clínicos costumam ocorrer 3 a 4 dias após a exposição ao antígeno.

4. Tipo IV: hipersensibilidades do tipo tardia – Diferentemente das hipersensibilidades de tipo I, II e III, a **hipersensibilidade do tipo tardia** (DTH, de *delayed-type hypersensitivity*) é mediada por células, e as respostas ocorrem 2 a 3 dias após a exposição ao antígeno sensibilizador. A DTH é provocada por células TH1 DTH antígeno-específicas e induz resposta

booksmedicos.org

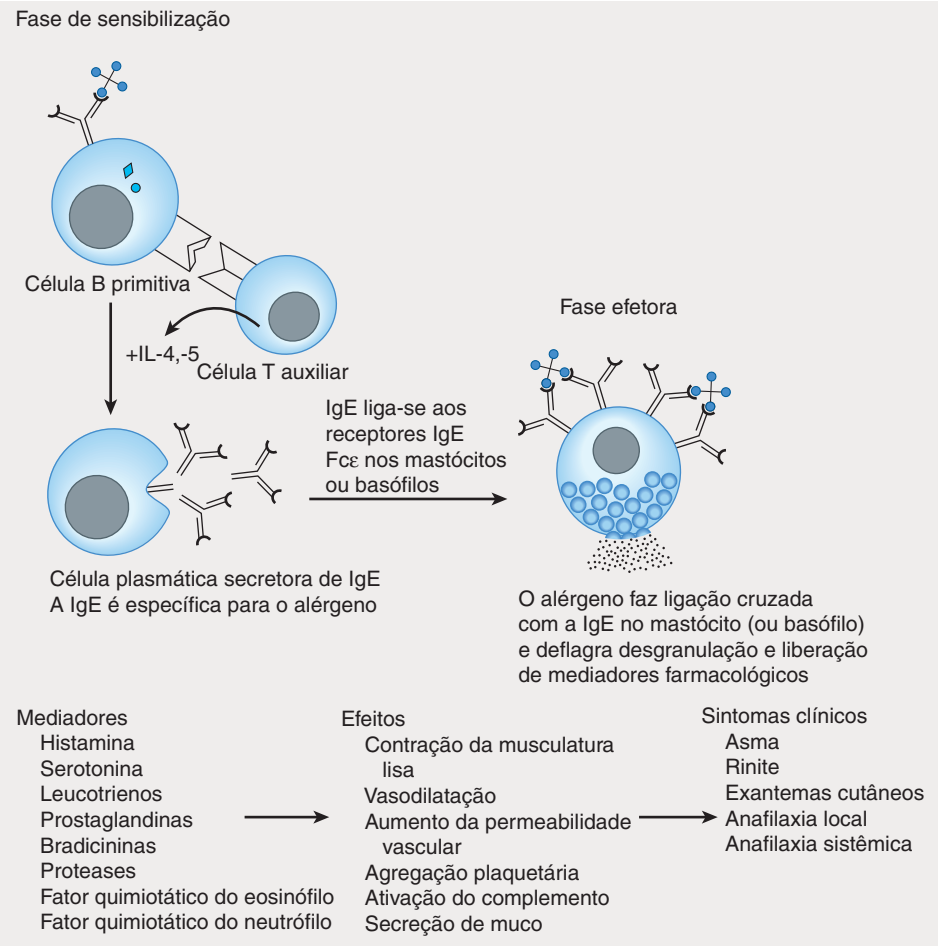


FIGURA 55-5 Mecanismo da hipersensibilidade de tipo I. A exposição inicial ao alérgeno (**fase de sensibilização**) leva à produção de IgE por plasmócitos diferenciados de células B específicas para o alérgeno (não representadas). A IgE secretada liga-se aos receptores IgE-específicos (FcεR) nos basófilos sanguíneos e mastócitos teciduais. A reexposição ao alérgeno leva à ligação cruzada da IgE ligada à membrana (**fase efetora**). Essa ligação cruzada causa desgranulação dos grânulos citoplasmáticos e liberação de mediadores que induzem vasodilatação, contração da musculatura lisa e aumento da permeabilidade vascular. Esses efeitos levam aos sintomas clínicos característicos da hipersensibilidade do tipo I.

inflamatória local que causa lesão tecidual caracterizada por influxo de células inflamatórias inespecíficas para o antígeno, principalmente macrófagos. Essas células são recrutadas sob a influência de citocinas produzidas pelas células TH1 (Figura 55-6), que são quimiotáticas para monócitos e para neutrófilos circulantes, induzem mielopoiese e ativam os macrófagos. Os macrófagos ativados são os principais responsáveis pela lesão tecidual associada à DTH. Embora sejam consideradas deletérias, as respostas de DTH são muito efetivas na eliminação de infecções causadas por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* e espécies de *Leishmania*. As manifestações clínicas da DTH incluem **hipersensibilidades à tuberculina** e **de contato.** Confirma-se exposição à tuberculose com um teste cutâneo de DTH. As respostas são ditas positivas quando há eritema e indução causados por acúmulo dos macrófagos e de células T DTH (T_{DTH}) no local de injeção da tuberculina. O **toxicodendro** (sumagre venenoso) é a causa mais comum de hipersensibilidade de contato, na qual o pentadecacatecol, a substância química lipofílica no toxicodendro, modifica o tecido celular e resulta em resposta de célula T DTH.

Autoimunidade

A doença autoimune surge quando o corpo monta uma resposta imune contra si próprio em razão de falha em diferenciar os tecidos próprios e as células de antígenos estranhos (não próprios) ou à perda da autotolerância. Esse fenômeno deriva da ativação de linfócitos T e B autorreativos, que geram respostas imunes mediadas por células ou humorais direcionadas contra antígenos próprios. As consequências patológicas dessa reatividade são diversos tipos de doenças autoimunes. As doenças autoimunes são altamente complexas em razão da genética do MHC, das condições ambientais, das patologias infecciosas e de regulação imune disfuncional. Entre os exemplos dessas doenças estão artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e diabetes melito insulino-dependente (diabetes tipo 1). Na artrite reumatoide, são produzidos anticorpos IgM (fatores reumatoides) que reagem com a porção Fc da IgG e podem formar imunocomplexos que ativam a cascata do complemento, provocando inflamação crônica de articulações e rins. No lúpus eritematoso sistêmico, são produzidos anticorpos contra DNA, histonas, eritrócitos, plaquetas e outros componentes celulares. Na esclerose múltipla e no diabetes tipo 1, o ataque autoimune celular destrói,

booksmedicos.org

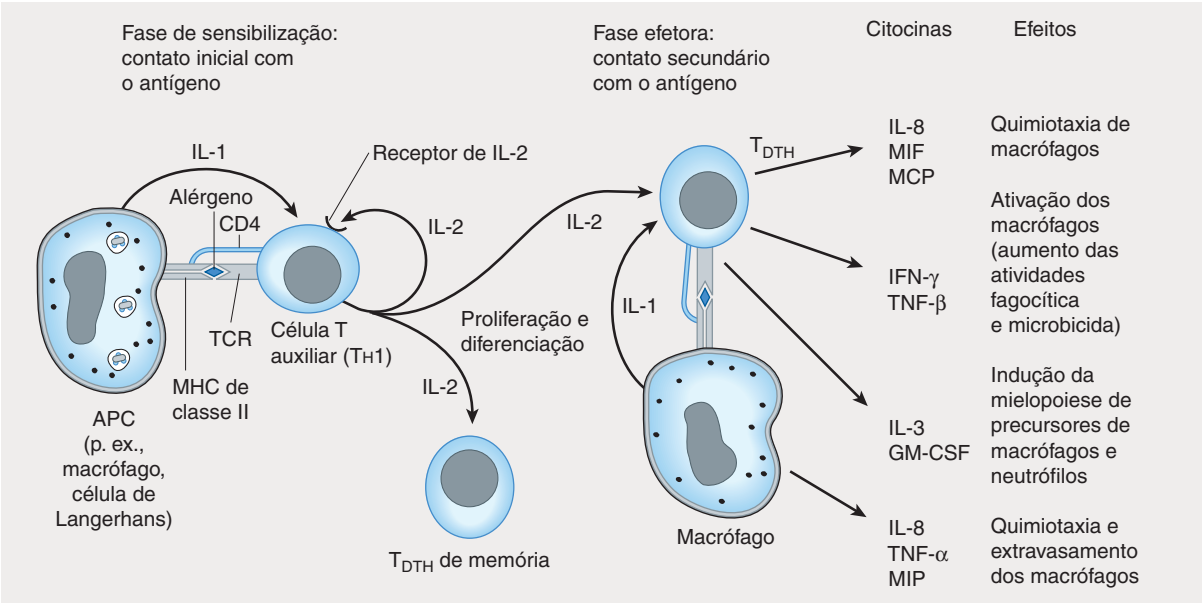


FIGURA 55-6 Mecanismo da hipersensibilidade tipo IV (DTH). Na **fase de sensibilização**, o alérgeno processado (p. ex. o toxicodendro) é apresentado às células TH1 CD4 por APC em associação com o MHC de classe II. As células T são induzidas a expressar os receptores de IL-2 e são estimuladas a proliferar e a se diferenciar em células T_{DTH} de memória. O contato secundário com o antígeno deflagra a **fase efetora**, na qual as células T_{DTH} liberam citocinas que atraem e ativam macrófagos e neutrófilos inflamatórios inespecíficos. Essas células apresentam aumento de atividades fagocítica e microbicida e liberam grandes quantidades de enzimas líticas que causam extensa lesão tecidual.

respectivamente, a mielina que circunda as células nervosas e as células β da ilhota pancreática produtoras de insulina. No diabetes tipo 1, acredita-se que as células T CD4 DTH ativadas, que se infiltram nas ilhotas de Langerhans e reconhecem os próprios peptídeos da célula β da ilhota, produzam citocinas que estimulam os macrófagos a produzir enzimas líticas, que destroem as células β da ilhota. Autoanticorpos direcionados contra antígenos da célula β da ilhota são produzidos, mas não contribuem de maneira significativa para a doença.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a autoimunidade:

1. Exposição de antígenos previamente sequestrados do sistema imune (p. ex., proteína do cristalino, proteína básica da mielina) aos linfócitos T autorreativos.
2. Mimetismo molecular por patógenos invasores e, neste caso, as reações imunes seriam dirigidas para determinantes antigênicos nos patógenos compartilhados por epítopos idênticos ou similares no tecido normal do hospedeiro. Esse fenômeno ocorre na febre reumática após infecção por *Streptococcus pyogenes*, na qual acredita-se que a lesão cardíaca tenha origem em resposta imune direcionada contra antígenos estreptocócicos compartilhados com o músculo cardíaco. A etiologia viral sugerida das doenças autoimunes tem sido atribuída às respostas imunes (tanto mediadas por células como humorais) dirigidas contra epítopos virais que mimetizam antígenos próprios.
3. Expressão inadequada de moléculas MHC de classe II nas membranas de células que normalmente não expressam o MHC de classe II (p. ex., células β das ilhotas pancreáticas). A expressão aumentada de MHC II pode aumentar a apresentação de peptídeos próprios para as células T auxiliares, que, por sua vez, induzem as células CTL, T_{DTH} e os linfócitos B, que reagem contra antígenos próprios.

Doenças de imunodeficiência

As doenças de imunodeficiência resultam de função inadequada no sistema imune; as consequências incluem aumento da suscetibilidade às infecções e maior duração e gravidade da doença. As doenças de imunodeficiência são congênitas ou têm origem em fatores extrínsecos, como infecções bacterianas ou virais ou tratamento medicamentoso. Os indivíduos afetados, com frequência, sucumbem às infecções provocadas por organismos oportunistas de baixa patogenicidade para o hospedeiro imunocompetente. Os exemplos de doenças de imunodeficiência congenitamente adquiridas incluem agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de DiGeorge e imunodeficiência combinada severa (IDCS) devido à deficiência de adenosina-desaminase (ADA).

A agamaglobulinemia ligada ao X é uma doença que afeta o sexo masculino e se caracteriza por falha dos linfócitos B imaturos em amadurecer em plasmócitos produtores de anticorpos. Esses indivíduos são suscetíveis a infecções bacterianas recorrentes, embora as respostas celulares contra vírus e fungos estejam preservadas. A síndrome de DiGeorge decorre de ausência de desenvolvimento do timo, resultando em redução das respostas de células T (T_{DTH}, CTL), ao passo que a resposta humoral permanece funcional, mas não se beneficia da ajuda das células T.

A enzima ADA normalmente impede o acúmulo da desoxi--ATP tóxica nas células. A desoxi-ATP é particularmente tóxica para os linfócitos e leva à morte das células T e B. A ausência da enzima resulta, por conseguinte, na IDCS. A infusão da enzima purificada (**pegademase**, de fontes bovinas) e a transferência de linfócitos modificados para o gene da ADA foram utilizadas com sucesso para tratar essa doença.

A Aids representa o exemplo clássico de doença de imunodeficiência causada por infecção viral extrínseca, nesse caso

booksmedicos.org

o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esse vírus apresenta forte tropismo pelas células T auxiliares CD4; essas células são depletadas, originando aumento da frequência de infecções oportunistas e neoplasias nos indivíduos afetados. A Aids também se caracteriza por desequilíbrio nas células TH1 e TH2, sendo que as proporções das células e suas funções são desviadas no sentido da TH2. Isso resulta em perda da atividade do linfócito T citotóxico, perda da hipersensibilidade tardia e hipergamaglobulinemia.

TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Os agentes imunossupressores se mostraram muito úteis para minimizar a ocorrência ou o impacto dos efeitos deletérios das respostas imunes exageradas ou inadequadas. Infelizmente, esses fármacos também têm potencial de causar doença e de aumentar o risco de infecção e de neoplasias.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides (corticosteroides) foram os primeiros agentes hormonais reconhecidos como portadores de propriedades linfolíticas. A administração de qualquer glicocorticoide reduz o tamanho e o conteúdo tumoral dos linfonodos e do baço, embora esses fármacos não possuam qualquer efeito tóxico sobre as células-tronco mieloides ou eritroides em proliferação na medula óssea.

Acredita-se que os glicocorticoides interfiram com o ciclo celular das células linfoides ativadas. Seu mecanismo de ação é descrito no Capítulo 39. Os glicocorticoides são bastante citotóxicos para determinados subgrupos de células T, mas seus efeitos imunológicos provavelmente ocorrem em razão de sua capacidade de modificar as funções celulares e não à citotoxicidade direta. Embora a imunidade celular seja mais afetada que a humoral, a resposta primária de anticorpos pode ser reduzida, sendo que, com o uso continuado, as respostas de anticorpos estabelecidas de forma prévia também são diminuídas. Além disso, a administração contínua de corticosteroide aumenta a taxa catabólica fracionada da IgG, a principal classe de anticorpos imunoglobulínicos, reduzindo, assim, a concentração efetiva de anticorpos específicos. A hipersensibilidade de contato mediada por células T DTH, por exemplo, costuma ser suprimida pela terapia com glicocorticoides.

Os glicocorticoides são utilizados em uma ampla variedade de patologias (Tabela 55-1). Acredita-se que as propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias desses fármacos

TABELA 55-1 Indicações clínicas dos fármacos imunossupressores

Origem	Agentes imunofarmacológicos utilizados	Resposta
Doenças autoimunes		
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)	Prednisona,[1] vincristina, ocasionalmente ciclofosfamida, mercaptopurina ou azatioprina; comumente gamaglobulina em dose alta, imunoadsorção plasmática ou troca de plasma	Geralmente boa
Anemia hemolítica autoimune	Prednisona,[1] ciclofosfamida, clorambucila, mercaptopurina, azatioprina, gamaglobulina em dose alta	Geralmente boa
Glomerulonefrite aguda	Prednisona,[1] mercaptopurina, ciclofosfamida	Geralmente boa
Anticorpos adquiridos para o fator XIII	Ciclofosfamida mais fator XIII	Geralmente boa
Distúrbios teciduais autorreativos (doenças autoimunes)[2]	Prednisona, ciclofosfamida, metotrexato, interferona-α e -β, azatioprina, ciclosporina, infliximabe, etanercepte, adalimumabe	Frequentemente boa, variável
Doença isoimune		
Doença hemolítica do recém-nascido	Imunoglobulina Rh_o(D)	Excelente
Transplante de órgão		
Renal	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OLKT3, tacrolimo, basiliximabe,[3] daclizumabe,[3] sirolimo	Muito boa
Coração	Ciclosporina, azatioprina, prednisona, ALG, OLKT3, tacrolimo, basiliximabe,[3] daclizumabe,[3] sirolimo	Boa
Fígado	Ciclosporina, prednisona, azatioprina, tacrolimo, sirolimo	Razoável
Medula óssea	Ciclosporina, ciclofosfamida, prednisona, metotrexato, ALG	Boa
Prevenção da proliferação celular		
Stents coronarianos	Sirolimo (*stent* impregnado)	Boa
Degeneração macular neovascular	Ranibizumabe (aprovado), bevacizumabe (não aprovado)	Razoável

[1]Fármacos de escolha.

[2]Incluindo lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia, dermatomiosite, doença mista do tecido conectivo, esclerose múltipla, granulomatose de Wegener, hepatite ativa crônica, nefrose lipoide e doença inflamatória intestinal.

[3]Basiliximabe e daclizumabe estão aprovados apenas para uso em transplante renal.

booksmedicos.org

contribuam para seus efeitos benéficos em doenças como púrpura trombocitopênica idiopática e artrite reumatoide. Os glicocorticoides modulam as reações alérgicas e são úteis no tratamento de doenças como asma ou para pré-medicação de outros agentes (p. ex., hemoderivados, quimioterapia) que poderiam causar respostas imunes indesejáveis. Os glicocorticoides representam a terapia imunossupressora de primeira linha para receptores de transplante de órgão sólido e de células-tronco hematopoiéticas, com resultados variáveis. As toxicidades da terapia com glicocorticoides em longo prazo podem ser graves e são discutidas no Capítulo 39.

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Ciclosporina

A ciclosporina (ciclosporina A, CSA) é um agente imunossupressor com eficácia no transplante de órgãos humanos, no tratamento da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) após transplante de células-tronco hematopoiéticas e no tratamento de distúrbios autoimunes selecionados. A ciclosporina é um antibiótico peptídico que parece atuar em um estágio inicial na diferenciação das células T induzida por receptor de antígeno e que bloqueia sua ativação. A ciclosporina se liga à ciclofilina, membro de uma classe de proteínas intracelulares chamadas de imunofilinas. Ciclosporina e ciclofilina formam um complexo que inibe uma fosfatase citoplasmática, a calcineurina, necessária para a ativação de um fator de transcrição específico de células T. O fator de transcrição, NF-AT, está envolvido na síntese das interleucinas (p. ex., IL-2) por células T ativadas. Estudos *in vitro* indicaram que a ciclosporina inibe a transcrição do gene da IL-2, da IL-3, da IFN-γ e de outros fatores produzidos pelas células T estimuladas por antígeno, mas não bloqueia o efeito desses fatores sobre as células T estimuladas, nem bloqueia a interação com o antígeno.

A ciclosporina pode ser administrada por via intravenosa ou oral, embora seja absorvida de forma lenta e incompleta (20 a 50%). O fármaco absorvido é metabolizado principalmente pelo sistema de enzima P450 3A no fígado, o que resulta em múltiplas interações medicamentosas. Essa propensão à interação medicamentosa contribui para a significativa variabilidade da biodisponibilidade interpacientes, de modo que a ciclosporina requer ajustes de dose a cada paciente com base nos níveis sanguíneos no estado de equilíbrio e nas faixas terapêuticas desejadas para o fármaco. A solução oftálmica de ciclosporina atualmente está disponível para tratar a síndrome do olho seco grave, bem como para a DEVH ocular. A ciclosporina inalada está sendo investigada para uso no transplante de pulmão.

As toxicidades são numerosas e incluem nefrotoxicidade, hipertensão, hiperglicemia, disfunção hepática, hiperpotassemia, alteração do estado mental, convulsões e hirsutismo. A ciclosporina causa poucos efeitos tóxicos na medula óssea. Embora se tenha observado aumento da incidência de linfoma e de outros cânceres (sarcoma de Kaposi, câncer de pele) nos receptores de transplante tratados com ciclosporina, outros agentes imunossupressores também podem predispor receptores ao câncer. Algumas evidências sugerem que tumores podem surgir após tratamento com ciclosporina, porque o fármaco induz o TGF-β, que promove invasão e metástase tumoral.

A ciclosporina pode ser utilizada de forma isolada ou em combinação com outros imunossupressores, principalmente os glicocorticoides. Ela tem sido usada como imunossupressor único para transplante cadavérico de rim, pâncreas e fígado, tendo se mostrado muito útil também no transplante cardíaco. Em combinação com metotrexato, a ciclosporina forma o esquema profilático padrão para evitar a DEVH após transplante de células-tronco alogênico. A ciclosporina também mostrou-se útil em vários distúrbios autoimunes, inclusive uveíte, artrite reumatoide, psoríase e asma. Sua combinação com agentes mais modernos tem demonstrado considerável eficácia em quadros clínicos e experimentais nos quais se faz necessária imunossupressão efetiva e menos tóxica. Novas formulações de ciclosporina têm sido desenvolvidas com melhora na adesão do paciente ao tratamento (comprimidos menores e com melhor sabor) e aumento da biodisponibilidade.

Tacrolimo

O tacrolimo (FK 506) é um antibiótico macrolídeo imunossupressor produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis*. O medicamento não está quimicamente relacionado com a ciclosporina, mas seus mecanismos de ação são similares. Ambos os fármacos se ligam às peptidilpropil-isomerases citoplasmáticas que são abundantes em todos os tecidos. Enquanto a ciclosporina se liga à ciclofilina, o tacrolimo se liga à imunofilina proteína de ligação FK (FKBP, de *FK-binding protein*). Ambos os complexos inibem a calcineurina, necessária para a ativação do fator de transcrição específico para célula T NF-AT.

Com base no peso, o tacrolimo é 10 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina na inibição das respostas imunes. O tacrolimo é utilizado para as mesmas indicações que a ciclosporina, em particular no transplante de órgãos e de células-tronco. Estudos multicêntricos nos Estados Unidos e na Europa indicam que as sobrevidas tanto do enxerto como do paciente são similares para os dois fármacos. O tacrolimo se mostrou efetivo para prevenção de rejeição em pacientes com transplante de órgão sólido, mesmo após insucesso da terapia padrão de rejeição, incluindo anticorpos anti-células T. Atualmente é considerado um agente profilático padrão (geralmente em combinação com metotrexato ou micofenolato de mofetila) para DEVH.

O tacrolimo pode ser administrado por via oral ou intravenosa. A meia-vida da forma intravenosa é de cerca de 9 a 12 horas. Como a ciclosporina, o tacrolimo é metabolizado principalmente pelas enzimas P450 no fígado, com potencial para interações medicamentosas. A dose é determinada pelo nível sanguíneo mínimo no estado de equilíbrio. Seus efeitos tóxicos são semelhantes àqueles da ciclosporina e incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hiperglicemia, hipertensão, hiperpotassemia e queixas gastrintestinais.

Em razão da efetividade do tacrolimo sistêmico em algumas doenças dermatológicas, há atualmente disponível uma preparação tópica. A pomada de tacrolimo é usada hoje na terapia da dermatite atópica e da psoríase.

INIBIDORES DO SINAL DE PROLIFERAÇÃO

Em uma nova classe de agentes imunossupressores denominada inibidores do sinal de proliferação (PSI, de *proliferation-signal inhibitors*) estão o **sirolimo** (rapamicina) e seu derivado **everolimo.** O mecanismo de ação dos PSI difere daquele dos inibidores da calcineurina. Os PSI se ligam à imunofilina circulante proteína 12 de ligação do FK506 resultando em um complexo ativo que bloqueia o alvo molecular da rapamicina

booksmedicos.org

(mTOR). O mTOR é um componente essencial de uma complexa via de sinalização intracelular envolvida nos processos celulares como crescimento e proliferação da célula, angiogênese e metabolismo. Dessa maneira, o bloqueio do mTOR pode, por fim, levar à inibição da proliferação da célula T derivada da interleucina. Ambos everolimo e sirolimo também podem inibir a proliferação de células B e a produção de imunoglobulina.

O sirolimo está disponível apenas em apresentação de uso oral. Sua meia-vida é de aproximadamente 60 horas, ao passo que a do everolimo é de cerca de 43 horas. Ambos os fármacos são rapidamente absorvidos, e a eliminação é similar àquela da ciclosporina e do tacrolimo, sendo substratos para o citocromo P450 3A e para a glicoproteína P. Portanto, podem ocorrer interações medicamentosas significativas. Por exemplo, o uso com ciclosporina pode aumentar os níveis plasmáticos do sirolimo e do everolimo, de modo que essas substâncias precisam ser monitoradas. Os limites para a dose alvo desses fármacos variam em função da indicação clínica.

O sirolimo tem sido utilizado efetivamente isolado e em combinação com outros imunossupressores (corticosteroides, ciclosporina, tacrolimo e micofenolato de mofetila [MMF]) para evitar rejeição de aloenxertos de órgãos sólidos. Ele é empregado para profilaxia e tratamento da DEVH, aguda e crônica, refratária a esteroides, em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. O sirolimo tópico também é empregado em alguns distúrbios dermatológicos e, em combinação com a ciclosporina, no tratamento da uveorretinite. Recentemente, demonstrou-se que os *stents* coronarianos com eluição de sirolimo reduzem a taxa de re-estenose e outros eventos cardíacos adversos em pacientes com doença arterial coronariana grave. O everolimo é o fármaco que, mais recentemente, demonstrou eficácia clínica semelhante à do sirolimo em receptores de transplante de órgão sólido. O everolimo está sendo investigado como agente terapêutico adicional para tratamento da vasculopatia crônica de aloenxerto cardíaco.

Entre as possíveis toxicidades dos PSI estão mielossupressão profunda (principalmente trombocitopenia), hepatotoxicidade, diarreia, hipertrigliceridemia, pneumonite e cefaleia. Como a nefrotoxicidade é uma grande preocupação quando se administram inibidores da calcineurina, e considerando que a toxicidade renal é menos comum com os PSI, tem havido interesse crescente no uso precoce desses últimos agentes. No entanto, o seu uso crescente nos esquemas de transplante de células-tronco para profilaxia da DEVH revelou maior incidência de síndrome hemolítico-urêmica, principalmente quando combinado com o tacrolimo.

MICOFENOLATO DE MOFETILA (MMF)

O MMF é um derivado semissintético do ácido micofenólico, isolado a partir do bolor *Penicillium glaucus*. *In vitro*, o medicamento inibe as respostas dos linfócitos T e B, inclusive as respostas mitogênica e linfocitária mista, provavelmente por meio de inibição da síntese de purinas. O MMF é hidrolisado em ácido micofenólico, a molécula imunossupressora ativa, e é sintetizado e administrada como MMF para aumento da biodisponibilidade.

O micofenolato de mofetila está disponível nas formas oral e intravenosa. A forma oral é rapidamente metabolizada em ácido micofenólico. Embora o sistema do citocromo P450 3A não esteja envolvido, ainda ocorrem algumas interações medicamentosas. Os níveis plasmáticos do fármaco são monitorados frequentemente.

O MMF é usado em pacientes de transplante de órgãos sólidos para rejeição refratária e, em combinação com a prednisona, como alternativa para a ciclosporina ou o tacrolimo nos pacientes que não toleram esses fármacos. Suas propriedades antiproliferativas o tornam o fármaco de primeira linha para prevenção ou redução da vasculopatia crônica em aloenxerto nos receptores de transplante cardíaco. O MMF é usado para profilaxia e tratamento da DEVH, tanto aguda como crônica, nos pacientes de transplante de células-tronco hematopoiéticas. As aplicações imunossupressoras mais modernas para o MMF incluem nefrite lúpica, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e alguns distúrbios dermatológicos.

As toxicidades incluem distúrbios gastrintestinais (náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal), cefaleia, hipertensão e mielossupressão reversível (principalmente neutropenia).

TALIDOMIDA

A talidomida é um agente sedativo por via oral retirado do mercado nos anos de 1960 em razão dos seus desastrosos efeitos teratogênicos quando usado durante a gravidez. Contudo, a talidomida tem ações imunomoduladoras significativas e, atualmente, está em uso ativo ou em ensaios clínicos para mais de 40 doenças distintas. A talidomida inibe a angiogênese e possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Ela inibe o TNF-α, reduz a fagocitose por neutrófilos, aumenta a produção de IL-10, altera a expressão da molécula de adesão e aumenta a imunidade celular por interações com as células T. As complexas ações da talidomida continuam a ser estudadas, à medida que sua utilização clínica evolui.

Atualmente, a talidomida é usada no tratamento do mieloma múltiplo quando do diagnóstico inicial e para a doença recorrente-refratária. Em geral, os pacientes mostram sinais de resposta em 2 a 3 meses a partir do início da administração, com taxas de resposta de 20 a 70%. Quando combinada com a dexametasona, as taxas de resposta no mieloma chegam a 90% ou mais em alguns estudos. Muitos pacientes apresentam respostas duradouras – até 12 a 18 meses na doença refratária e até mesmo por mais tempo em alguns pacientes tratados por ocasião do diagnóstico. O sucesso da talidomida no mieloma levou a inúmeros ensaios clínicos em outras patologias, como síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda e DEVH, bem como em tumores sólidos como câncer de cólon, carcinoma de células renais, melanoma e câncer de próstata, com resultados variados até o momento. A talidomida foi usada por muitos anos no tratamento de algumas manifestações da hanseníase e foi reintroduzida nos Estados Unidos para tratar eritema nodoso hansênico; também é útil no controle das manifestações cutâneas do lúpus eritematoso.

O perfil de efeitos adversos da talidomida é extenso. A toxicidade mais importante é a teratogenicidade. Por causa desse efeito, a prescrição e o uso desse fármaco são rigorosamente regulados pelo fabricante. Os outros efeitos adversos da talidomida incluem neuropatia periférica, constipação, exantemas, fadiga, hipotireoidismo e risco aumentado de trombose vensosa profunda. A trombose é suficientemente frequente, em particular na população com neoplasia hematológica, para que a maioria dos pacientes receba algum tipo de anticoagulante quando se inicia o tratamento com a talidomida.

Em razão do perfil grave de toxicidade desse fármaco, esforços têm sido envidados para o desenvolvimento de análogos. Os derivados imunomoduladores da talidomida são denominados

booksmedicos.org

IMiDs. Alguns IMiDs são muito mais potentes que a talidomida na regulação de citocinas e nos efeitos sobre a proliferação de células T. A **lenalidomida** é um IMiD de uso oral que, nos estudos em animais e *in vitro*, mostrou-se semelhante à talidomida em sua ação, porém com menor toxicidade, em especial quanto à teratogenicidade. A lenalidomida foi aprovada pela FDA quando ensaios demonstraram sua efetividade no tratamento da síndrome mielodisplásica com a deleção do cromossomo 5q31. Ensaios clínicos usando lenalidomida no tratamento de mieloma múltiplo demonstraram eficácia semelhante, levando a sua aprovação para uso no mieloma primário e recorrente/refratário. A **pomalidomida** (anteriormente codificada como CC-4047) é o mais recente IMiD de uso oral a ser aprovado pela FDA. Assim como os demais IMiDs, ela tem diversos mecanismos de ação incluindo atividade antiangiogênica, inibição do TNF-α, e estimulação da apoptose e da atividade citotóxica de células T. A maior parte dos ensaios clínicos com a pomalidomida teve como alvo pacientes com mieloma múltiplo recorrente-refratário, indicação para a qual o fármaco foi aprovado pela FDA em 2013. Ambas lenalidomida e pomalidomida têm perfil de efeitos colaterais semelhante ao da talidomida.

AGENTES CITOTÓXICOS

Azatioprina

A azatioprina é um profármaco da mercaptopurina e, assim como a mercaptopurina, funciona como antimetabólito (ver Capítulo 54). Embora sua ação seja presumivelmente mediada pela conversão em mercaptopurina e metabólitos adicionais, a azatioprina tem sido mais utilizada do que a mercaptopurina para imunossupressão em seres humanos. Esses agentes são protótipicos do grupo dos fármacos imunossupressores citotóxicos denominados antimetabólitos, sendo que muitos outros agentes que eliminam células proliferativas parecem funcionar em um nível similar na resposta imune.

A azatioprina é bem absorvida no trato gastrintestinal e é metabolizada principalmente em mercaptopurina. A xantina-oxidase desdobra grande parte do material ativo em ácido 6-tioúrico para excreção na urina. Após a administração da azatioprina, pequenas quantidades do fármaco inalterado e de mercaptopurina também são excretadas pelo rim, e é possível haver aumento de até duas vezes na toxicidade nos pacientes anéfricos ou anúricos. Como grande parte da inativação do fármaco depende da xantina-oxidase, os pacientes que também estejam sendo tratados com alopurinol (ver Capítulos 36 e 54) para controle de hiperuricemia devem ter a dose de azatioprina reduzida para um quarto a um terço da quantidade usual, de modo a evitar toxicidade excessiva.

A azatioprina e a mercaptopurina parecem produzir imunossupressão por interferência com o metabolismo da purina do ácido nucleico, nas etapas que são necessárias para a onda de proliferação de células linfoides que sucede a estimulação antigênica. Assim, os análogos da purina são agentes citotóxicos que destroem as células linfoides estimuladas. Embora a síntese continuada de RNA mensageiro seja necessária para a síntese sustentada de anticorpos pelos plasmócitos, esses análogos parecem ter menos efeito sobre esse processo do que sobre a síntese de ácido nucleico nas células em proliferação. A imunidade celular e as respostas primária e secundária de anticorpos séricos podem ser bloqueadas por esses agentes.

A azatioprina e a mercaptopurina parecem ser benéficas para manutenção de aloenxertos renais e talvez tenham valor no transplante de outros tecidos. Esses antimetabólitos também têm sido usados com algum sucesso no tratamento de pacientes com glomerulonefrite aguda, no componente renal do LES e em alguns casos de artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla. Os fármacos ocasionalmente foram usados na púrpura trombocitopênica idiopática resistente à prednisona e nas anemias hemolíticas autoimunes.

O principal efeito tóxico da azatioprina e da mercaptopurina é a supressão da medula óssea, em geral manifestada como leucopenia, embora possam ocorrer anemia e trombocitopenia. Ocorrem erupções cutâneas, febre, náuseas e vômitos e, por vezes, diarreia, com os sintomas gastrintestinais sendo percebidos principalmente com doses mais altas. A disfunção hepática, manifesta por níveis séricos muito elevados de fosfatase alcalina e icterícia leve, ocorre ocasionalmente, em especial nos pacientes com disfunção hepática preexistente.

Ciclofosfamida

O agente alquilante ciclofosfamida é um dos fármacos imunossupressores mais eficazes disponíveis. A ciclofosfamida destrói as células linfoides em proliferação (ver Capítulo 54), mas também parece alquilar algumas células em repouso. Observou-se que doses muito altas (p. ex., > 120 mg/kg por via intravenosa durante vários dias) podem induzir uma aparente tolerância específica a um novo antígeno quando o fármaco é administrado junto ou pouco tempo após esse antígeno. Em doses menores, a ciclofosfamida tem sido eficaz contra distúrbios autoimunes (inclusive lúpus eritematoso sistêmico) e nos pacientes com anticorpos adquiridos para o fator XIII e síndromes hemorrágicas, anemia hemolítica autoimune, aplasia pura da série vermelha induzida por anticorpo e granulomatose de Wegener.

O tratamento com doses altas de ciclofosfamida implica risco considerável de pancitopenia e de cistite hemorrágica, sendo, portanto, geralmente combinado com procedimentos de salvamento de células-tronco (transplante). Embora a ciclofosfamida pareça induzir tolerância para enxertos de medula ou de células imunes, sua utilização não impede a DEVH subsequente, que pode ser grave ou letal quando o doador apresenta histocompatibilidade cruzada inadequada (apesar da imunossupressão intensa induzida por altas doses de ciclofosfamida). O fármaco também pode causar cistite hemorrágica, que pode ser prevenida ou tratada com **mesna**. Os demais efeitos colaterais da ciclofosfamida são náuseas, vômitos, toxicidade cardíaca e distúrbios eletrolíticos.

Inibidores da síntese de pirimidina

A **leflunomida** é um profármaco de um inibidor da síntese de pirimidina. A **teriflunomida** é o principal metabólito ativo da leflunomida. Ambas inibem, de forma reversível, a enzima mitocondrial di-hidroorotato desidrogenase envolvida na síntese da pirimidina, o que, em última análise, resulta em redução na ativação de linfócitos. Elas têm atividade anti-inflamatória, além de propriedades imunomoduladoras.

A leflunomida é ativa por via oral, sendo que o metabólito ativo apresenta meia-vida longa de várias semanas. Assim, o fármaco deve ser iniciado com uma dose de ataque, mas pode ser administrado uma vez ao dia depois de atingir o estado de equilíbrio. A leflunomida no momento está aprovada apenas para tratamento de artrite reumatoide, embora haja estudos em

booksmedicos.org

andamento combinando a leflunomida com o micofenolato de mofetila para vários distúrbios cutâneos autoimunes e inflamatórios, assim como para preservação de aloenxertos em transplante de órgão sólido. A leflunomida também parece (a partir de dados em murinos) ter atividade antiviral. Os efeitos tóxicos incluem elevação das enzimas hepáticas com algum risco de lesão hepática e de comprometimento renal. Os pacientes com doença hepática grave não devem ser tratados com leflunomida. Esse fármaco é teratogênico e contraindicado na gravidez. Foram relatados efeitos cardiovasculares (angina, taquicardia) com baixa frequência.

A teriflunomida está aprovada pela FDA para tratamento de esclerose múltipla recorrente-remitente. Embora tenha efeito imunomodulador, o mecanismo de ação exato no tratamento da esclerose múltipla não está esclarecido. A hipótese é que reduza o número de linfócitos ativados no sistema nervoso central. Trata-se de medicamento para administração oral, uma vez ao dia, que, diferentemente da leflunomida, não requer dose de ataque. O perfil de efeitos colaterais da teriflunomida é semelhante ao da leflunomida, e o medicamento está contraindicado em gestantes e em portadores de doença hepática grave. A incidência de neutropenia em pacientes que fazem uso do medicamento é de 15%, e 10% dos pacientes apresentam redução na contagem de plaquetas.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um agente antimalárico com propriedades imunossupressoras. Acredita-se que ela suprima o processamento de antígeno intracelular e o carregamento de peptídeos nas moléculas MHC de classe II ao aumentar o pH dos compartimentos lisossomal e endossomal, reduzindo, assim, a ativação de células T.

Em razão dessas atividades imunossupressoras, a hidroxicloroquina é usada para tratar alguns distúrbios autoimunes (ver Capítulo 36), como artrite reumatoide e LES. Também tem sido utilizada para tratar e evitar a DEVH após transplante de células-tronco alogênicas.

Outros agentes citotóxicos

Outros agentes citotóxicos, inclusive **metotrexato**, **vincristina**, e **citarabina** (ver Capítulo 54), também possuem propriedades imunossupressoras. O metotrexato tem sido extensivamente utilizado na artrite reumatoide (ver Capítulo 36) e no tratamento da DEVH. Embora os outros agentes possam ser usados para a imunossupressão, sua utilização não foi tão ampla quanto a dos antagonistas da purina, e suas indicações para imunossupressão são menos definidas. O uso do metotrexato (que pode ser administrado por via oral) parece justificado nos pacientes com reações idiossincrásicas aos antagonistas da purina. O antibiótico dactinomicina também tem sido empregado com algum sucesso em caso de rejeição iminente de transplante renal. A vincristina parece ser bastante útil na púrpura trombocitopênica idiopática refratária à prednisona. Demonstrou-se que alcaloide da vinca correlato **vimblastina** previne a desgranulação de mastócitos *in vitro* ao se ligar com unidades de microtúbulos no interior da célula e evitar a liberação de histamina e outros compostos vasoativos.

A **pentostatina** é um inibidor da adenosina-desaminase usado principalmente como agente antineoplásico para as neoplasias linfoides; produz linfopenia intensa. Na atualidade, esse fármaco é utilizado com frequência para a DEVH resistente a esteroides após transplante de células-tronco alogênico, bem como nos esquemas preparatórios antes desses transplantes, de modo a produzir imunossupressão intensa e evitar a rejeição do aloenxerto.

Outros agentes

Há três outros imunomoduladores aprovados pela FDA que são usados exclusivamente no tratamento de esclerose múltipla recorrente-remitente.

O **dimetil fumarato (DMF)** é o metil éster do ácido fumárico. Seu mecanismo de ação exato não é conhecido, ainda que ele pareça ativar a via transcricional do fator nuclear (derivado de eritroide) tipo 2 (NFR-2). A ativação da via do NFR-2 resulta em redução do estresse oxidativo que contribui para a desmielinização; também parece ajudar a proteger as células nervosas da inflamação. O DMF é administrado por via oral. A linfopenia pode ser significativa e, portanto, deve-se manter monitoração regular da contagem de células sanguíneas e o medicamento deve ser evitado em caso de infecção ativa. No início do tratamento é comum haver rubor, que tende a ceder com o tempo. Outros efeitos adversos menos comuns são náuseas, diarreia, dor abdominal, elevação das enzimas hepáticas e eosinofilia.

O **acetato de glatirâmer (GA)** é uma mistura de polipeptídeos sintéticos e quatro aminoácidos (L-ácido glutâmico, L-alanina, L-lisina e L-tirosina) em proporção molar fixa. Seu mecanismo de imunomodulação na esclerose múltipla não está esclarecido. Há estudos que sugerem que o GA infrarregula a resposta imune a antígenos mielínicos por meio de indução e ativação de células T supressoras que migram para o sisema nervoso central. É administrado na forma de injeção subcutânea (não intravenosa) com doses e esquemas variados. Entre os efeitos tóxicos estão hipersensibilidade e, raramente, lipoatrofia e necrose cutânea no local da injeção. Outros possíveis efeitos adversos são rubor, dor torácica, dispneia, constrição da garganta e palpitação, todos leves e autolimitados.

O **cloridrato de fingolimode (FH)** é um modulador do receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) ativo por via oral e derivado do metabólito fúngico miriocina. O receptor de S1P (subtipo 1) controla a liberação de linfócitos dos linfonodos e do timo. O FH é metabolizado a fosfato de fingolimode, que subsequentemente se liga ao receptor S1P e, eventualmente, reduz o número de linfócitos circulantes na periferia e no sistema nervoso central. Os receptores de S1P também estão expressos em neurônios e, assim, o FH talvez afete também os processos de neurodegeneração e gliose, além de mecanismos de reparo endógeno, assim como pode resultar em linfopenia para modificar a atividade da doença em pacientes com esclerose múltipla. O FH pode causar toxicidade cardíaca grave, incluindo bradicardia, prolongamento do intervalo QT e outras arritmias. Em razão dessas possíveis complicações, o fármaco requer monitoração cardíaca por 6 horas após a primeira dose administrada. O FH está contraindicado em pacientes com alguns quadros preexistentes como bloqueio cardíaco de grau II ou III, prolongamento de QTc, infarto do miocárdio recente ou insuficiência cardíaca. Outros efeitos adversos menos comuns são edema macular, aumento das enzimas hepáticas, cefaleia, diarreia e tosse. O medicamento é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450; assim, é preciso cautela ao utilizá-lo em combinação com outros medicamentos metabolizados da mesma maneira.

ANTICORPOS IMUNOSSUPRESSORES

O desenvolvimento da tecnologia do hibridoma por Milstein e Kohler, em 1975, revolucionou o campo dos anticorpos e aumentou, de forma radical, a pureza e a especificidade dos

booksmedicos.org

anticorpos empregados na clínica e para exames diagnósticos no laboratório. Os hibridomas são células B fundidas a plasmocitomas imortais que secretam anticorpos monoclonais específicos para um antígeno-alvo. A indústria farmacêutica emprega aparelhos de cultura em larga escala de hibridomas para produção de anticorpos monoclonais para utilização em exames diagnósticos e na clínica.

Recentemente, a biologia molecular vem sendo empregada para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Bibliotecas combinatoriais de cDNAs que codificam as cadeias leve e pesada da imunoglobulina expressas nas superfícies de bacteriófagos são triadas contra antígenos purificados. O resultado é um fragmento de anticorpo com especificidade e alta afinidade pelo antígeno de interesse. Essa técnica tem sido utilizada para desenvolver anticorpos específicos para vírus (p. ex., HIV), proteínas bacterianas, antígenos tumorais e, até mesmo, citocinas. Diversos anticorpos desenvolvidos dessa maneira estão aprovados pela FDA para uso em seres humanos.

Outras técnicas de engenharia genética envolvem a produção de versões quiméricas e humanizadas de anticorpos monoclonais murinos, a fim de reduzir sua antigenicidade e aumentar a meia-vida do anticorpo no paciente. Os anticorpos murinos, administrados como tais para pacientes humanos, geram produção de anticorpos humanos anticamundongos (HAMA), que depuram as proteínas murinas originais com muita rapidez. A humanização envolve substituir a maior parte do anticorpo murino por regiões equivalentes humanas, ao mesmo tempo em que mantêm intactas apenas as regiões antígeno-específicas variáveis. Os anticorpos quiméricos murino-humanos possuem propriedades similares com substituição menos completa dos componentes murinos. A atual convenção de denominação para essas substâncias elaboradas utiliza o sufixo "-umabe" ou "-zumabe" para os anticorpos humanizados e "-imabe" ou "-ximabe" para os produtos quiméricos. Esses procedimentos têm sido bem-sucedidos na redução ou prevenção da produção de HAMA para muitos dos anticorpos discutidos adiante.

Anticorpos antilinfócito e antitimócito e moléculas quiméricas

Antissoros direcionados contra linfócitos têm sido preparados esporadicamente há mais de 100 anos. Com o advento do transplante de órgãos humanos como opção terapêutica, a globulina antilinfocitária heteróloga (ALG, de *heterologous antilymphocyte globulin*) ganhou nova importância. A ALG e a globulina antitimocitário (ATG, de *antithymocyte globulin*) já estão sendo usadas clinicamente em muitos centros médicos, principalmente em programas de transplante. O antissoro costuma ser obtido por imunização de cavalos, carneiros ou coelhos com células linfoides humanas.

A ALG age principalmente sobre pequenos linfócitos periféricos de vida longa que circulam entre o sangue e a linfa. Com a administração continuada, os linfócitos "timo-dependentes" (T) originários de folículos linfoides também são depletados, uma vez que, normalmente, participam do *pool* recirculante. Em consequência da destruição ou inativação de células T, ocorre comprometimento da hipersensibilidade tardia e da imunidade celular, ao passo que a formação de anticorpos humorais permanece relativamente intacta. A ALG e a ATG são úteis para suprimir determinados compartimentos maiores (i.e., células T) do sistema imune e desempenham uma função bem definida no tratamento dos transplantes de órgãos sólidos e de medula óssea.

Anticorpos monoclonais dirigidos contra proteínas específicas da superfície celular, como CD2, CD3, CD25, CD40, e diversas integrinas influenciam de forma muito mais seletiva a função de subgrupos de células T. A alta especificidade desses anticorpos aumenta a seletividade e reduz a toxicidade do tratamento, além de alterar o curso de diversas doenças autoimunes distintas.

No tratamento de transplantes, a ALG e os anticorpos monoclonais podem ser utilizados para indução de imunossupressão, tratamento da rejeição inicial e tratamento da rejeição resistente a esteroides. Houve algum sucesso no uso da ALG e da ATG mais ciclosporina para a preparação de receptores de transplante de medula óssea. Nesse procedimento, o receptor é tratado com ALG ou ATG em grandes doses por 7 a 10 dias antes do transplante das células da medula óssea do doador. A ALG parece destruir as células T no enxerto de medula do doador, com redução da probabilidade de síndrome do DEVH grave.

Os efeitos colaterais da ALG são, em sua maioria, aqueles associados à injeção de uma proteína estranha. Frequentemente, ocorrem dor e eritema no local da injeção (hipersensibilidade do tipo III). Como a resposta humoral se mantém ativa no receptor, é possível haver reação cutânea e formação de anticorpos precipitantes contra a ALG estranha. Reações similares ocorrem com anticorpos monoclonais de origem murina causadas por liberação de citocinas por células T e monócitos.

Têm-se observado reações anafiláticas e doença do soro contra ALG e anticorpos monoclonais murinos que, em geral, requerem suspensão do tratamento. Complexos de anticorpos do hospedeiro com a ALG equina podem sofrer precipitação nos glomérulos e causar doença renal.

Imunoglobulina intravenosa (IgIV)

Uma outra abordagem para imunomodulação consiste no uso intravenoso de imunoglobulina humana policlonal. Essa preparação de imunoglobulina (comumente IgG) é feita de *pools* de milhares de doadores saudáveis, sendo que nenhum antígeno específico é o alvo do "anticorpo terapêutico". Em vez disso, espera-se que o *pool* de diferentes anticorpos tenha efeito normalizador sobre a rede imune do paciente.

A IgIV em doses altas (2 g/kg) se mostrou efetiva para diversas aplicações distintas, variando desde deficiência de imunoglobulina a distúrbios autoimunes, doença por HIV e transplante de medula óssea. Nos pacientes com doença de Kawasaki, demonstrou-se que a IgIV é segura e efetiva, reduzindo a inflamação sistêmica e evitando os aneurismas de artéria coronária. O tratamento também produziu boas respostas clínicas no lúpus eritematoso sistêmico e na púrpura trombocitopênica idiopática refratária. Os possíveis mecanismos de ação da IgIV incluem redução de células T auxiliares, diminuição na produção espontânea de imunoglobulina, bloqueio do receptor Fc, aumento do catabolismo de anticorpos e interações idiotípicas/anti-idiotípicas com "anticorpos patológicos". Embora seu mecanismo exato de ação ainda seja desconhecido, a IgIV traz benefícios clínicos inegáveis para muitos pacientes com diversas síndromes imunes.

Imunoglobulina anti-Rh_o(D)

Um dos primeiros avanços importantes na imunofarmacologia foi o desenvolvimento da técnica para evitar a doença hemolítica do Rh do neonato. A técnica tem como base a observação de que uma resposta *primária* de anticorpos a um antígeno estranho pode ser bloqueada quando se administram passivamente

booksmedicos.org

anticorpos específicos para aquele antígeno no momento da exposição. A imunoglobulina $Rh_o(D)$ é uma solução concentrada (15%) de IgG humana contendo título mais alto de anticorpos contra o antígeno $Rh_o(D)$ do eritrócito.

A sensibilização de mães Rh-negativas ao antígeno D costuma ocorrer no momento do nascimento de lactente $Rh_o(D)$-positivo ou D^u-positivo, quando os eritrócitos fetais extravasam para a corrente sanguínea da mãe. A sensibilização também pode ocorrer as vezes com abortos ou gestações ectópicas. Nas gestações subsequentes, o anticorpo materno contra as células Rh-positivas é transferido para o feto durante o terceiro trimestre, levando ao desenvolvimento da eritroblastose fetal (doença hemolítica do recém-nascido).

Quando uma injeção de anticorpo $Rh_o(D)$ é administrada para a mãe nas primeiras 24 a 72 horas após o nascimento de lactente Rh-positivo, a resposta própria de anticorpos da mãe às células $Rh_o(D)$-positivas estranhas é suprimida, uma vez que os eritrócitos do lactente são depurados da circulação antes que a mãe possa gerar uma resposta de células B contra o $Rh_o(D)$. Portanto, a mãe não produz células B de memória que possam ser ativadas em gestações subsequentes de feto $Rh_o(D)$-positivo.

Nos casos em que a mãe foi tratada dessa maneira, não se observou doença hemolítica do recém-nascido em gestações subsequentes. Para que esse tratamento profilático seja bem-sucedido, a mãe deve ser $Rh_o(D)$-negativa e D^u-negativa e não deve ter sido imunizada antes para o fator $Rh_o(D)$. O tratamento também costuma ser aconselhado para mães Rh-negativas antes do parto, com 26 a 28 semanas de gestação, que tenha tido sangramentos, gestações ectópicas ou abortos, quando o tipo sanguíneo do feto não é conhecido. ***Nota***: A *imunoglobulina $Rh_o(D)$ é administrada para a mãe e não deve ser fornecida ao lactente.*

A dose usual de imunoglobulina $Rh_o(D)$ é de 2 mL por via intramuscular, contendo cerca de 300 mcg de IgG anti-$Rh_o(D)$. As reações adversas são raras e consistem em desconforto local no área da injeção ou, raramente, elevação discreta da temperatura.

Imunoglobulinas hiperimunes

As imunoglobulinas hiperimunes são preparações de IgIV feitas a partir de *pools* de doadores humanos ou animais selecionados com altos títulos de anticorpos contra determinados antígenos de interesse, como vírus ou toxinas (ver também Apêndice I). Diversas IgIV hiperimunes estão disponíveis para tratamento de **vírus sincicial respiratório, citomegalovírus, varicela zóster, herpes-vírus humano 3, vírus da hepatite B, raiva, tétano** e **superdosagem de digoxina**. A administração intravenosa de globulinas hiperimunes é a transferência passiva de altos títulos de anticorpos que reduzem o risco ou a gravidade da infecção. A globulina hiperimune para raiva é injetada ao redor da ferida e administrada por via intramuscular. A globulina hiperimune para tétano é administrada por via intravenosa quando indicada para a profilaxia. As globulinas hiperimunes para **cascavel** e **cobra coral** (antivenenos) são de origem equina ou ovina e são efetivas para as cascaveis das Américas do Norte e do Sul e algumas cobras corais (mas não para a cobra coral do Arizona). Os antivenenos equinos e ovinos estão disponíveis para acidentes ofídicos por cascaveis, mas somente o antiveneno equino está disponível para a picada da cobra coral. Há disponível um antiveneno equino para o **escorpião casca do Arizona (*Centruroides sculpturatus*)** (Fab)′2. Essa preparação previne as manifestações neurológicas produzidas pela toxina do escorpião e geralmente é utilizada em crianças menores e lactentes.

ANTICORPOS MONOCLONAIS (MAB)

A evolução na capacidade de manipular genes de imunoglobulinas resultou no desenvolvimento de muitos anticorpos monoclonais humanizados e quiméricos dirigidos a alvos terapêuticos. Como descrito anteriormente, os únicos elementos murinos dos MAB humanizados são as regiões determinantes da complementaridade nos domínios variáveis das cadeias pesada e leve da imunoglobulina. Essas regiões são responsáveis principalmente pela capacidade de ligação ao antígeno dos anticorpos. Em geral, os anticorpos quiméricos contêm regiões variáveis murinas de ligação ao antígeno e regiões constantes humanas. A seguir, são mostradas breves descrições sobre os anticorpos fabricados que foram aprovados para uso clínico.

Anticorpos monoclonais antitumorais

O **alentuzumabe** é uma IgG_1 humanizada com uma cadeia capa (κ) que se liga ao CD52 encontrado em linfócitos T e B normais e malignos, células NK, monócitos, macrófagos e uma pequena população de granulócitos. O alentuzumabe foi previamente aprovado para tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) de células B, em pacientes tratados com agentes alquilantes e que não obtiveram sucesso com a terapia com fludarabina. O alentuzumabe parece depletar as células leucêmicas e normais por lise direta dependente de anticorpo. Recentemente, o alentuzumabe foi aprovado na comunidade europeia para tratamento de pacientes diagnosticados com esclerose múltipla recorrente-remitente. Nessa última, o alentuzumabe depleta células T e B autoimunes enquanto está circulando. Os linfócitos repopulantes parecem reequilibrar temporariamente o sistema imune. Os pacientes que recebem esse anticorpo se tornam linfopênicos, podendo também ficar neutropênicos, anêmicos e trombocitopênicos. Em consequência disso, os pacientes devem ser monitorados com rigor para infecções oportunistas e para toxicidade hematológica.

O **bevacizumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_1 humanizado que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*) e inibe a ligação do VEGF a seu receptor, em especial nas células endoteliais. Trata-se de um fármaco antiangiogênico que se mostrou capaz de inibir o crescimento de vasos (angiogênese) nos tumores. Está aprovado como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático de forma isolada ou em combinação com a quimioterapia com base em 5-FU. Também está aprovado para tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, glioblastoma multiforme que tenha progredido após tratamento prévio e câncer de rim metastático quando usado com interferona-α. Como o bevacizumabe é antiangiogênico, não deve ser administrado até que os pacientes tenham se recuperado da cirurgia. Os pacientes tratados com o fármaco devem ser observados quanto a hemorragia, perfurações gastrintestinais e problemas de cura da ferida. O bevacizumabe também tem sido utilizado sem indicação formal na forma de injeção intravítrea para retardar a progressão da degeneração macular neovascular (ver ranibizumabe em "Outros anticorpos monoclonais", a seguir).

O **catumaxomabe** é um anticorpo IgG híbrido monoclonal recombinante de rato-camundongo biespecífico trifuncional com alvo na molécula de adesão à célula epitelial (EpCAM, de *epithelial cell adhesion molecule*) em células tumorais e na proteína CD3 nas células T. Esse MAB biespecífico está aprovado

booksmedicos.org

na Europa e nos Estados Unidos como medicamento único para tratamento de ascite em pacientes com cânceres de ovário e de estômago. A justificativa por trás das características biespecíficas do catumaxomabe é aproximar células T anti-tumor que expressem CD3 das células tumorais que expressem EpCAM. A porção Fc do anticorpo também recruta células fagocíticas que medeiam a citotoxicidade celular anticorpo-dependente e o complemento resultando em toxicidade de células tumorais complemento-dependente.

O **cetuximabe** é um anticorpo monoclanal humano-camundongo quimérico com alvo no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, de *epidermal growth factor receptor*). A ligação do cetuximabe ao EGFR inibe o crescimento da célula tumoral por diversos mecanismos, inclusive redução na atividade da cinase e da metaloproteinase da matriz, e produção do fator de crescimento, além de aumento da apoptose. Está aprovado para uso em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço EGFR-positivo junto com radioterapia ou quimioterapia apropriada. Também está aprovado para tratamento de câncer colorretal metastático kRas-negativo, EGFR-positivo em combinação com radioterapia ou quimioterapia apropriada, ou como agente único em pacientes que não tolerem determinadas quimioterapias. O cetuximabe pode ser administrado em combinação com o irinotecano ou isoladamente em pacientes que não toleram esse quimioterápico. HAMA são gerados em cerca de 4% dos pacientes tratados com cetuximabe.

O **ofatumumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_1 humano direcionado contra um epítopo no CD20 de linfócitos. O rituximabe, o primeiro MAB anti-CD20 (ver adiante) se liga a diferentes epítopos CD20. O ofatumumabe está aprovado para uso em pacientes com LLC refratários ao tratamento com fludarabina e alentuzumabe. O ofatumumabe liga-se a todas as células B, inclusive a LLC-B. Acredita-se que produza lise de células LLC-B na presença de complemento e que medeie a citotoxicidade dependente de anticorpo. Nos pacientes tratados com ofatumumabe há um pequeno risco de reativação do vírus da hepatite B.

O **panitumumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_2 com cadeia leve capa (κ) totalmente humano. Está aprovado para tratamento do carcinoma colorretal metastático que expresse EGFR nos casos com progressão da doença durante ou após esquemas quimioterápicos contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. O panitumumabe liga-se ao EGFR (similar ao cetuximabe), impedindo que o fator de crescimento epidérmico se ligue a seu receptor e evitando a autofosforilação induzida pelo ligante e a ativação de cinases associadas ao receptor. Ele inibe o crescimento celular, induz apoptose, reduz a produção de fator de crescimento vascular e suprime a internalização do EGFR. Embora as toxicidades dermatológicas e relacionadas ao processo de infusão sejam comuns seguindo-se à infusão do panitumumabe, sua vantagem distintiva sobre o cetuximabe é o fato de ser totalmente humano (i.e, não desencadeia HAMA) e, assim, apresenta meia-vida estendida na circulação. Esse é o primeiro MAB aprovado pela FDA produzido a partir de camundongo transgênico que expressa *loci* do gene da imunoglobulina humana.

O **pertuzumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_1 recombinante humanizado. Está aprovado para tratamento de câncer de mama metastático ou localmente avançado HER-2/*neu*-positivo em combinação com o trastuzumabe (ver adiante) e docetaxel como terapia neoadjuvante. Esse anticorpo impede o crescimento do tumor prevenindo a heterodimerização do receptor do crescimento epidérmico humano HER-2/*neu* com outros membros da família HER, inibindo, assim, a sinalização intracelular mediada por ligante pelas vias da MAP cinase e da PI3 cinase. O pertuzumabe também medeia a citotoxicidade dependente de anticorpo e mediada por células sobre as células tumorais HER-2/*neu*-positivas.

O **rituximabe** é uma IgG_1 monoclonal quimérica murina-humana (Fc humano) que se liga à molécula CD20 em linfócitos B normais e malignos e que está aprovado para a terapia de pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B CD20-positivas, ou linfoma não Hodgkin de baixo grau ou folicular de células B recidivante ou refratário, como agente único ou em combinação com quimioterapia apropriada. Está aprovado para tratamento de LLC em combinação com quimioterapia. O fármaco também está aprovado para tratamento da artrite reumatoide em combinação com metotrexato nos pacientes nos quais a terapia anti-TNF-α tenha fracassado. A indicação mais recente para o rituximabe é o tratamento de granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica. O mecanismo de ação inclui lise mediada por complemento, citotoxicidade dependente de anticorpo e indução de apoptose de células de linfoma maligno e de células B envolvidas na patogênese da artrite reumatoide e na granulomatose e poliangeíte. No linfoma, esse fármaco parece ter efeito sinérgico ao da quimioterapia (p. ex., fludarabina, CHOP, ver Capítulo 54). Anemia ou neutropenia são efeitos adversos importantes que podem ser combatidos com fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF). Outros efeitos adversos são hipotensão, exantema, distúrbios gastrintestinais, febre e fadiga.

O **trastuzumabe** é um MAB humanizado derivado de DNA recombinante que se liga ao domínio extracelular do HER-2/*neu*. Esse anticorpo impede que o ligante natural se ligue e infrarregula o receptor. O trastuzumabe está aprovado para tratamento de tumores HER-2/*neu*-positivos em pacientes com câncer de mama e naqueles com adenocarcinoma da junção gastresofágica ou gástrico metastático. Como agente isolado, ele induz remissão em cerca de 15 a 20% dos casos de câncer de mama; em combinação com a quimioterapia, ele aumenta as taxas de resposta e sua duração, bem como a sobrevida em um ano. O trastuzumabe está sob pesquisa para outros tumores que expressam HER-2/*neu* (ver Capítulo 54). Os pacientes tratados com esse medicamento devem ser observados quanto à possível miocardiopatia.

Anticorpos monoclonais utilizados para liberar isótopos e toxinas para tumores

A **adotrastuzumabe entansina** é um conjungado anticorpo-fármaco no qual o anticorpo anti-HER-2/*neu*, trastuzumabe (ver anteriormente), está quimicamente ligado ao agentes citotóxico mertansina, um disruptor de microtúbulos. A adotrastuzumabe entansina está aprovada para pacientes com câncer de mama HER-2/*neu*-positivo que tenham sido tratadas com trastuzumabe e um taxano, separadamente ou em combinação, e cuja doença tenha recidivado ou progredido durante o tratamento prévio. As toxicidades são idênticas às do trastuzumabe de forma isolada, mas incluem a hepatoxicidade relacionada com a entansina.

O **arcitumomabe** é um fragmento Fab murino oriundo de um anticorpo antiantígeno carcinoembrionário (CEA, de *carcinoembryonic antigen*) marcado com tecnécio 99m (^{99m}Tc) que

booksmedicos.org

é usado para a realização de exames de imagem nos pacientes com carcinoma colorretal metastático (imunocintilografia) para determinar a extensão da doença. O CEA frequentemente está suprarregulado em pacientes com carcinomas gastrintestinais. A utilização do fragmento Fab reduz a imunogenicidade do agente, de modo que ele pode ser administrado mais de uma vez; os MAB murinos intactos gerariam HAMA mais intenso.

O **brentuximabe vedotina** é um novo conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao CD30, um marcador na superfície celular na superfamília do receptor TNF expressa nas células de linfomas de grandes células T e nas células de Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin; também pode estar expresso em leucócitos ativados. O brentuximabe vedotina é uma IgG_1 quimérica (camundongo-humana) ligada à monometilauristatina E (MMAE), um agente disruptor de microtúbulos indutor de parada do ciclo celular e de apoptose. Quando esse conjugado anticorpo-fármaco se liga ao CD30 na superfície celular, o complexo é internalizado e segue-se clivagem proteolítica do MMAE a partir da IgG. O brentuximabe está aprovado para tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin que não tenham tido sucesso com transplante autólogo de células tronco ou após insucesso com no mínimo dois esquemas quimioterápicos. Também está aprovado para pacientes com linfoma anaplásico de grandes células após insucesso de no mínimo um esquema quimioterápico multiagentes. Os pacientes tratados com brentuximabe vedotina devem ser monitorados principalmente para neutropenia e neuropatia sensitiva periférica.

O **capromabe** pendetida é um MAB murino para antígeno de membrana específico para a próstata. Ele é acoplado a um isótopo do índio (^{111}In) e utilizado em imunocintilografia para pacientes com câncer de próstata confirmado por biópsia e após prostatectomia nos pacientes com nível de anticorpo próstata-específico crescente para determinar a extensão da doença.

O ibritumomabe tiuxetana é um MAB murino anti-CD20 marcado com o isótopo do ítrio (^{90}Y) ou com ^{111}In. A radiação do isótopo acoplado ao anticorpo proporciona a principal atividade antitumoral desse fármaco. O ibritumomabe está aprovado para uso em pacientes com linfoma não Hodgkin de células B ou folicular de baixo grau e refratário, incluindo pacientes com doença folicular refratária ao rituximabe. O fármaco é usado em conjunto com o rituximabe em um esquema terapêutico de duas etapas.

Anticorpos monoclonais utilizados como imunossupressores e anti-inflamatórios

Adalimumabe, **certolizumabe pegol**, **etanercepte**, **golimumabe** e **infliximabe** são anticorpos que se ligam ao TNF-α, uma citocina pró-inflamatória importante na artrite reumatoide e em doenças inflamatórias similares. O **abatacepte** é uma proteína de fusão recombinante composta do domínio extracelular do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) fundido aos domínios de dobra CH_2, e CH_3 da IgG_1 humana. O **tocilizumabe** é a IgG_1 humanizada recombinante que se liga aos receptores de IL-6 solúvel e associados à membrana. Ele inibe a sinalização mediada pela IL-6 em linfócitos, suprimindo os processos inflamatórios. Esses fármacos estão aprovados para uso na artrite reumatoide e em outras formas de artrite e foram discutidos no Capítulo 36.

O **alefacepte** é uma proteína fabricada que formada pela porção de ligação de CD2 do antígeno 3 associado à função do

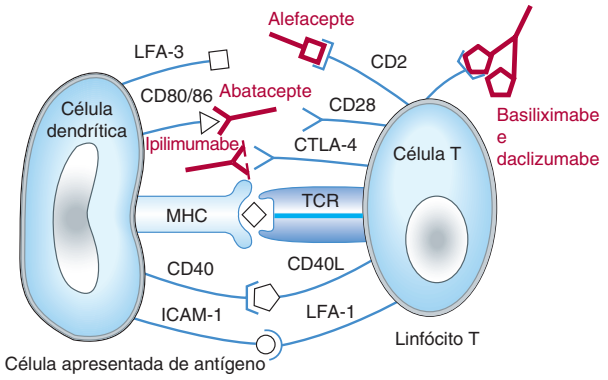


FIGURA 55-7 Ações de alguns anticorpos monoclonais (*em vermelho*). A proteína de fusão CTLA-4-IgFc (CTLA-4-Ig, abatacepte) liga-se a CD80/86 na célula dendrítica e inibe a coestimulação de células T. O alefacepte inibe a ativação de células T ao bloquear a interação entre LFA-3 e CD2. O basiliximabe e o daclizumabe impedem a IL-2 de se ligar ao receptor de IL-2 (CD25) nas células T, evitando sua ativação; o CD25 também é importante para a sobrevida das células T reguladoras. A ativação da célula T pode ser mantida ou restaurada quando a interação do CTLA-4 com o CD80/86 é bloqueada com o uso de um anticorpo anti-CTLA-4 (ipilimumabe); o ipilimumabe inibe a sinalização do CTLA-4 e prolonga a ativação.

leucócito (LFA-3, de *leukocyte-function-associated antigen-3*) fundida com a região Fc da IgG_1 humana (dobra, CH_2 e CH_3). O fármaco está aprovado para tratamento da psoríase em placa. Ele inibe a ativação das células T ao se ligar com a CD2 da superfície celular, inibindo a interação CD2/LFA-3 normal (Figura 55-7). O tratamento dos pacientes com alefacepte também resulta em redução dose-dependente da quantidade total de células T circulantes, em especial dos subgrupos efetores de memória CD8 e CD4, que predominam nas placas de psoríase. As contagens de células T periféricas dos pacientes que recebem alefacepte devem ser monitoradas, e o fármaco interrompido quando os níveis de linfócitos CD4 caem abaixo de 250 células/μL.

O **basiliximabe** é uma IgG_1 quimérica murina-humana que se liga ao CD25, o receptor de cadeia α da IL-2 nos linfócitos ativados. O **daclizumabe** é uma IgG_1 humanizada, que também se liga à subunidade α do receptor de IL-2. Ambos os agentes funcionam como antagonistas da IL-2, impedindo que ela se ligue aos linfócitos ativados e são, portanto, imunossupressores. Estão indicados para profilaxia de rejeição aguda de órgãos nos pacientes de transplante renal, podendo ser usados como parte de esquema imunossupressor que também inclui glicocorticoides e ciclosporina A.

O **canaquinumabe** é um anticorpo IgG de cadeia capa (κ) monoclonal humano que evita a ligação da IL-1β ao seu receptor. O medicamento está aprovado para tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) em adultos e crianças com mais de 4 anos. Entre as CAPS estão a síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio, síndrome de Muckle-Wells e artrite idiopática juvenil sistêmica em crianças com idade igual ou superior a 2 anos. Essas doenças são causadas por mutações no gene (*NLRP-3*) que codifica a criopirina, um componente importante do inflamassoma. Mutações no *NLRP-3* causam aumento na liberação de IL-1β, produzindo inflamação imune que resulta em febre, exantema urticariforme, artralgia, mialgia, fadiga e conjuntivite.

O **natalizumabe** é um MAB humanizado tipo IgG_4 que se liga à subunidade α4 das integrinas α4β1 e α4β7 expressas na

booksmedicos.org

superfície de todos os leucócitos exceto os neutrófilos, e inibe a adesão α4-mediada dos leucócitos ao seu receptor cognato. Está indicado para pacientes com esclerose múltipla e doença de Crohn que não tenham tolerado ou respondido de maneira adequada aos tratamentos convencionais. O natalizumabe não deve ser usado junto com nenhum dos fármacos anti-TNF-α listados anteriormente.

O **omalizumabe** é um MAB humanizado recombinante anti-IgE aprovado para o tratamento da asma alérgica em adultos e adolescentes cujos sintomas sejam refratários aos corticosteroides inalados (ver Capítulo 20). O fármaco também está aprovado para urticária crônica. O anticorpo bloqueia a ligação da IgE com o receptor Fcε de alta afinidade nos basófilos e mastócitos, o que suprime a liberação de mediadores de alergia do tipo I mediada por IgE, como a histamina e os leucotrienos. Os níveis séricos totais de IgE podem permanecer elevados nos pacientes por até um ano após a administração do omalizumabe.

O **ustequinumabe** é um MAB IgG_1 humano que se liga à subunidade p40 das citocinas IL-12 e IL-23. Ele impede que a IL-12 e a IL-23 se liguem a seus receptores, inibindo, por conseguinte, a sinalização mediada por receptor nos linfócitos. O ustequinumabe está indicado para pacientes com psoríase em placas moderada a grave, isoladamente ou com metotrexato. A vantagem desse MAB, em relação aos outros fármacos anti-TNF-α para a psoríase, é a melhora mais rápida e mais duradoura nos sintomas, além da administração menos frequente.

O **vedolizumabe** é um MAB com alvo na integrina α4β7 no trato gastrintestinal. Ele não parece induzir imunossupressão sistêmica de outros anticorpos ligantes à integrina α4β7, como o natalizumabe, porque não se liga à maioria das integrinas α4β7 nos linfócitos. Sua aprovação foi recomendada para tratamento de doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

Outros anticorpos monoclonais

O **abciximabe** é um fragmento Fab de um MAB murino-humano que se liga ao receptor GPIIb/IIIa da integrina nas plaquetas ativadas e inibe a ligação do fibrinogênio, do fator de von Willebrand e de outras moléculas de adesão às plaquetas ativadas, evitando, assim, sua agregação. Está indicado como adjunto à intervenção coronariana percutânea em combinação com AAS e heparina para prevenção de complicações isquêmicas cardíacas. Para detalhes adicionais, ver o Capítulo 34.

O **denosumabe** é um MAB humano do tipo IgG_2 específico para o RANKL (ligante do receptor ativador nuclear capa (κ) -B; ver Capítulo 42) humano. Ao se ligar ao RANKL, ele inibe a maturação dos osteoclastos, as células responsáveis pela reabsorção óssea. O denosumabe está indicado para tratamento de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e alto risco de fratura. Antes do início da administração, as pacientes devem ser avaliadas para se certificar que não estejam hipocalcêmicas. Durante o tratamento, as pacientes devem receber suplementos de cálcio e vitamina D.

O **eculizumabe** é um MAB IgG humanizado que se liga ao componente do complemento C5, inibindo sua clivagem em C5a e C5b, e evitando, assim, a atividade lítica terminal formadora de poro do complemento. O eculizumabe está aprovado para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa). Ele reduz consideravelmente a necessidade de transfusão de hemácias. Ele previne sintomas da HPN como anemia, fadiga, trombose e hemoglobinemia ao inibir a hemólise intravascular. De forma semelhante, o eculizumabe previne a microangiopatia trombótica mediada pelo complemento na SHUa. Os médicos devem estar cientes do risco aumentado de infecção meningocócica nos pacientes tratados com esse MAB anti-C5.

O **palivizumabe** é um MAB humanizado tipo IgG_1 que se liga à proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR), prevenindo doenças respiratórias graves do trato inferior. O fármaco é empregado em neonatos em risco para essa infecção viral e reduz a frequência da infecção e de hospitalização em cerca de 50% (ver Capítulo 49).

O **ranibizumabe** é um Fab de IgG_1 humana recombinante que se liga ao VEGF-A. Ele previne a formação de novos vasos sanguíneos ao impedir que o VEGF se ligue a seu receptor. O ranibizumabe está aprovado para uso em injeção intravítrea em pacientes com degeneração macular relacionada com a idade, edema macular do diabético e borramento ou perda súbita de visão secundários a edema macular seguindo-se à obstrução da veia da retina. O **pegaptanibe** é um oligonucleotídeo peguilado que se liga ao VEGF extracelular e também é administrado por injeção intravítrea, para retardar a degeneração macular.

O **raxibacumabe** é um MAB humano tipo IgG_1 de cadeia lambda que se liga à proteína PA do *Bacillus anthracis*, prevenindo a entrada da toxina do antraz nas células (fatores letal e edema). O raxibacumabe está aprovado para tratamento ou profilaxia de adultos e crianças com antraz inalatório junto com medicamentos antibacterianos apropriados. Interessante observar que o raxibacumabe não foi testado em humanos porque a exposição de uma coorte controle ao antraz inalatório seria antiética e há um número pequeno demais de indivíduos naturalmente infectados para que se possa conduzir um ensaio clínico adequado.

■ USOS CLÍNICOS DOS FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES

Os fármacos imunossupressores costumam ser utilizados em duas circunstâncias clínicas: transplante e distúrbios autoimunes. Os fármacos empregados diferem um pouco para os distúrbios específicos a serem tratados (ver agentes específicos e Tabela 55-1), assim como os esquemas de administração. Como os distúrbios autoimunes são muito complexos, em muitos deles os esquemas de tratamento ideais ainda precisam ser estabelecidos.

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E DE MEDULA ÓSSEA

No transplante de órgãos, há necessidade de tipagem tecidual – com base na comparação da histocompatibilidade entre doador e receptor com o sistema de haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA). A rigorosa adequação da histocompatibilidade reduz a probabilidade de rejeição do enxerto e também pode reduzir a necessidade de terapia imunossupressora intensiva. Antes do transplante, os pacientes podem receber um esquema imunossupressor, incluindo globulina antitimocitária, daclizumabe ou basiliximabe. Quatro tipos de rejeição podem ocorrer em receptor de transplante de órgão sólido: **hiperaguda, acelerada, aguda** e **crônica.** A rejeição hiperaguda deve-se aos anticorpos pré-formados contra o órgão doador, como os anticorpos antigrupo sanguíneo. Essa rejeição ocorre horas após o transplante e não pode ser interrompida com fármacos imunossupressores. Ela resulta em necrose rápida e falência do órgão transplantado.

booksmedicos.org

A rejeição acelerada é mediada por anticorpos e células T, e também não pode ser interrompida por fármacos imunossupressores. A rejeição aguda de um órgão ocorre no prazo de dias a meses e envolve principalmente a imunidade celular. A reversão da rejeição aguda costuma ser possível com fármacos imunossupressores gerais, como azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina, tacrolimo, glicocorticoides, ciclofosfamida, metotrexato e sirolimo. Recentemente, agentes biológicos como os anticorpos monoclonais anti-CD3 têm sido usados para conter a rejeição aguda. Em geral, a rejeição crônica ocorre meses ou mesmo anos após o transplante. Caracteriza-se por espessamento e fibrose da vasculatura do órgão transplantado, envolvendo tanto a imunidade celular como a humoral. A rejeição crônica é tratada com os mesmos fármacos utilizados para a rejeição aguda.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico é um tratamento bem estabelecido para muitas doenças malignas e não malignas. Um doador HLA-compatível, normalmente um membro da família, é localizado, o paciente é condicionado com quimioterapia em dose alta ou radioterapia, e, em seguida, são infundidas as células-tronco doadoras. O esquema de condicionamento é utilizado não somente para matar as células cancerosas no caso da doença maligna, como também para suprimir totalmente o sistema imune, de modo que o paciente não rejeite as células-tronco doadoras. À medida que as contagens sanguíneas do paciente se recuperam (depois da redução pelo esquema de condicionamento), elas desenvolvem um novo sistema imune, criado a partir das células-tronco doadoras. A rejeição dessas células-tronco é incomum, podendo ser tratada apenas pela infusão de mais células-tronco originárias do doador.

Contudo, a DEVH é muito comum, ocorrendo na maioria dos pacientes que recebem transplante alogênico. Essa doença ocorre quando as células T do doador não reconhecem a pele, o fígado e o intestino (geralmente) do paciente como próprios e atacam esses tecidos. Embora os pacientes recebam terapia imunossupressora (ciclosporina, metotrexato e outros) precocemente no curso do transplante para tentar evitar essa evolução, o problema geralmente ocorre apesar desses medicamentos. A DEVH aguda ocorre nos primeiros 100 dias e, em geral, se manifesta como exantema cutâneo, diarreia grave ou hepatotoxicidade. Medicamentos adicionais são usados, começando invariavelmente com corticosteroides em doses altas e complementando com fármacos como micofenolato de mofetila, sirolimo, tacrolimo, daclizumabe e outros, com taxas de sucesso variáveis. Em geral, os pacientes evoluem para DEVH crônica (após 100 dias) e requerem terapia por períodos variáveis, a partir de então. Entretanto, diferentemente daqueles tratados com transplante de órgão sólido, muitos pacientes submetidos a transplante de células-tronco podem, por fim, suspender o uso de fármacos imunossupressores quando a DEVH é resolvida (geralmente 1 a 2 anos após o transplante).

DOENÇAS AUTOIMUNES

A efetividade dos fármacos imunossupressores nas doenças autoimunes varia muito. De qualquer forma, com a terapia imunossupressora é possível obter remissão em muitos casos de anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática, diabetes melito tipo 1, tireoidite de Hashimoto e arterite temporal. Também costuma-se observar melhora nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite aguda, inibidores adquiridos (anticorpos) do fator VIII, artrite reumatoide, miopatia inflamatória, esclerodermia e alguns outros estados autoimunes.

A terapia imunossupressora é utilizada na asma grave crônica e, nesses casos, a ciclosporina costuma ser efetiva, e o sirolimo é outra alternativa. O omalizumabe (anticorpo anti-IgE) foi aprovado para tratamento da asma grave (ver seção anterior). O tacrolimo atualmente está sendo avaliado em ensaios clínicos para o tratamento da hepatite ativa crônica autoimune e da esclerose múltipla, quadros em que a IFN-β tem papel definido.

TERAPIA IMUNOMODULADORA

O desenvolvimento de agentes que modulam a resposta imune em vez de suprimi-la tornou-se uma área importante da farmacologia. A justificativa para essa abordagem é que esses fármacos podem *aumentar* a responsividade imune dos pacientes portadores de imunodeficiência seletiva ou generalizada. Os principais usos potenciais estão em distúrbios de imunodeficiência, doenças infecciosas crônicas e câncer. A epidemia da Aids aumentou muito o interesse no desenvolvimento de medicamentos imunomoduladores mais efetivos.

CITOCINAS

As citocinas constituem um grupo grande e heterogêneo de proteínas com funções diversas. Algumas são proteínas imunorreguladoras sintetizadas dentro das células linforreticulares e desempenham inúmeras funções de interação na função do sistema imune e no controle da hematopoiese. As citocinas que foram claramente identificadas estão resumidas na Tabela 55-2. Na maioria dos casos, as citocinas medeiam seus efeitos por receptores em células-alvo relevantes e parecem atuar de forma similar ao mecanismo de ação dos hormônios. Em outros casos, as citocinas podem ter efeitos antiproliferativos, antimicrobianos e antitumorais.

O primeiro grupo de citocinas descoberto, as interferonas (IFN), foi seguido pelos fatores estimuladores de colônia (CSF, de *colony-stimulating factors*, discutidos no Capítulo 33). Os últimos regulam a proliferação e a diferenciação das células progenitoras da medula óssea. Muitas das citocinas descobertas mais recentemente foram classificadas como interleucinas (IL) e numeradas na ordem de sua descoberta. As citocinas farmacêuticas são produzidas com técnicas de clonagem de gene.

Muitas citocinas (inclusive TNF-α, IFN-γ, IL-2, G-CSF e fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago [GM-CSF, de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]) apresentam meias-vidas séricas muito curtas (minutos). A via de administração subcutânea usual proporciona liberação mais lenta para a circulação e maior duração de ação. Cada citocina tem sua própria toxicidade peculiar, mas algumas são compartilhadas. Por exemplo, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-2 e TNF-α induzem, sem exceção, febre, sintomas semelhantes à gripe, anorexia, fadiga e mal-estar.

As interferonas são proteínas que atualmente estão agrupadas em três famílias: **IFN-α, IFN-β** e **IFN-γ.** As famílias da IFN-α e da IFN-β compreendem as IFN de tipo I, ou seja, proteínas ácido-estáveis que agem sobre o mesmo receptor nas células-alvo. A IFN-γ, uma IFN de tipo II, é ácido-lábil e atua sobre um receptor distinto nas células-alvo. As IFN de tipo I geralmente são induzidas por infecções virais, com os leucócitos produzindo IFN-α.

booksmedicos.org

TABELA 55-2 As citocinas

Citocina	Propriedades	Citocina	Propriedades
Interferona-α (IFN-α)	Antiviral, oncostática, ativa as células NK	Interleucina-19 (IL-19)	Pró-inflamatória
Interferona-β (IFN-β)	Antiviral, oncostática, ativa as células NK	Interleucina-20 (IL-20)	Promove a diferenciação cutânea
Interferona-γ (IFN-γ)	Antiviral, oncostática, secretada por e ativa ou suprarregula células TH1, células NK, CTL e macrófagos	Interleucina-21 (IL-21)	Promove a proliferação das células T ativadas, maturação das células NK
Interleucina-1 (IL-1)	Ativação da célula T, proliferação e diferenciação da célula B	Interleucina-22 (IL-22)	Regulador das células TH2
Interleucina-2 (IL-2)	Proliferação da célula T, TH1 e NK, ativação da célula LAK	Interleucina-23 (IL-23)	Promove a proliferação das células de memória TH1
Interleucina-3 (IL-3)	Proliferação e diferenciação do precursor hematopoiético	Interleucina-24 (IL-24)	Induz a apoptose tumoral, induz as respostas TH1
Interleucina-4 (IL-4)	Ativação de TH2 e CTL, proliferação da célula B	Interleucina-27 (IL-27)	Estimula as células CD4 puras a produzir IFN-γ
Interleucina-5 (IL-5)	Proliferação do eosinófilo, proliferação e diferenciação da célula B	Interleucina-28 e -29 (IL-28, IL-29)	Antiviral, propriedades semelhantes à interferona
Interleucina-6 (IL-6)	Proliferação de HCF, TH2, CTL e célula B	Interleucina-30 (IL-30)	Subunidade p28 da IL-27
Interleucina-7 (IL-7)	Proliferação de CTL, NK, LAK e célula B, estimulação do precursor tímico	Interleucina-31 (IL-31)	Contribui para hipersensibilidades do tipo I e respostas TH2
Interleucina-8 (IL-8)	Quimiotaxia do neutrófilo, pró-inflamatória	Interleucina-32 (IL-32)	Envolvida na inflamação
Interleucina-9 (IL-9)	Proliferação da célula T	Interleucina-34 (IL-34)	Estimula a proliferação do monócito por meio do receptor CSF-1 (CSF-1R)
Interleucina-10 (IL-10)	Supressão da TH1, ativação da CTL, proliferação da célula B	Interleucina-35 (IL-35)	Induz as células T reguladoras (iT_R35)
Interleucina-11 (IL-11)	Proliferação do megacariócito, diferenciação da célula B	Fator de necrose tumoral α (TNF-α)	Oncostática, ativação do macrófago, pró-inflamatória
Interleucina-12 (IL-12)	Proliferação e ativação de TH1 e CTL	Fator de necrose tumoral β (TNF-β)	Oncostática, pró-inflamatória, quimiotático
Interleucina-13 (IL-13)	Modulação da função do macrófago, proliferação da célula B	Fator estimulador da colônia de granulócito	Produção de granulócito
Interleucina-14 (IL-14)	Proliferação e diferenciação da célula B	Fator estimulador da colônia de granulócito-macrófago	Granulócito, monócito, produção de eosinófilo
Interleucina-15 (IL-15)	Ativação de TH1, CTL e NK/LAK, expansão de *pools* de memória da célula T	Fator estimulador da colônia de macrófago	Produção de monócito, ativação
Interleucina-16 (IL-16)	Quimiotaxia do linfócito T, suprime a replicação do HIV	Eritropoietina (epoietina, EPO)	Produção de eritrócitos
Interleucina-17 (IL-17)	Produção de citocina pela célula do estroma	Trombopoietina (TPO)	Produção de plaquetas
Interleucina-18 (IL-18)	Induz as respostas TH1		

HCF, cofator hematopoiético; LAK, célula destruidora ativada por linfocina.

Nota: Muitas atividades da interleucina sobrepõem-se e são influenciadas umas pelas outras

Os fibroblastos e as células epiteliais produzem IFN-β. A IFN-γ comumente é o produto dos linfócitos T ativados.

As IFN interagem com receptores celulares para produzir uma ampla variedade de efeitos que dependem dos tipos de célula e de IFN. As IFN, principalmente a IFN-γ, apresentam propriedades de acentuação da imunidade, que incluem aumento da apresentação de antígeno e ativação de macrófagos, células NK e CTL. As IFN também inibem a proliferação celular. Nesse sentido, a IFN-α e a IFN-β são mais potentes que a IFN-γ. Outra ação evidente da IFN é o aumento na expressão de moléculas MHC nas superfícies celulares. Embora todos os três tipos de IFN induzam moléculas MHC de classe I, apenas a IFN-γ induz a expressão da classe II. Nas células gliais, a IFN-β antagoniza esse efeito e pode, na realidade, reduzir a apresentação de antígeno no sistema nervoso.

A IFN-α está aprovada para tratamento de diversas neoplasias, inclusive leucemia de células pilosas, leucemia mieloide crônica, melanoma maligno e sarcoma de Kaposi, e para o uso nas infecções por hepatite B e C. Também mostrou atividade como agente anticâncer no carcinoma de células renais, na síndrome carcinoide e na leucemia de células T. A IFN-β está aprovada para uso na esclerose múltipla do tipo recidivante. A IFN-γ está aprovada para tratamento de doença granulomatosa crônica e a IL-2 para carcinoma de células renais metastático e para melanoma maligno. Pesquisas clínicas de outras citocinas, inclusive IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-12, estão em andamento. As toxicidades das IFN, que incluem febre, calafrios, mal-estar, mialgias, mielossupressão, cefaleia e depressão, podem restringir bastante seu uso clínico.

A TNF-α foi extensivamente testada no tratamento de diversas neoplasias, mas os resultados foram desapontadores, em razão das toxicidades limitadoras de dose. Uma exceção é o uso do TNF-α em dose alta intra-arterial para melanoma maligno e sarcoma de tecidos moles de membros. Nesses quadros foram observadas taxas de resposta acima de 80%.

booksmedicos.org

As citocinas foram submetidas a avaliação clínica como adjuvantes de vacinas, e as IFN e a IL-2 demonstraram efeitos positivos na resposta de humanos à vacina contra hepatite B. A denileucina diftitox é o resultado da fusão da IL-2 á toxina diftérica, e é usada para tratar pacientes com linfoma cutâneo de células T CF25+. A IL-12 e o GM-CSF também demonstraram efeitos adjuvantes com vacinas. O GM-CSF é de particular interesse por promover o recrutamento de células apresentadoras de antígeno especializadas, como as células dendríticas necessárias para a geração de respostas de linfócitos T antígeno-específicos puros. Há algumas alegações de que o GM-CSF poderia estimular por si só uma resposta imune antitumoral, resultando em regressão tumoral no melanoma e no câncer de próstata.

É importante enfatizar que as interações das citocinas com as células-alvo costumam resultar na liberação de uma cascata de diferentes citocinas endógenas, que exercem seus efeitos de forma sequencial ou simultânea. Por exemplo, a exposição à IFN-γ aumenta o número de receptores de superfície celular nas células-alvo para o TNF-α. A terapia com IL-2 induz a produção de TNF-α, ao passo que a terapia com IL-12 induz a produção de IFN-γ.

INIBIDORES DE CITOCINA

Uma aplicação importante da terapia de imunomodulação envolve a utilização de inibidores de citocinas para doenças inflamatórias e choque séptico (ver o Capítulo 36), quadros em que citocinas, como a IL-1 e o TNF-α (ver anteriormente), estão envolvidas na patogênese. Os fármacos atualmente em uso, ou sendo pesquisados, são os anticorpos anticitocina e os receptores solúveis de citocina. A **anacinra** é uma forma recombinante do antagonista do receptor de IL-1 de ocorrência natural que impede que a IL-1 se ligue a seu receptor, bloqueando a cascata de citocinas que seria liberada. A anacinra está aprovada para uso em pacientes adultos com artrite reumatoide que não tenham obtido sucesso no tratamento com um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença, mas não é mais muito utilizada para essa indicação. Como afirmado anteriormente, o **canaquinumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humano anti-IL-1β. Ele se liga à IL-1β humana impedindo que se ligue aos receptores IL-1. O **rilonacepte** é uma proteína de fusão dimérica, que consiste em domínios de ligação de ligante das porções extracelulares do componente do receptor da IL-1 humana (IL-1RI) e da proteína acessória do receptor de *IL-1* (IL-1RAcP, de *IL-1 receptor accessory protein*) fundidos com a porção Fc da IgG_1 humana. Essas moléculas estão indicadas para tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para infecções graves ou neoplasias se também estiverem recebendo um medicamento anti-TNF-α, apresentarem infecções crônicas ou forem de outra forma imunocomprometidos.

■ REAÇÕES IMUNOLÓGICAS E ALERGIA A FÁRMACOS

O mecanismo imune básico e as formas pelas quais ele pode ser suprimido ou estimulado por fármacos foram discutidos nas seções anteriores deste capítulo. Alguns fármacos também ativam o sistema imune de formas indesejáveis, que se manifestam como reações adversas. Em geral, essas reações são agrupadas em uma classificação ampla como "alergia medicamentosa". De fato, muitas reações medicamentosas, como aquelas à penicilina, ao iodo, à fenitoína e às sulfonamidas, são de natureza alérgica. Essas reações manifestam-se como erupções cutâneas, edema, reações anafilactoides, glomerulonefrite, febre e eosinofilia.

As reações medicamentosas mediadas por respostas imunes podem ter vários mecanismos diferentes. Dessa maneira, qualquer um dos quatro tipos principais de hipersensibilidade anteriormente debatidos neste capítulo pode estar associado às reações alérgicas a medicamentos:

- **Tipo I:** Reações alérgicas agudas mediadas por IgE a picadas de insetos, pólens e fármacos, incluindo anafilaxia, urticária e angioedema. A IgE é fixada nos mastócitos teciduais e basófilos sanguíneos e, após interação com o antígeno, as células liberam mediadores potentes.
- **Tipo II:** Alguns fármacos frequentemente modificam proteínas do hospedeiro, gerando, assim, respostas de anticorpo contra a proteína modificada. Essas respostas alérgicas envolvem IgG ou IgM, com fixação do anticorpo a uma célula do hospedeiro, que fica, então, sujeita à lise dependente do complemento ou à citotoxicidade dependente de anticorpo.
- **Tipo III:** Alguns fármacos podem causar doença do soro, que envolve imunocomplexos contendo IgG e antígeno não próprio, que nada mais é que uma vasculite multissistêmica dependente do complemento que também é capaz de produzir urticária.
- **Tipo IV:** A alergia mediada por células é o mecanismo envolvido na dermatite de contato alérgica a partir de fármacos aplicados por via tópica, ou da indução da pele no local de injeção de um antígeno por via intradérmica.

Em algumas reações medicamentosas, várias dessas respostas de hipersensibilidade podem ocorrer ao mesmo tempo. Algumas reações adversas a fármacos podem ser erroneamente classificadas como alérgicas ou imunes quando, na realidade, são estados de deficiência genética ou são idiossincrásicas e não mediadas por mecanismos imunes (p. ex., hemólise causada por primaquina na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase ou anemia aplásica causada por cloranfenicol).

ALERGIA MEDICAMENTOSA IMEDIATA (TIPO I)

A alergia por sensibilidade do tipo I (imediata) a determinados fármacos ocorre quando o fármaco, incapaz de induzir uma resposta imune por si mesmo, liga-se de maneira covalente a uma proteína transportadora (hapteno) do hospedeiro. Quando isso acontece, o sistema imune detecta o conjugado fármaco-hapteno como "próprio modificado" e responde produzindo anticorpos IgE específicos para o fármaco-hapteno. Não se sabe por que algumas pessoas produzem uma resposta de IgE para um fármaco, ao passo que outras produzem respostas de IgG. Sob a influência de IL-4, IL-5 e IL-13, secretadas pelas células TH2, as células B específicas para o fármaco secretam anticorpo IgE. O mecanismo para a hipersensibilidade imediata mediada por IgE está representado na Figura 55-5.

A fixação do anticorpo IgE a receptores Fc de alta afinidade (FcεRs) nos basófilos sanguíneos ou em seus equivalentes teciduais (mastócitos) preparo o terreno para uma reação alérgica aguda. Os locais mais importantes para a distribuição dos mastócitos são pele, epitélio nasal, pulmão e trato gastrintestinal. Quando o fármaco agressor é reintroduzido no organismo, ele

booksmedicos.org

se liga e faz ligação cruzada com a IgE de superfície de basófilos e mastócitos para sinalizar a liberação dos mediadores (p. ex., histamina, leucotrienos; ver Capítulos 16 e 18) a partir dos grânulos. A liberação do mediador está associada a influxo de cálcio e redução no AMPc intracelular no mastócito. Muitos dos fármacos que bloqueiam a liberação de mediador parecem atuar via AMPc (p. ex., catecolaminas, glicocorticoides, teofilina), ao passo que alguns bloqueiam a liberação de histamina e outros, ainda, bloqueiam os receptores de histamina. Outras substâncias vasoativas, como cininas, também podem ser produzidas durante a liberação de histamina. Esses mediadores desencadeiam relaxamento imediato da musculatura lisa vascular, aumento da permeabilidade vascular, hipotensão, edema e broncoconstrição.

Tratamento medicamentoso da alergia imediata

Pode-se testar um indivíduo para uma possível sensibilidade a um medicamento por meio de um simples teste de arranhadura, ou seja, pela aplicação de uma solução extremamente diluída do fármaco na pele e realização de arranhadura com a extremidade de uma agulha. Se houver alergia, ocorrerá imediatamente (em 10 a 15 minutos) uma reação formada por pápula (edema) e rubor (fluxo sanguíneo aumentado). No entanto, os testes cutâneos podem ser negativos apesar de haver hipersensibilidade por IgE para um hapteno ou para um produto metabólico do fármaco, em especial quando o paciente estiver fazendo uso de corticosteroides ou de anti-histamínicos.

Os fármacos que modificam as respostas alérgicas atuam em várias ligações nessa cadeia de eventos. A prednisona, frequentemente empregada nas reações alérgicas graves, é imunossupressora; ela bloqueia a proliferação de clones produtores de IgE e inibe a produção de IL-4 pelas células T auxiliares na resposta de IgE, uma vez que os glicocorticoides costumam ser tóxicos para linfócitos. No ramo eferente da resposta alérgica, o isoproterenol, a epinefrina e a teofilina reduzem a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos e produzem broncodilatação. A epinefrina faz oposição à histamina; ela relaxa a musculatura lisa bronquiolar e contrai a musculatura vascular, aliviando o broncospasmo e a hipotensão. *Como observado no Capítulo 8, a epinefrina é o fármaco preferencial para tratamento de reações anafiláticas.* Os anti-histamínicos inibem competitivamente a histamina, que, caso contrário, produziria broncoconstrição e aumento da permeabilidade capilar nos órgãos-alvo. Os glicocorticoides também podem atuar para reduzir a lesão tecidual e o edema no tecido inflamado, assim como para facilitar as ações das catecolaminas nas células que podem ter ficado refratárias à epinefrina ou ao isoproterenol. Diversos agentes inibidores dos leucotrienos podem ser úteis nos distúrbios inflamatórios e alérgicos agudos (ver Capítulo 20).

Dessensibilização dos fármacos

Quando alternativas razoáveis não estão disponíveis, determinados fármacos (p. ex., penicilina, insulina) devem ser utilizados para tratar doenças potencialmente letais, mesmo na presença de sensibilidade alérgica conhecida. Nesses casos, a dessensibilização (também chamada de hipossensibilização) pode por vezes ser obtida iniciando-se a administração com doses muito pequenas do fármaco e aumentando-se gradualmente a dose ao longo de horas, até se chegar à faixa terapêutica plena (ver Capítulo 43). Essa prática é perigosa e deve ser realizada sob supervisão médica direta com epinefrina disponível para aplicação imediata, uma vez que é possível ocorrer anafilaxia antes que a dessensibilização tenha sido alcançada. Acredita-se que a administração lenta e progressiva do fármaco produza ligação gradual de todas as IgE disponíveis nos mastócitos, deflagrando liberação também gradual dos grânulos. Quando toda a IgE na superfície dos mastócitos tiver sido ligada e as células tiverem sofrido desgranulação, as doses terapêuticas do fármaco agressor poderão ser administradas com reação imune adicional mínima. Portanto, o paciente estará dessensibilizado apenas durante a administração do fármaco.

REAÇÕES AUTOIMUNES (TIPO II) AOS FÁRMACOS

Determinadas síndromes autoimunes podem ser induzidas por fármacos. Os exemplos incluem o lúpus eritematoso sistêmico, após terapia com hidralazina ou procainamida; "hepatite lupoide", causada por sensibilidade a catárticos; anemia hemolítica autoimune, resultante da administração de metildopa; púrpura trombocitopênica, causada por quinidina; e agranulocitose, decorrente de diversos fármacos. Conforme indicado em outros capítulos deste livro, inúmeros fármacos estão associados a reações do tipo I e do tipo II. Nesses estados autoimunes induzidos por fármaco, anticorpos IgG se ligam ao tecido modificado pelo fármaco e são destruídos pelo sistema complemento ou por células fagocíticas com receptores Fc. Felizmente, as reações autoimunes aos fármacos costumam diminuir alguns meses após a suspensão do fármaco agressor. A terapia imunossupressora está indicada apenas quando a resposta autoimune é anormalmente grave.

DOENÇA DO SORO E REAÇÕES VASCULÍTICAS (TIPO III)

As reações imunológicas aos fármacos resultando em doença do soro são mais comuns que as respostas anafiláticas imediatas, mas, com frequência, há sobreposição das hipersensibilidades dos tipos II e III. As manifestações clínicas da doença do soro incluem erupções cutâneas urticariformes e eritematosas, artralgia ou artrite, linfadenopatia, glomerulonefrite, edema periférico e febre. Em geral, as reações duram de 6 a 12 dias e costumam diminuir quando o fármaco agressor é eliminado. Anticorpos das classes IgM ou IgG geralmente estão envolvidos. O mecanismo de lesão tecidual é formação e deposição de imunocomplexos sobre a membrana basal (p. ex., pulmão, rim), seguidas por ativação do complemento e infiltração de leucócitos, causando destruição tecidual. Os glicocorticoides são úteis na atenuação das reações graves da doença do soro por fármacos. Nos casos graves, pode-se empregar plasmaférese para remover o fármaco agressor e os imunocomplexos da circulação.

A vasculite imune também pode ser induzida por fármacos. Sulfonamidas, penicilina, tiouracila, anticonvulsivantes e iodetos foram todos implicados no desencadeamento de angeíte por hipersensibilidade. O eritema multiforme é um distúrbio cutâneo vasculítico relativamente leve que pode ser secundário à hipersensibilidade a fármaco. É provável que a síndrome de Stevens-Johnson seja uma forma mais grave dessa reação de hipersensibilidade e é formada por eritema multiforme, artrite, nefrite, anormalidades do sistema nervoso central e miocardite. Ela foi associada com frequência à terapia com sulfonamida. A administração de anticorpos monoclonais ou policlonais não humanos, como o antídoto para o veneno da cobra cascavel, pode provocar doença do soro.

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS*

NOME GENÉRICO	NOME GENÉRICO
Abatacepte	Interferona-α-2a peguilada
Abciximabe	Interferona-α-2b
Acetato de glatirâmer	Interferona-α-2b peguilada
Adalimumabe	Interferona-β-1a
Alefacepte	Interferona-β-1b
Alentuzumabe	Interferona-γ-1b
Anacinra	Interleucina-2 (IL-2, aldesleucina)
Antiveneno de escorpião (equino (Fab)′2)	Ipilimumabe
Azatioprina	Leflunomida
Basiliximabe	Lenalidomida
Bevacizumabe	Micofenolato de mofetila
Canaquinumabe	Microdose de imunoglobulina Rho(D)
Certolizumabe	Natalizumabe
Cetuximabe	Ofatumumabe
Ciclosporina	Omalizumabe
Cloridrato de fingolimode	Panitumumabe
Daclizumabe	Pegademase bovina (adenosina-desaminase bovina)
Denileucina diftitox	Pegaptanibe
Denosumabe	Ranibizumabe
Dimetil fumarato	Rilonacepte
Etanercepte	Rituximabe
Globulina antitimocitária	Sirolimo
Golimumabe	Tacrolimo (FK 506)
Ibritumomabe tiuxetana	Talidomida
Imunoglobulina antilinfocitária	Tocilizumabe
Imunoglobulina intravenosa [IgIV]	Trastuzumabe
Infliximabe	Ustequinumabe
Interferona-α-2a	

*Vários fármacos discutidos neste capítulo estão disponíveis como fármacos isolados, mas não estão listados aqui. Outros não listados serão encontrados em outros capítulos (ver Índice).

REFERÊNCIAS

Imunologia geral

Bonneville M et al: γδ T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity. Nat Rev Immunol 2010;10:467.

Kumar H, Kawai T, Akira S: Toll-like receptors and innate immunity. Biochem Biophys Res Comm 2009;388:621.

Levinson WE: *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13th ed. McGraw-Hill, 2014.

Murphy KM, Travers P, Walport M (editors): *Janeway's Immunobiology*, 7th ed. Garland Science, 2008.

Thornton AM et al: Expression of helios, an ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. J Immunol 2010;184:3433.

Hipersensibilidade

Hausmann O: Drug hypersensitivity reactions involving skin. Handbk Exper Pharmacol 2010;196:29.

Phillips EJ: Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. Pharmacogenomics 2010;11:973.

Autoimunidade

Bousvaros A: Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:659.

Carroll WM: Clinical trials of multiple sclerosis therapies: Improvements to demonstrate long-term patient benefit. Mult Scler 2009;15:951.

Kircik LH et al: How and when to use biologics in psoriasis. J Drugs Dermatol 2010;9:s106.

La Cava A: Anticytokine therapies in systemic lupus erythematosus. Immunotherapy 2010;2:575.

Ma MH et al: Remission in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37:1444.

Doenças de imunodeficiência

Wood PM: Primary antibody deficiency syndromes. Curr Opin Hematol 2010;17:356.

Agentes imunossupressores

Braun J: Optimal administration and dosage of methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S46.

Filippini G et al: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD008933.

Galustian C: The anticancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol Immunother 2009;58:1033. Li S, Gill N, Lentzch S: Recent advances of IMiDs in cancer therapy. Curr Opin Oncol 2010;22:579.

Ponticelli C: Calcineurin inhibitors in renal transplantation still needed but in reduced doses: A review. Transplant Proc 2010;42:2205.

booksmedicos.org

Vicari-Christensen M: Tacrolimus: Review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. Prog Transplant 2009;19:277.
Zhou H: Updates of mTOR inhibitors. Anticancer Agents Med Chem 2010; 10:571.

Globulina antilinfocitária e anticorpos monoclonais

Cummings SR: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756.
Gürcan HM: Information for healthcare providers on general features of IGIV with emphasis on differences between commercially available products. Autoimmunity Rev 2010;9:553.
Nelson AL: Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2010;9:767.
Stone JH: Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. UpToDate 2014; topic 7966.
Taylor PC: Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308.
Weiner LM: Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol 2010;10:317.

Citocinas

Foster GR: Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: Pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. Drugs 2010;70:147.
Gabay C: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol 2010;6:232.

Alergia aos fármacos

Castells MC, Solensky R: Rapid drug desensitization for immediate hypersensitivity reactions. UpToDate 2014; topic 2071.
Hamilton RG: Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist. J Allergy Clin Immunol 2010;126:33.
Khan DA: Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S126.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Nas 24 a 72 horas seguintes ao parto, a parturiente deve receber uma injeção intramuscular de 2 mL de 300 mcg de imunoglobulina anti-Rh_o(D). Isso irá depurar qualquer eritrócito Rh-positivo fetal de sua circulação, de modo que ela não produza células B anti-Rh_o(D) que poderiam colocar em risco qualquer gestação futura.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SEÇÃO IX

Toxicologia

CAPÍTULO 56

Introdução à toxicologia ocupacional e ambiental

Daniel T. Teitelbaum, MD*

Os humanos vivem em um mundo químico. Eles inalam, ingerem e absorvem pela pele essas substâncias químicas. O toxicologista ocupacional-ambiental ocupa-se principalmente com os efeitos adversos em humanos que resultam da exposição a substâncias químicas encontradas no trabalho e no ambiente em geral. Na prática clínica, o toxicologista ocupacional-ambiental deve identificar e tratar efeitos adversos à saúde produzidos por essas exposições. Além disso, o toxicologista ocupacional-ambiental graduado poderá avaliar e identificar riscos associados ao uso de substâncias químicas no ambiente de trabalho ou introduzidos no ambiente humano.

Os casos de toxicologia ocupacional-ambiental apresentam problemas extraordinariamente complexos. A exposição ocupacional e ambiental raramente é limitada a um único tipo de molécula. Em sua maioria, os materiais no local de trabalho e no ambiente são compostos ou misturas, e seus componentes com frequência são mal descritos na documentação disponível para a revisão do médico. Além disso, embora as agências reguladoras de muitos países tenham normas para divulgação de materiais perigosos e seus impactos sobre a saúde, exceções em razão de informações protegidas por patente frequentemente dificultam a compreensão daqueles que tratam pacientes intoxicados no trabalho ou no ambiente sobre a natureza e a extensão do quadro em questão. Como essas manifestações têm longo período de latência, em geral há necessidade de um trabalho de investigação quando os pacientes finalmente se apresentam com um estado de doença, para que seja possível determinar a exposição e relacioná-la com o efeito clínico. O acompanhamento das concentrações de exposição no ambiente de trabalho tem sido mais comum, mas está longe de ser frequente e, assim, muitas vezes é muito difícil estabelecer a extensão da exposição, sua duração e sua dose. Essas informações são indispensáveis para identificar o distúrbio tóxico e definir a forma de condução.

Toxicologia ocupacional

A toxicologia ocupacional lida com as substâncias químicas encontradas no ambiente de trabalho. A principal ênfase da toxicologia ocupacional é identificar os agentes preocupantes, identificar os quadros agudos e crônicos que podem produzir, definir as condições em que podem ser usados com segurança e prevenir a absorção de quantidades nocivas dessas substâncias químicas. O médico toxicologista ocupacional também é chamado a tratar as doenças causadas por esses agentes. O toxicologista ocupacional também pode definir e liderar programas de vigilância em saúde dos trabalhadores expostos e do ambiente em que trabalham. Frequentemente, trabalha lado a lado com higienistas ocupacionais, profissionais de segurança do trabalho e enfermeiros especializados em saúde do trabalhador em suas atividades.

Há normas e diretrizes voluntárias para definir as concentrações seguras no ar para muitos agentes químicos encontrados no ambiente de trabalho. Grupos de trabalho governamentais e supragovernamentais em todo o mundo produziram normas de segurança e proteção à saúde do trabalhador, incluindo limites de exposição de curto e longo prazo. Nos Estados Unidos, os limites de exposição permitidos (PELs, de *permissible exposure limits*) têm força de lei. Cópias dos padrões da U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) podem ser encontradas na página da OSHA em http://www.osha.gov. Cópias dos padrões da U.S. Mine Safety and Health Administration (MSHA) podem ser encontradas em http://www.msha.gov. Além dos

*O autor agradece ao finado Gabriel L. Plaa, PhD, autor anterior deste capítulo, por suas contribuições.

booksmedicos.org

PELs encontrados nas suas publicações, a página da OSHA divulga padrões para materiais específicos com toxicidade particularmente grave. Esses padrões são desenvolvidos a partir de estudos científicos extensos, manifestações de interessados em audiências públicas, comentários públicos e outras etapas, como publicação no registro federal *(Federal Register)*. Esses padrões têm força de lei e os empregadores que utilizam esses materiais são obrigados a obedecê-los. Os padrões da OSHA podem ser encontrados em sua página em http://www.osha.gov.

Organizações de voluntários, como a American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), preparam periodicamente listas de **valores limites de tolerância** (**TLVs**, de *threshold limit values*) para muitos agentes químicos, que estão sempre sendo atualizadas. Nos Estados Unidos, as normas imperativas também podem ser atualizadas de tempos em tempos quando novas informações sobre toxicidade são disponibilizadas. Entretanto, esse processo é lento e requer informações de diversas fontes, exceto em situações extraordinárias. Nesses casos, podem ser feitas alterações emergenciais nas normas e uma norma temporária emergencial é promulgada após os procedimentos regulatórios apropriados. As TLVs da ACGIH são úteis como pontos de referência na avaliação do potencial de exposição no ambiente de trabalho. A conformidade com essas normas voluntárias não substitui a conformidade com as exigências da OSHA nos Estados Unidos. As TLVs não têm força de lei. As listas atuais de TLV podem ser obtidas no site da ACGIH em http://www.acgih.org.

Toxicologia ambiental

A toxicologia ambiental lida com o impacto potencialmente nocivo de agentes químicos presentes como poluentes do ambiente nos organismos vivos. O termo *ambiente* inclui todo o entorno dos organismos, mas, particularmente, o ar, o solo e a água. Embora os humanos sejam considerados uma espécie-alvo de interesse particular, outras espécies têm grande importância como possíveis alvos biológicos. Estudos científicos sobre eventos sinalizadores em animais frequentemente proporcionam avisos precoces de eventos iminentes em humanos resultantes de impactos ecotóxicos.

A poluição do ar geralmente é produto de industrialização, desenvolvimento tecnológico e aumento da urbanização. Raramente, fenômenos naturais como erupções vulcânicas resultam em poluição do ar com gases, vapores ou partículas nocivas aos humanos. Os humanos também podem ser expostos a agentes químicos usados na agricultura, como os agrotóxicos, ou no processamento de alimentos, permanecendo como agrotóxicos ou ingredientes nos produtos alimentares. Os contaminantes do ar são regulados nos Estados Unidos pela Environmental Protection Agency (EPA) com base em considerações de saúde e estéticas. Tabelas com os contaminantes primários e secundários do ar e outras questões regulatórias relacionadas com contaminantes do ar nos Estados Unidos podem ser encontradas em http://www.epa.gov. Muitos Estados norte-americanos têm normas específicas sobre contaminação do ar que podem ser mais rigorosas do que as da EPA. Muitos outros países e organizações supragovernamentais regulam os contaminantes do ar. No caso dos países vizinhos, problemas de poluição do ar e da água ultrapassando as fronteiras têm sido uma questão debatida nos últimos anos. Substâncias particuladas, chuva ácida e problemas semelhantes resultaram em contaminação cruzada do ar e da água em diversos países. A contaminação do mar também tem produzido preocupação acerca da poluição oceânica com impacto sobre a pesca de alguns países. Esse tipo de poluição é atualmente objeto de muitas pesquisas e de tratados internacionais recentes.

A Joint Expert Commission sobre Aditivos Alimentares da Organização para Alimentação e Agricultura das Nações Unidas e da Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS) adotou o conceito de **ingestão diária aceitável (IDA)** que denota a ingestão diária de um agente químico junto com o alimento que, considerado todo o período de vida, parece não implicar risco relevante. Essas diretrizes são reavaliadas quando novas informações são disponibilizadas. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) e o Department of Agriculture são responsáveis pela regulamentação de contaminantes como pesticidas, fármacos e agentes químicos nos alimentos. Ocorreram grandes problemas internacionais em razão do comércio entre nações de alimentos contaminados ou adulterados vindos de países cujas normas e fiscalização sobre a pureza dos alimentos são permissivas ou inexistentes. Por exemplo, recentemente ocorreram doenças em humanos e em animais em razão da ingestão de produtos importados da China contendo melamina.

Ecotoxicologia

A ecotoxicologia ocupa-se dos efeitos tóxicos de agentes químicos e físicos sobre populações e comunidades de organismos vivos com ecossistemas definidos; estão incluídas as vias de transferência desses agentes e suas interações com o ambiente. A toxicologia tradicional ocupa-se dos efeitos tóxicos sobre indivíduos; a ecotoxicologia ocupa-se do impacto sobre populações de organismos vivos ou sobre ecossistemas. A pesquisa em ecotoxicologia se tornou uma das principais áreas de estudo para os toxicologistas.

TERMOS E DEFINIÇÕES EM TOXICOLOGIA

Perigo e risco

Perigo é a capacidade que um agente químico tem de causar lesão em uma determinada situação ou ambiente; as condições de uso e exposição são as principais considerações. Para avaliar o perigo, há necessidade de conhecer a toxicidade inerente da substância e as quantidades a que os indivíduos podem ser expostos. O perigo frequentemente é uma descrição com base em uma estimativa subjetiva e não em uma avaliação objetiva.

O risco é definido como a frequência esperada de ocorrência de um efeito indesejado, em razão da exposição a um agente químico ou físico. Para a estimativa de risco utilizam-se dados de dose-resposta e extrapolação das relações observadas para as respostas esperadas nas doses ocorrendo nas situações reais de exposição. A qualidade e a adequabilidade dos dados biológicos usados nessas estimativas são grandes fatores limitantes. A avaliação de risco se tornou parte integrante do processo de regulamentação na maioria dos países. Contudo, muitas das pressuposições dos cientistas da avaliação de risco ainda não foram comprovadas, e apenas com a observação em longo prazo de causas e resultados em populações será

booksmedicos.org

possível obter as bases para validar as novas tecnologias para avaliação de risco.

Vias de exposição

As vias de entrada de agentes químicos no organismo diferem nas diferentes situações de exposição. No ambiente industrial, a inalação é a principal via de entrada. A via transdérmica também é muito importante, mas a ingestão oral tem relevância relativamente menor. Consequentemente, a prevenção primária deve ser planejada para reduzir ou eliminar a absorção por inalação ou por contato com a pele. Os poluentes atmosféricos penetram no organismo por inalação e por contato dérmico. Poluentes da água e do solo são absorvidos por inalação, ingestão e contato dérmico.

Quantidade, duração e intensidade da exposição

As reações tóxicas diferem dependendo da quantidade da exposição, sua duração e velocidade com que ocorre. A exposição a uma substância tóxica que é absorvida pelo humano ou animal alvo constitui o que é denominado dose. Uma exposição única ou múltipla que ocorre em breve período entre segundos e 1 a 2 dias é dita aguda. Doses agudas, intensas e rapidamente absorvidas de substâncias que, em doses baixas, normalmente podem ser desintoxicadas por mecanismos enzimáticos, talvez ultrapassem a capacidade de desintoxicação do organismo resultando em toxicidade grave ou fatal. A mesma quantidade da substância absorvida lentamente pode resultar em baixa toxicidade ou em nenhum efeito tóxico. Esse é o caso da exposição ao cianeto. Quando o cianeto ocorre em pequenas quantidades, a rodanese, uma enzima mitocondrial presente em humanos, o transforma no relativamente atóxico tiocianato, mas a enzima é sobrepujada por doses altas de cianeto e absorvidas com rapidez, com efeito letal.

A exposição única ou múltipla em um período longo é dita crônica. No ambiente ocupacional, ocorre exposição tanto aguda (p. ex., vazamento acidental) quanto crônica (p. ex., manipulação repetida de um agente químico). A exposição a agentes químicos no ambiente, como a de poluentes na água e no ar, frequentemente é crônica e resulta em doença crônica, como no desastre do metil mercúrio em Minamata Bay, Japão. Vazamentos de substâncias químicas súbitos e em grande quantidade podem resultar em exposição massiva da população com consequências graves ou letais. A tragédia ocorrida em Bhopal, Índia, foi um episódio deste tipo, com vazamento de isocianeto em uma área com alta densidade populacional, resultando em quase 4.000 óbitos e mais de meio milhão de feridos. O vazamento de dioxina em Seveso, Itália, contaminou uma área populosa com um agente químico persistente no organismo, que produz efeitos agudos e crônicos em longo prazo. Recentemente, o grande vazamento de petróleo causado pela explosão da sonda da BP Deepwater Horizon no Golfo do México demonstrou o potencial de impactos ecotóxicos em longo prazo envolvendo grandes regiões geográficas.

CONSIDERAÇÕES AMBIENTAIS

Algumas características químicas e físicas são importantes para estimar o potencial de perigo dos tóxicos ambientais. Dados sobre efeitos tóxicos em organismos diferentes, além do conhecimento acerca de degradabilidade, bioacumulação e transporte e biomagnificação nas cadeias alimentares, ajudam nessa estimativa. (Ver Quadro "Bioacumulação e biomagnificação", exemplo clássico envolvendo os Grandes Lagos.) Os agentes químicos insuficientemente degradados (por via abiótica ou biótica) apresentam persistência ambiental e podem se acumular. Entre esses agentes químicos estão poluentes orgânicos persistentes (POPs), bifenilas policloradas, dioxinas e furanos e substâncias semelhantes. Substâncias lipofílicas, como os largamente banidos ou abandonados pesticidas organoclorados, tendem a sofrer bioacumulação na gordura corporal. Isso resulta em resíduos teciduais que são lentamente liberados ao longo do tempo. Esses resíduos e seus metabólitos produzem efeitos adversos crônicos como problemas endócrinos. Quando o tóxico é incorporado à cadeia alimentar, ocorre a chamada biomagnificação já que uma espécie se alimenta da outra. Isso concentra a substância química nos organismos superiores na cadeia alimentar. Os humanos encontram-se no alto da cadeia alimentar. Eles estão expostos a cargas altamente concentradas de poluentes biacumulados e biomagnificados. Os poluentes com o maior impacto sobre o ambiente são aqueles degradados de forma insuficiente; eles são relativamente móveis no ar, na água, e no solo; apresentam bioacumulação; e também biomagnificação.

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ESPECÍFICAS

POLUENTES DO AR

A poluição do ar pode resultar de vapores, aerossóis, fumaças, substâncias particuladas e agentes químicos específicos. Diz-se que cinco substâncias principais respondem por cerca de 98% da poluição do ar: monóxido de carbono (cerca de 52%); óxido de enxofre (cerca de 14%); hidrocarbonetos (cerca de 14%); óxido de nitrogênio (cerca de 14%) e ozônio, seu produto de decomposição; e matéria particulada (cerca de 4%). A agricultura, especialmente nas propriedades em escala industrial, contribui com diversos poluentes do ar: poeiras na forma de partículas, agrotóxicos químicos, sulfeto de hidrogênio e outros. Entre as fontes de poluentes estão a queima de combustíveis fósseis, o transporte, a manufatura e outras atividades industriais, a geração de energia elétrica, o aquecimento do espaço, a coleta e armazenamento de lixo e outros. Estudos realizados em Helsinki e outras cidades demonstraram que a emissão de automóveis sem catalisador é uma grande contribuinte para a poluição do ar ambiente ao nível do solo, maior do que qualquer outra fonte. A introdução de catalisadores nos automóveis e seu uso obrigatório em muitos países reduziu muito a poluição do ar com origem em automóveis. Além disso, o banimento do tetraetilchumbo da gasolina eliminou uma grande fonte de contaminação por chumbo e de intoxicação de crianças por chumbo em ambientes urbanos. Nas economias emergentes, o uso de transporte com base em motores de dois tempos produz um grande nível de poluição do ar ao nível do solo em cidades com alta densidade populacional. A introdução de diesel "limpo e com baixo teor de chumbo" está ajudando a reduzir poluentes em zonas urbanas e estradas, como o óxido de enxofre.

booksmedicos.org

Bioacumulação e biomagnificação

Se a ingestão de um contaminante de longa duração por um organismo excede sua capacidade de metabolizar ou excretar a substância, o agente químico se acumula nos tecidos do organismo. Isso denomina-se **bioacumulação.**

Embora a concentração de um contaminante possa ser praticamente indetectável na água, ela é amplificada de centenas a milhares de vezes quando o contaminante passa à cadeia alimentar. Isso denomina-se **biomagnificação.**

A biomagnificação de bifenilas policloradas (PCBs) nos Grandes Lagos da América do Norte é ilustrada, a seguir, pelos valores residuais disponíveis em um relatório clássico do *Environment Canada* publicado pelo governo canadense e em outros locais.

A biomagnificação dessa substância na cadeia alimentar, iniciando no fitoplâncton e terminando na gaivota prateada, se aproxima de 50 mil vezes. Animais domésticos e humanos podem comer peixes com origem nos Grandes Lagos resultando em resíduos de PCB nessas espécies.

Origem	Concentração de PCB (ppm)[1]	Concentração relativa ao fitoplâncton
Fitoplâncton	0,0025	1
Zooplâncton	0,123	49,2
Eperlano arco-íris* (*Osmerus mordax*)	1,04	416
Truta do Lago	4,83	1.932
Gaivota prateada	124	49.600

[1]Fontes *Environment Canada, The State of Canada's Environment,* 1991, Government of Canada, Ottawa; e outras publicações.

*N. de R.T. Espécie de salmão parecida com a truta.

O dióxido de enxofre e a fumaça com origem da combustão incompleta de carvão foi associada a efeitos adversos agudos em crianças, idosos e indivíduos com doença cardíaca ou respiratória preexistente. A poluição do ar ambiente foi implicada como causa de doença cardíaca, bronquite, doença pulmonar obstrutiva, enfisema pulmonar, asma brônquica e câncer de vias aéreas. Há uma vasta literatura publicada em ciências básicas e em epidemiologia clínica sobre toxicologia dos poluentes do ar, que levou a modificações nas normas reguladoras para poluentes do ar. As normas da EPA para essas substâncias aplicam-se ao ambiente geral, e as normas da OSHA aplicam-se à exposição no ambiente de trabalho. As normas para ar ambiente para monóxido de carbono e cinco outros poluentes nocivos – matéria particulada, dióxido de nitrogênio, ozônio, dióxido de enxofre e chumbo –podem ser encontradas em http://www.epa.gov/air/criteria.html.

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, insípido, inodoro e não irritante, subproduto de combustão incompleta. A concentração média de CO na atmosfera é cerca de 0,1 ppm; em locais com tráfego pesado a concentração pode passar de 100 ppm. Os valores atuais recomendados como limite de exposição permitido (PEL) são apresentados na Tabela 56-1 (consulte ainda http://www.osha.gov, 1910.1000, Tabela Z-1).

1. Mecanismo de ação – O CO combina-se firme mas reversivelmente com os sítios de ligação do oxigênio na hemoglobina, e sua afinidade a esses sítios é cerca de 220 vezes maior que a do oxigênio. O produto formado – a carboxiemoglobina – não transporta oxigênio. Além disso, a presença de carboxiemoglobina interfere com a dissociação do oxigênio na oxiemoglobina remanescente, como consequência do efeito Bohr. Isso reduz a transferência de oxigênio para os tecidos. Os órgãos com a maior demanda de oxigênio (cérebro, coração e rins) são os mais afetados. Adultos normais não tabagistas apresentam níveis de carboxiemoglobina inferiores a 1% da saturação (1% da hemoglobina total encontra-se na forma de carboxiemoglobina); isso foi atribuído à formação endógena de CO a partir do catabolismo do heme. Os tabagistas podem apresentar saturação de CO de 5 a 10%. O nível depende do grau de tabagismo. Um indivíduo que respirasse ar contendo 0,1% de CO (1.000 ppm) evoluiria com nível de carboxiemoglobina ao redor de 50% em pouco tempo.

2. Efeitos clínicos – Os principais sinais de intoxicação por CO são os mesmos da hipoxia. Eles evoluem na seguinte sequência: (1) disfunção psicomotora; (2) cefaleia e sensação de constrição

TABELA 56-1 Exemplos de valores de limites de exposição permitidos (PELs) de alguns poluentes comuns do ar e solventes em partes por milhão (ppm)[1]

Composto	PEL[2] (ppm)
Benzeno	1
Monóxido de carbono	50
Tetracloreto de carbono	10
Clorofórmio	50
Dióxido de nitrogênio	5
Ozônio	0,1
Dióxido de enxofre	5
Tetracloroetileno	100
Tolueno	200
1,1,1-tricloroetano	350
Tricloroetileno	100

[1]Esses limites de exposição podem ser encontrados em http://www.osha.gov 1910.1000, Tabelas Z-1 e Z-2. As normas da OSHA são frequentemente atualizadas e os leitores são instados a consultar a página na internet para obter a informação atual.

[2]Os PELs são valores para 8 horas de TWA (*time weighted average*, média ponderada no tempo) considerando uma jornada de trabalho normal de 8 horas por dia a qual os trabalhadores podem ser repetidamente expostos sem efeitos adversos.

booksmedicos.org

na região temporal; (3) confusão e perda de acuidade visual; (4) taquicardia, taquipneia, síncope, e coma; e (5) coma profundo, convulsões, choque, e insuficiência respiratória. Há grande variabilidade nas respostas individuais à concentração de carboxiemoglobina. Níveis de carboxiemoglobina abaixo de 15% podem produzir cefaleia e mal-estar; com 25%, muitos trabalhadores se queixam de cefaleia, fadiga, redução da capacidade de atenção e perda de coordenação motora fina. Colapso e síncope podem ocorrer ao redor de 40%; e com níveis acima de 60% é possível haver morte como resultado de danos irreversíveis ao cérebro e ao miocárdio. Os efeitos clínicos podem ser agravados por trabalho pesado, grandes altitudes e temperatura ambiente elevada. A intoxicação por CO geralmente é considerada como uma forma de intoxicação aguda. Há evidências de que a exposição crônica a níveis baixos de CO podem causar efeitos cardíacos adversos, distúrbios neurológicos e transtornos emocionais. O feto em desenvolvimento é muito suscetível aos efeitos da exposição ao CO. A exposição de uma gestante a níveis elevados de CO nos períodos críticos do desenvolvimento fetal pode causar morte fetal ou malformações graves e irreversíveis, mas com sobrevida ao nascer.

3. Tratamento – Os pacientes que tenham sido expostos ao CO devem ser imediatamente afastados da fonte de exposição. A ventilação deve ser mantida e iniciada terapia com alto fluxo e alta concentração de oxigênio – o antagonista específico do CO – rapidamente. Se houver insuficiência respiratória, haverá necessidade de ventilação mecânica. Concentrações muito altas de oxigênio podem ser tóxicas e contribuir para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Portanto, os pacientes devem ser tratados com alta concentração apenas por período curto. Com ar ambiente a 1 atm, o meio-tempo de eliminação do CO é cerca de 320 minutos; com oxigênio a 100%, o meio-tempo é reduzido para cerca de 80 minutos; e com oxigênio hiperbárico (2-3 atm), o meio-tempo pode ser reduzido para cerca de 20 minutos. Embora haja controvérsia sobre o uso de oxigênio hiperbárico para tratamento de intoxicação por CO, essa terapia pode ser usada se estiver imediatamente disponível. Ela é particularmente recomendada para o tratamento de gestantes expostas ao CO. A terapia com hipotermia, para reduzir a demanda metabólica do cérebro, também tem sido usada. O edema cerebral que resulta da intoxicação por CO não parece responder ao uso de manitol ou à terapia com esteroide, e pode ser persistente. A recuperação progressiva com o tratamento da intoxicação por CO, mesmo quando grave, pode ser total, mas alguns pacientes manifestam disfunção neuropsicológica e motora por longo período após terem se recuperado de intoxicação aguda.

Dióxido de enxofre

O dióxido de enxofre (SO_2) é um gás incolor irritante gerado principalmente pela combustão de combustíveis fósseis contendo enxofre. O PEL atual da OSHA (Tabela 56-1) pode ser encontrado na página da OSHA (ver http://www.osha.gov, 1910.1000, Tabela Z-1).

1. Mecanismo de ação – Em temperatura ambiente, a solubilidade do SO_2 é de aproximadamente 200 g SO_2/L de água. Em razão de sua alta solubilidade, quando em contato com as mucosas o SO_2 forma transitoriamente ácido sulfuroso. Este ácido tem efeitos irritantes graves sobre olhos, mucosas e pele. Aproximadamente 90% do SO_2 inalado é absorvido pelo trato respiratório, onde produz seus principais efeitos. A inalação de SO_2 produz constrição dos brônquios e broncorreia abundante; reflexos parassimpáticos e alteração do tônus da musculatura lisa parecem estar envolvidos. O resultado clínico é uma crise aguda de asma irritativa. A exposição a 5 ppm de SO_2 por 10 minutos causa aumento da resistência das vias aéreas na maioria dos humanos. Há relatos de que a exposição a 5 a 10 ppm causa broncospasmo grave; estima-se que 10 a 20% da população de adultos jovens e saudáveis sejam reativos a concentrações ainda menores. Há relato do fenômeno de adaptação a concentrações normalmente irritantes em trabalhadores. Entretanto, os estudos mais recentes não confirmaram esse fenômeno. Indivíduos asmáticos são particularmente sensíveis ao SO_2.

2. Efeitos clínicos e tratamento – Os sinais e sintomas de intoxicação são irritação nos olhos, nariz e garganta, broncoconstrição reflexa e aumento da secreção brônquica. Em asmáticos, a exposição ao SO_2 pode resultar em crise aguda de asma. Se tiver ocorrido exposição intensa, é possível haver edema pulmonar de instalação tardia. Os efeitos cumulativos da exposição crônica a níveis baixos de SO_2 não são impressionantes, particularmente em humanos, mas esses efeitos foram associados a agravamento de doença cardiopulmonar crônica. Quando ocorre exposição combinada a cargas elevadas de partículas no ar respirado e SO_2, a sobrecarga mista de irritantes pode aumentar a resposta respiratória tóxica. O tratamento não é específico para SO_2 e depende das manobras terapêuticas usadas para irritação do trato respiratório e asma. Em algumas áreas urbanas intensamente poluídas, concentrações elevadas de SO_2 combinadas com cargas elevadas de partículas em suspensão no ar levaram a situações críticas de poluição com grande aumento dos casos de bronquite asmática aguda. Crianças e idosos parecem ter os maiores riscos. A principal fonte urbana de SO_2 é queima de carvão, tanto para aquecimento doméstico quanto em plantas de produção de energia a partir da queima de carvão. Combustíveis para transporte com alto teor de enxofre também contribuem. Ambos também contribuem para a carga de partículas finas em suspensão no ar respirado e para aumentar a morbidade e a mortalidade cardiorrespiratórias nos centros urbanos.

Óxidos de nitrogênio

O dióxido de nitrogênio (NO_2) é um gás irritante marrom, algumas vezes associado à combustão. Também é formado em silos de armazenamento; a exposição de fazendeiros ao NO_2 no interior de silos pode levar à doença do enchedor de silo, uma forma grave e potencialmente letal de SDRA. A doença é rara atualmente. Mineiros expostos à exaustão de equipamentos a diesel com regularidade têm sido particularmente afetados por emissão de óxido de nitrogênio com efeitos respiratórios graves. Atualmente, a fonte mais comum de exposição humana ao nitrogênio, incluindo NO_2, são as emissões de automóveis e caminhões. Os inventários recentes de poluição do ar em cidades com grandes congestionamentos de tráfego demonstraram a função importante dos motores de combustão interna na crescente poluição do ar urbano por NO_2. Diversos distúrbios dos sistemas respiratório e cardiovascular, além de outros problemas de saúde foram associados à exposição ao NO_2.

1. Mecanismo de ação – O NO_2 é um irritante pulmonar profundo relativamente insolúvel. Ele é capaz de produzir edema

booksmedicos.org

pulmonar e SDRA. A inalação danifica a infraestrutura dos pulmões, responsável pela produção do surfactante – necessário para permitir a expansão suave e sem esforço dos alvéolos pulmonares. As células tipo I dos alvéolos parecem ser as mais afetadas pela exposição aguda por inalação leve a moderada. Com níveis maiores de exposição, células alveolares de ambos os tipos I e II são danificadas. Se apenas células do tipo I forem danificadas é provável que, com tratamento usando equipamentos modernos de ventilação e medicamentos, haja recuperação após um período agudo de desconforto intenso. Após esse tipo de agressão respiratória, alguns pacientes evoluem com asma não alérgica ou "vias aéreas hiperresponsivas". A substituição das células tipo I pode ser difícil em caso de lesão grave das células alveolares tipos I e II; é possível haver fibrose progressiva que, finalmente, levará a ablação brônquica e colapso alveolar. Isso pode resultar em doença pulmonar permanente do tipo restritivo. Além do efeito direto profundo na árvore pulmonar, a exposição em longo prazo a concentrações baixas de dióxido de nitrogênio foi associada a doença cardiovascular, aumento da incidência de acidente vascular encefálico e outras doenças crônicas.

O PEL atual para NO_2 encontra-se na Tabela 56-1. A exposição a 25 ppm de NO_2 produz irritação em alguns indivíduos; 50 ppm é moderadamente irritante aos olhos e ao nariz. A exposição por 1 hora a 50 ppm pode causar edema pulmonar e, talvez, lesões pulmonares subagudas ou crônicas; 100 ppm podem causar edema pulmonar e morte.

2. Efeitos clínicos – Os sinais e sintomas de exposição aguda ao NO_2 incluem irritação nos olhos e nariz, tosse, produção mucoide ou de escarro espumoso, dispneia e dor torácica. O edema pulmonar pode aparecer em 1 a 2 horas. Em alguns indivíduos, os sinais clínicos podem ocorrer em cerca de duas semanas; o paciente pode, então, passar para um segundo estágio com gravidade abruptamente crescente, incluindo edema pulmonar recorrente e destruição fibrótica dos bronquíolos terminais (bronquiolite obliterante). A exposição crônica de animais de laboratório a 10 a 25 ppm de NO_2 resultou em alterações enfisematosas; assim, preocupam os efeitos crônicos em humanos.

3. Tratamento – Não há tratamento específico para intoxicação aguda por NO_2; utilizam-se medidas terapêuticas para condução dos casos de irritação pulmonar profunda e edema pulmonar não cardiogênico. Essas medidas incluem manutenção da troca gasosa com oxigenação e ventilação alveolar adequadas. A terapia medicamentosa inclui broncodilatadores, sedativos e antibióticos. Foram desenvolvidas novas abordagens para condução dos casos de SDRA induzida por NO_2 e há muita controvérsia sobre o protocolo respiratório preciso a ser usado em cada paciente.

Ozônio e outros óxidos

O ozônio (O_3) é um gás azulado irritante encontrado na atmosfera da Terra, onde atua como absorvente importante da luz ultravioleta em grandes altitudes. Ao nível do solo, o ozônio é um poluente importante. A poluição atmosférica por ozônio tem origem na fotólise dos óxidos de nitrogênio, compostos orgânicos voláteis e CO. Esses compostos são produzidos principalmente quando combustíveis fósseis, como a gasolina, óleo ou carvão, são queimados, ou pela evaporação de algumas substâncias químicas (p. ex., solventes). Os óxidos de nitrogênio são emitidos de usinas ou centrais energéticas, veículos automotores e outras fontes de combustão de alto calor. Compostos orgânicos voláteis são emitidos de motores de veículos, fábricas de produtos químicos, refinarias, fábricas, postos de combustível, tintas e outras fontes. Pode-se encontrar um relatório da EPA sobre os níveis de ozônio ao nível do solo, suas fontes e consequências, em http://www.epa.gov/glo/.

O ozônio pode ser gerado no ambiente de trabalho por equipamentos elétricos de alta voltagem e ao redor de ozonizadores usados para purificação de ar e água. As fontes de ozônio na agricultura também são importantes. Há um gradiente quase linear entre exposição ao ozônio (1 hora, 20-100 ppb) e resposta da musculatura lisa brônquica. Ver a Tabela 56-1 para o atual PEL para ozônio.

1. Mecanismo de ação e efeitos clínicos – O ozônio é um irritante das mucosas. A exposição leve produz irritação do trato respiratório superior. A exposição grave pode causar irritação pulmonar profunda, com edema pulmonar quando são inaladas concentrações suficientes. A penetração do ozônio nos pulmões depende do volume corrente; consequentemente, o exercício pode aumentar a quantidade de ozônio alcançando os segmentos distais dos pulmões. Alguns dos efeitos do O_3 lembram aqueles encontrados em casos de radiação, sugerindo que a toxicidade do O_3 pode resultar da formação de radicais livres reativos. O gás causa respiração superficial e acelerada e redução da complacência pulmonar. Também se observa aumento da sensibilidade dos pulmões aos broncoconstritores. A exposição ao redor de 0,1 ppm de O_3, por 10 a 30 minutos, causa irritação e secura da garganta; acima de 0,1 ppm ocorrem alterações na acuidade visual, dor retroesternal e dispneia. A função pulmonar é prejudicada nas concentrações excedendo 0,8 ppm.

Hipersensibilidade e inflamação das vias aéreas foram observadas em humanos. A reação pulmonar ao O_3 é dinâmica. As alterações morfológicas e bioquímicas são resultado de lesão direta e de reações secundárias à lesão inicial. Em animais, a exposição em longo prazo resulta em alterações morfológicas e funcionais nos pulmões. Bronquite crônica, bronquiolite, fibrose e alterações enfisematosas foram relatados em diversas espécies, incluindo a humana, expostas a concentrações acima de 1 ppm. Há relatos de aumento das consultas em atendimentos de emergência para doença cardiopulmonar durante alertas de ozônio. Um estudo das respostas fisiológicas básicas de humanos à exposição ao ozônio e dos biomarcadores evocados produz informações úteis sobre os impactos toxicológicos fundamentais do ozônio.

2. Tratamento – Não há tratamento específico para a intoxicação aguda por O_3. A conduta está pautada pelas medidas terapêuticas usadas para irritação pulmonar profunda e edema pulmonar não cardiogênico que tenha resultado em SDRA. Os padrões nacionais atuais sobre qualidade do ar ambiente para ozônio estão listados em http://www.epa.gov/air/criteria.html.

SOLVENTES

Hidrocarbonetos alifáticos halogenados

Esses agentes "halo-hidrocarbonetos" já foram amplamente utilizados como solventes industriais, agentes desengordurantes e agentes de limpeza. As substâncias são tetracloreto de carbono, clorofórmio (percloroetileno) e 1,1,1-tricloroetano (metil clorofórmio). Muitos hidrocarbonetos alifáticos halogenados

booksmedicos.org

são classificados como carcinógenos humanos conhecidos ou prováveis. O tetracloreto de carbono e o tricloroetileno foram em grande parte removidos dos locais de trabalho. Percloroetileno e tricloroetano ainda são usados para lavagem a seco e como solvente desengordurante, mas é provável que seu uso seja muito restrito no futuro. A EPA atualmente considera o percloroetileno como um provável carcinógeno em humanos. Os dados da EPA podem ser encontrados em http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/tet-ethy.html. A lavagem a seco é ocupação listada como atividade carcinogênica classe 2B pela International Agency for Research on Cancer (IARC). O Canadian Center for Occupational Health and Safety lista profissões e exposições a carcinógenos ocupacionais em http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/carcinogen_occupation.html.

Os alifáticos fluorados como o freon e compostos intimamente relacionados também foram usados em ambientes de trabalho, em produtos de consumo e em sistemas de condicionadores de ar fixos e móveis. Em razão do grande dano que causam na camada de ozônio na troposfera, seu uso foi restrito ou eliminado em tratados internacionais. Os solventes alifáticos halogenados comuns também causam problemas graves como poluentes persistentes da água. Eles são amplamente encontrados nos lençóis freáticos e na água de beber como resultado de práticas indevidas de descarte.

Na Tabela 56-1 estão os PELs recomendados pela OSHA para diversos desses compostos (ver também http://www.osha.gov, Tabela Z-1).

1. Mecanismo de ação e efeitos clínicos – Em animais de laboratório, os hidrocarbonetos halogenados causam depressão do sistema nervoso central (SNC), lesão hepática, lesão renal e algum grau de cardiotoxicidade. Diversos deles também são carcinogênicos em animais e considerados prováveis carcinógenos em humanos. O tricloroetileno e o tetracloroetileno estão classificados como "previsão justificada de que sejam carcinógenos em humanos" pelo U.S. National Toxicology Program, e na classe 2A da IARC como prováveis carcinógenos para humanos. Essas substâncias atuam como depressores do SNC em humanos. A exposição crônica no ambiente de trabalho a esses solventes hidrocarbonetos halogenados pode causar neurotoxicidade significativa com prejuízo da memória e neuropatia periférica. Todos os solventes halo-hidrocarbonetos podem causar arritmias cardíacas em humanos, particularmente em situações envolvendo estimulação simpática e liberação de norepinefrina.

Outro efeito tóxico comum é sobre o fígado, que pode ocorrer em humanos após exposição aguda ou crônica aos halo-hidrocarbonetos. É possível haver nefrotoxicidade em humanos expostos a tetracloreto de carbono, clorofórmio e tricloroetileno. Observou-se efeito carcinogênico com clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetileno e tetracloroetileno em estudos sobre exposição em toda a vida realizados em ratos e camundongos e em alguns estudos epidemiológicos em humanos. O diclorometano (cloreto de metileno) é uma neurotoxina potente, gerador de CO em humanos e um provável carcinógeno em humanos. Foi amplamente usado como removedor de tinta, cola plástica e para outras finalidades. Estudos epidemiológicos com trabalhadores exposto a solventes hidrocarbonetos alifáticos, inclusive, diclorometano, tricloroetileno e tetracloroetileno encontraram associações significativas entre os agentes e câncer de rim, próstata e testículo. O tricloroetileno atualmente é considerado carcinógeno classe 1 em humanos pela IARC; há relatos de câncer renal e de linfoma não Hodgkin. Observou-se aumento de outros cânceres, mas sua incidência não alcançou significância estatística.

2. Tratamento – Não há tratamento específico para a intoxicação aguda por exposição aos hidrocarbonetos halogenados. A conduta depende do sistema orgânico afetado.

Hidrocarbonetos aromáticos

O **benzeno** é usado como solvente e como intermediário na síntese de outros produtos químicos. Continua sendo um componente importante da gasolina. Nas gasolinas *premium*, o benzeno é encontrado em concentração de cerca de 1,5%. Em regiões de clima frio, como o Alasca, a concentração de benzeno na gasolina chega a 5% a fim de aumentar a octanagem. Trata-se de um dos compostos mais utilizados nas indústrias químicas em todo o mundo. O PEL atual é 1 ppm no ar (ver a Tabela 56-1 e em http://www.osha.gov, Tabela Z-1), com limite de 5 ppm recomendado para exposição cutânea. O National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), entre outros, recomendou que os limites de exposição para o benzeno fossem reduzidos para 0,1 ppm uma vez que houve um número excessivo de cânceres sanguíneos com o PEL atual.

O efeito tóxico agudo do benzendo é depressão do SNC. A exposição a 7.500 ppm por 30 minutos pode ser fatal. A exposição a concentrações acima de 3.000 ppm pode causar euforia, náuseas, problemas locomotores e coma. Vertigem, tontura, cefaleia e náuseas podem ocorrer em concentrações entre 250 e 500 ppm. Não há tratamento específico para os efeitos agudos tóxicos do benzeno.

A exposição crônica ao benzeno pode resultar em efeitos tóxicos muito graves, sendo o mais importante a lesão da medula óssea. Ocorrem anemia aplástica, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia, assim como leucemia. A exposição crônica a níveis baixos de benzeno foi associada a diversos tipos de leucemia, assim como a linfoma, mieloma e síndrome mielodisplásica. Trabalhos recentes demonstraram a ocorrência de leucemia após exposições tão baixas quanto 2 ppm-anos. As células-tronco pluripotentes da medula óssea parecem ser alvos do benzeno ou de seus metabólitos e outras células-tronco talvez sejam alvos também.

Há muito se sabe que o benzeno tem atividade clastogênica potente, ou seja, é um mutagênico que atua causando quebra de cromossomos. Estudos recentes sugeriram reorganização de cromossomo e padrões genômicos específicos associados à leucemia induzida por benzeno. Dados epidemiológicos confirmam associação causal entre exposição ao benzeno e leucemia e outros cânceres de medula óssea em trabalhadores. A IARC classifica o benzeno como carcinógeno classe 1 em humanos. A maioria das organizações nacionais e internacionais classifica o benzeno como carcinógeno humano notório.

O **tolueno** (metilbenzeno) não tem as propriedades mielotóxicas do benzeno, nem foi associados à leucemia. Não é considerado carcinogênico e está listado como classe 3 pela IARC. Contudo, é um depressor do SNC e irritante da pele e dos olhos. Também é tóxico para os fetos. Para os PELs, veja a Tabela 56-1 e as Tabelas Z-1 e Z-2 da OSHA (http://www.osha.gov). A exposição a 800 ppm pode causar fadiga intensa e ataxia; 10.000 ppm podem rapidamente causar perda de consciência. Os efeitos crônicos da exposição em longo prazo ao tolueno não estão esclarecidos porque nos estudos realizados em

booksmedicos.org

humanos que indicam efeitos comportamentais geralmente há exposição a vários solventes. Entretanto, em estudos ocupacionais de pequeno porte não se observaram interações metabólicas ou modificação dos efeitos do tolueno em trabalhadores expostos a outros solventes. Graus menos refinados de tolueno contêm benzeno. Se for usado tolueno de grau técnico em ambiente com possibilidade de contato ou exposição de humanos, é prudente analisar o conteúdo de benzeno no material.

O **xileno** (dimetilbenzeno) substituiu o benzeno em muitas operações utilizando solvente como desengordurante. Assim como o tolueno, os três xilenos não têm as propriedades mielotóxicas do benzeno, nem estão associados à leucemia. O xileno é depressor do SNC e irritante da pele. Graus menos refinados de xileno contêm benzeno. Os TLV-TWA e TLV-STEL estimados são, respectivamente, 100 e 150 ppm. Os PELs atuais da OSHA podem ser encontrados em http://www.osha.gov, Tabela Z-1.

PESTICIDAS

Pesticidas organoclorados

Esses agentes geralmente são classificados em quatro grupos: DDT (clorofenotano) e seus análogos, hexacloreto de benzeno, ciclodienos e toxafenos (Tabela 56-2). Tratam-se de compostos aril, carbocíclicos ou heterocíclicos com substituição por cloro. Cada composto difere substancialmente nas propriedades de biotransformação e capacidade de armazenamento nos tecidos; toxicidade e armazenamento nem sempre mantêm correlação direta. Eles podem ser absorvidos pela pele assim como por inalação ou ingestão por via oral. Contudo, há diferenças quantitativas importantes entre os diversos derivados; o DDT em solução é pouco absorvido pela pele, ao passo que a absorção cutânea da dieldrina é bem eficiente. Os pesticidas organoclorados foram em grande parte banidos em razão dos graves danos ambientais que causam. Sabe-se que produzem distúrbios endócrinos em animais e em humanos. O DDT continua tendo uso restrito para eliminação de mosquitos domésticos em regiões da África endêmicas para malária. Esse uso é controverso, mas muito efetivo e é provável que continue sendo indicado no futuro próximo. Os resíduos dos pesticidas organoclorados em humanos, animais e meio ambiente estão relacionados com problemas de longo prazo não inteiramente conhecidos.

1. Toxicologia humana – As propriedades tóxicas agudas de todos os pesticidas organoclorados em humanos são qualitativamente semelhantes. Esses agentes interferem com a inativação do canal de sódio em membranas excitáveis e causam disparos repetitivos rápidos na maioria dos neurônios. Ocorre inibição do transporte de cálcio. Esses eventos afetam a repolarização e aumentam a excitabilidade de neurônios. O principal efeito é a estimulação do SNC. Com o DDT, o tremor pode ser a primeira manifestação, possivelmente evoluindo com convulsão, ao passo que com os outros compostos as convulsões são o primeiro sinal de intoxicação. Não há terapia específica para o estado de intoxicação aguda e o tratamento é sintomático.

O potencial carcinogênico dos pesticidas organoclorados foi extensamente estudado e os resultados indicam que a administração crônica em animais de laboratório por períodos longos resultou em aumento da carcinogênese. O mecanismo postulado foi ruptura da via endócrina. Foram postulados mecanismos do tipo xenoestrogênio (semelhante aos estrogênios) para explicar a carcinogênese. Contudo, até o momento, os grandes estudos epidemiológicos realizados em humanos não encontraram associação significativa entre risco de câncer e compostos específicos ou níveis séricos de metabólitos de pesticidas organoclorados. Os resultados de um estudo tipo caso-controle conduzido para investigar a relação entre os níveis de diclorodifenildicloroetileno (DDE, o principal metabólito do DDT) e de DDT no tecido adiposo mamário e risco de câncer de mama não confirmaram uma associação positiva. Por outro lado, em um trabalho recente confirmou-se associação entre exposição pré-puberal ao DDT e câncer de cérebro. Trabalhos recentes também sugerem que o risco de câncer de testículo e de linfoma não Hodgkin é maior em indivíduos com níveis elevados de organoclorados. Os desfechos não neoplásicos também são preocupantes. Trabalhos recentes associaram criptorquidia e hipospadia em recém-nascidos com níveis de metabólitos de clordano no tecido adiposo materno. Esses resíduos também estão associados ao câncer de testículo.

2. Toxicologia ambiental – Os pesticidas organoclorados são considerados substâncias químicas persistentes. Sua degradação é muito lenta quando comparada com a de outros pesticidas, e sua bioacumulação, particularmente nos ecossistemas aquáticos, está bem documentada. Sua mobilidade no solo

TABELA 56-2 Pesticidas organoclorados

Classe química	Compostos	Classificação da toxicidade[1]	IDA[2]
DDT e análogos	Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT)	4	0,005
	Metoxicloro	3	0,1
	Tetraclorodifeniletano (TDE)	3	–
Hexacloreto de benzeno	Hexacloreto de benzeno (BHC; hexaclorociclohexano)	4	0,008
	Lindano	4	0,008
Ciclodienos	Aldrina	5	0,0001
	Clordano	4	0,0005
	Dieldrina	5	0,0001
	Heptacloro	4	0,0001
Toxafenos	Toxafeno (canfecloro)	4	–

[1]Classificação de toxicidade: dose provavelmente letal em humanos para classe 3 = 500-5.000 mg/kg, classe 4 = 50-500 mg/kg e classe 5 = 5-50 mg/kg. (Ver Gosselin et al., 1984.)

[2]IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia).

booksmedicos.org

depende da composição do solo; a presença de matéria orgânica favorece a adsorção desses compostos químicos pelas partículas do solo, ao passo que a adsorção é pobre nos solos arenosos. Uma vez adsorvidos, não são facilmente removidos. Esses compostos induzem anormalidades significativas no equilíbrio endócrino de animais e espécies de pássaros sensíveis, além do impacto adverso em humanos. Desde o início dos anos 1960, quando o trabalho e o livro subsequente de Rachel Carson, *Primavera Silenciosa*, chamaram atenção para o problema, os pesticidas organoclorados passaram a ser reconhecidos como toxinas perniciosas ao meio ambiente. Seu uso foi banido na maioria das jurisdições.

Pesticidas organofosforados

Esses agentes, alguns dos quais estão listados na Tabela 56-3, são usados no combate a uma grande variedade de pestes. Eles são pesticidas úteis quando em contato direto com insetos ou quando usados no **sistema vegetal**, ou seja, transportados para o interior da planta onde produzem seus efeitos sobre os insetos que dela se alimentam. As diversas variedades atualmente em uso são aplicadas com técnicas de dispersão manual, com trator e métodos aéreos. Frequentemente, são espalhados pelo vento e por condições climáticas e estão sujeitos a ampla dispersão. Os pesticidas organofosforados têm origem em compostos como soman, sarin, e tabun, desenvolvidos como armas químicas. Alguns dos compostos organofosforados menos tóxicos são usados em medicina humana e veterinária como antiparasitários tópicos ou sistêmicos (ver os Capítulos 7 e 53). Os compostos são absorvidos pela pele assim como pelos tratos respiratório e gastrintestinal. A biotransformação é rápida, particularmente quando comparada com a velocidade observada com os pesticidas hidrocarbonetos clorados. Storm e colaboradores revisaram os limites de exposição ocupacional atuais e sugeridos de 30 pesticidas organofosforados para humanos (ver em "Referências").

1. Toxicologia humana – Em mamíferos, assim como em insetos, o principal efeito desses agentes é inibição da acetilcolinesterase por meio de fosforilação do sítio esterásico. Os sinais e sintomas que caracterizam a intoxicação aguda são causados pela inibição da enzima e acúmulo de acetilcolina; alguns dos agentes também apresentam atividade colinérgica direta. Há tratamento específico com antídotos e antagonistas úteis. Ademais, o pré-tratamento com fisostigmina e outros compostos de ação breve, desde que utilizados oportunamente, provê proteção contra esses pesticidas ou contra seus análogos, gases usados como armas químicas. Esses efeitos e seu tratamento estão descritos nos Capítulos 7 e 8 deste livro. A exposição a esses pesticidas foi associada à alteração de funções neurológicas e cognitivas, assim como a sintomas psicológicos de duração variável. Além disso, há alguma indicação de associação entre baixa atividade da aril-esterase e sintomas neurológicos complexos em veteranos da guerra do Golfo.

Adicionalmente à – e independentemente da – inibição da acetilcolinesterase, alguns desses agentes são capazes de fosforilar outra enzima presente no tecido neural, a chamada **esterase-alvo das neuropatias** (**NTE**, de *neuropathy target esterase*). O resultado é desmielinização progressiva dos maiores nervos. Associada a paralisia e degeneração axonal, essa lesão é algumas vezes denominada polineuropatia retardada induzida por organofosforados (OPIDP). Em alguns pacientes intoxicados é possível haver neuropatia central e autônoma retardada. As galinhas são particularmente sensíveis a essas propriedades e se mostraram muito úteis para o estudo da patogênese da lesão e para identificar derivados organofosforados potencialmente tóxicos. Não há tratamento específico para toxicidade da NTE.

Em humanos, observou-se neurotoxicidade axonal progressiva crônica com **tri-orto-cresil fosfato (TOCP),** um composto organofosforado não inseticida. Também se acredita que ocorra com os pesticidas diclorvós, triclorfon, leptofós, metamidofós, mipafox, tricloronat e outros. A polineuropatia geralmente se inicia com sensações de queimação e formigamento, em particular nos pés, evoluindo com perda de força motora alguns dias depois. As dificuldades sensitivas e motoras podem se estender às pernas e às mãos. A marcha é afetada e é possível haver ataxia. Alterações no SNC e sistema nervoso autônomo podem ocorrer mais tarde. Não há tratamento específico para esta forma de neurotoxicidade retardada. O prognóstico em longo prazo para inibição da NTE é altamente variável. Foram publicados relatórios sobre esse tipo de neuropatia (e outros efeitos tóxicos) em trabalhadores na produção de pesticidas e em seus aplicadores na agricultura (ver "Referências").

Observações clínicas recentes também definiram uma síndrome intermediária em pacientes gravemente intoxicados por organofosforados. Essa síndrome é caracterizada por disfunção da transmissão neuromuscular e insuficiência cardíaca, mais típicas da intoxicação nicotínica do que da muscarínica. A insuficiência neuromuscular progressiva leva à perda de força dos músculos da respiração e eventualmente a óbito. As anormalidades fisiológicas são complexas, mas envolvem decremento progressivo da eficiência da transmissão na junção neuromuscular. Os pacientes que desenvolvem essa síndrome intermediária têm grande risco de insuficiência cardiorrespiratória e podem necessitar de ventilação mecânica. Como a intoxicação por organofosforados frequentemente ocorre em regiões menos desenvolvidas do planeta, onde os recursos médicos são muito limitados, a evolução com a síndrome intermediária frequentemente é uma complicação fatal. Ela não é tratada de forma efetiva com o protocolo convencional para intoxicação por pesticida organofosforado.

TABELA 56-3 Pesticidas organofosforados

Composto	Classificação da toxicidade[1]	IDA[2]
Azinfos-metil	5	0,005
Clorfenvinfós	–	0,002
Diazinona	4	0,002
Diclorvós	–	0,004
Dimetoato	4	0,01
Fenitrotion	–	0,005
Malationa	4	0,02
Parationa	6	0,005
Metil-parationa	5	0,02
Triclorfon	4	0,01

[1]Classificação da toxicidade: dose oral provavelmente letal em humanos para classe 4 = 50-500 mg/kg, classe 5 = 5-50 mg/kg e classe 6 = ≤ 5 mg/kg;—, dados não encontrados. (Ver Gosselin et al., 1984.)

[2]IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia).

booksmedicos.org

TABELA 56-4 Pesticidas carbamatos

Composto	Classificação da toxicidade[1]	IDA[2]
Aldicarbe	6	0,005
Aminocarbe	5	–
Carbarila	4	0,01
Carbofurano	5	0,01
Dimetano	4	–
Dimetilano	4	–
Isolan	5	–
Metomil	5	–
Propoxur	4	0,02
Piramat	4	–
Pirolano	5	–
Zectrano	5	–

[1]Classificação de toxicidade: dose oral provavelmente letal para humanos para classe 4 = 50-500 mg/kg, classe 5 = 5-50 mg/kg e classe 6 = ≤ 5 mg/kg. (Ver Gosselin et al., 1984.)

[2]IDA, ingestão diária aceitável (mg/kg/dia); –, dados não encontrados.

2. Toxicologia ambiental – Os pesticidas organofosforados não são considerados persistentes. Eles são relativamente instáveis e decompõem-se no ambiente como resultados de hidrólise e fotólise. Como categoria, são considerados como produtores de pequeno impacto permanente no ambiente, a despeito dos seus efeitos agudos sobre o organismo.

Pesticidas carbamatos

Esses compostos (Tabela 56-4) inibem a acetilcolinesterase do sítio esterásico. Consequentemente, eles têm propriedades tóxicas associadas à inibição desta enzima conforme descrito para os pesticidas organofosforados. Entretanto, como descrito nos Capítulos 7 e 8, a ligação é relativamente fraca, ocorrendo dissociação em minutos a horas, e os efeitos clínicos têm duração menor do que aqueles observados com os compostos organofosforados. A reativação espontânea da colinesterase é mais rápida em caso de inibição por carbamatos. O índice terapêutico, ou relação entre as doses que causam toxicidade grave ou morte e aquelas que resultam em intoxicação menor, é maior com os carbamatos do que com os agentes organofosforados. Embora a abordagem clínica ao paciente com intoxicação por carbamato seja semelhante à daquele com intoxicação por organofosforado, o uso de pralidoxima não é recomendado.

Os carbamatos são considerados pesticidas não persistentes. Seu impacto sobre o ambiente é pequeno.

Pesticidas botânicos

Os pesticidas derivados de fontes naturais incluem **nicotina**, **rotenona** e **epiretrina.** A nicotina é obtida de folhas secas de *Nicotiana tabacum* e *N. rustica*. Ela é absorvida com rapidez pelas superfícies mucosas; o alcaloide livre, mas não seu sal, é rapidamente absorvido pela pele. A nicotina reage com o receptor de acetilcolina na membrana pós-sináptica (gânglios simpáticos e parassimpáticos, junção neuromuscular), resultando em despolarização da membrana. Doses tóxicas causam estimulação, seguida por bloqueio da transmissão. Essas ações foram descritas no Capítulo 7. O tratamento é direcionado à manutenção dos sinais vitais e à supressão das crises convulsivas. Os análogos da nicotina (**neonicotinoides**) foram desenvolvidos para uso como agrotóxicos e têm sido acusados de serem responsáveis pelo colapso nas colônias de abelhas.

A rotenona (Figura 56-1) é obtida a partir de *Derris elliptica*, *D. mallaccensis*, *Lonchocarpus utilis* e *L. urucu.* A ingestão oral da rotenona produz irritação gastrintestinal. Também podem ocorrer conjuntivite, dermatite, faringite e rinite. O tratamento é sintomático.

A piretrina é formada por seis ésteres inseticidas conhecidos: piretrina I (Figura 56-1), piretrina II, cinerina I, cinerina II, jasmolina I e jasmolina II. Os piretroides sintéticos respondem pelo aumento na porcentagem de uso de pesticidas em todo o mundo. A piretrina pode ser absorvida por inalação ou ingestão. Quando absorvida em quantidade suficiente, o principal local de ação tóxica é o SNC; podem ocorrer excitação, convulsão e paralisia tetânica. Os canais de sódio, cálcio e cloreto controlados por voltagem são considerados alvos, assim como os receptores benzodiazepínicos de tipo periférico. O tratamento da exposição geralmente é direcionado ao controle dos sintomas. Os anticonvulsivantes não são consistentemente efetivos. O agonista do canal de cloreto ivermectina pode ser útil, assim como o pentobarbital e a mefenesina. Os piretroides são altamente irritantes para olhos, pele e árvore respiratória. Eles causam asma irritativa e, possivelmente, síndrome de disfunção reativa da vias aéreas (RADS, de *reactive airways dysfunction syndrome*) e, até mesmo, anafilaxia. As lesões mais comumente relatadas em humanos resultam de seus efeitos alergênicos e irritativos sobre as vias aéreas e a pele. Foram relatadas parestesias cutâneas em trabalhadores que aplicam piretroides sintéticos. O uso de piretroide sintéticos persistentes para eliminação de insetos em aeronaves causou problemas respiratórios e cutâneos, assim como queixas neurológicas em comissários de bordo e funcionários que trabalham nas aeronaves. Exposições ocupacionais graves aos piretroides sintéticos na China resultaram em efeitos evidentes sobre o SNC, incluindo crises convulsivas. Outras manifestações tóxicas previamente não relatadas foram manifestas por indivíduos expostos à piretrina.

HERBICIDAS

Herbicidas clorofenoxi

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) e seus sais e ésteres têm sido usado como herbicidas para destruição de ervas daninhas (Figura 56-1). Esses compostos apresentam toxicidade relativamente baixa para humanos. Entretanto, apesar de pouco perigosos agudamente, eles causam toxicidade grave em longo prazo aos humanos e ao meio ambiente. O 2,4-D continua sendo muito usado e comercializado para controle de ervas daninhas. O 2,4,5-T tinha utilização semelhante, mas foi vergonhosamente incorporado ao agente laranja, utilizado como desfolhante durante a guerra do Vietnã. O agente laranja foi contaminado com o 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (um potente carcinógeno em animais e um provável carcinógeno em humanos) e outros compostos policlorados tóxicos, persistentes e nefastos. Quando esta toxicidade foi descoberta, o U.S. Department of Agriculture cancelou o registro como pesticida doméstico dos herbicidas triclorofenoxi, e esses compostos não são mais

booksmedicos.org

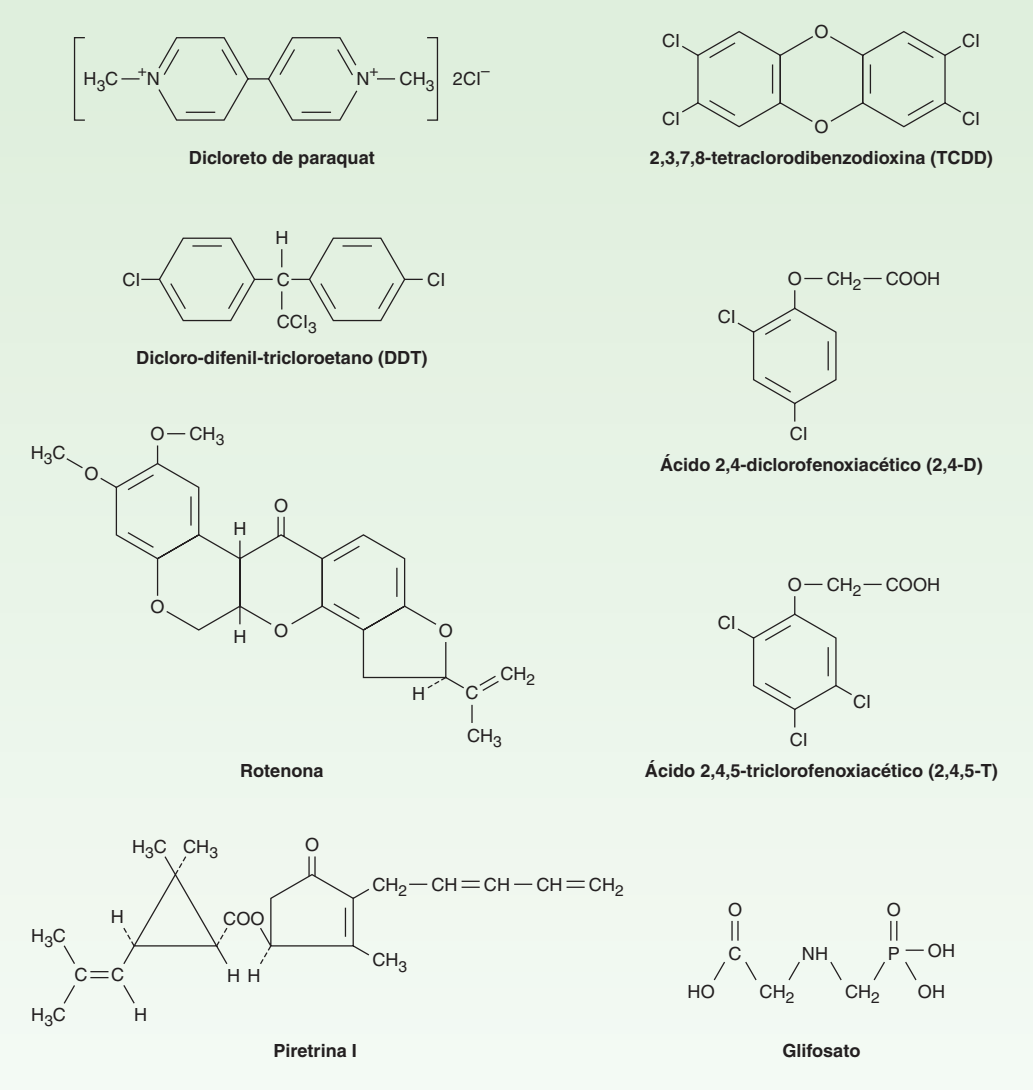


FIGURA 56-1 Estruturas químicas de alguns herbicidas e pesticidas.

utilizados. Contudo, outros compostos menos estudados, como xantenos clorados, estão presentes nos herbicidas diclorofenoxi e triclorofenoxi (ver adiante).

Em humanos, o 2,4-D em grandes doses pode causar coma e hipotonia muscular generalizada. Raramente, a perda de força muscular e a hipotonia acentuada podem persistir por várias semanas. Em animais de laboratório, foram relatados sinais de disfunção hepática e renal com herbicidas clorofenoxi. Diversos estudos epidemiológicos realizados pelo U.S. National Cancer Institute confirmaram ligação causal entre 2,4-D e linfoma não Hodgkin. As evidências para ligação causal com sarcoma de tecidos moles são consideradas duvidosas.

Descobriu-se que o diclorofenoxi e os herbicidas relacionados contêm e geram dimetilnitrosamina (*N*-nitrosodimetilamina; NDMA), um potente carcinógeno em humanos, durante sua transformação no meio ambiente assim como na desinfecção da água sem cloro. Estudos realizados pela Environment Canada e outros questionaram o uso desse composto em razão da contaminação da água. Estudos sobre compostos herbicidas formadores de nitrosamina levantaram questão sobre a conveniência desses compostos para controle geral de ervas daninhas. Contudo, em razão do elevadíssimo valor econômico dos herbicidas para a comunidade que vive da agricultura, decisões de longo prazo sobre seu uso foram postergadas.

Glifosato

O glifosato (*N*-[fosfonometil] glicina, Figura 56-1), o principal ingrediente do Roundup, é atualmente o herbicida mais usado no mundo. Atua como herbicida de contato e é absorvido pelas folhas e raízes de plantas. Geralmente, é formulado com surfactante para amplificar do efeito desejado sobre plantas nocivas. Como não é seletivo, pode danificar a própria colheita e plantas ornamentais, mesmo quando usado segundo as instruções. Portanto, plantas geneticamente modificadas, como soja, milho e algodão resistentes ao glicosato foram desenvolvidas e patenteadas. Elas agora crescem em todo o mundo. Quase todas as plantações de soja e muitas das de milho atualmente são do tipo resistente ao glicosato. Esses vegetais geneticamente modificados (GMO) são produzidos com sementes patenteadas e têm grande valor econômico para os produtores rurais, além de

booksmedicos.org

contribuírem para o suprimento de alimentos de forma significativa. Entretanto, em algumas jurisdições, seu uso é altamente controverso. Embora não haja evidências de que a safra modificada seja tóxica ou perigosa aos humanos ou aos animais, o impacto em longo prazo para a agricultura com o uso disseminado de herbicidas glifosatos sobre as safras resistentes ainda precisa ser determinado. Além disso, o impacto produzido pela eliminação efetiva das ervas daninhas sobre o habitat alimentar de espécies essenciais de insetos, como as abelhas, e de alguns pássaros migratórios, têm sido fonte de preocupações crescentes.

Em razão da ampla disponibilidade e uso desse herbicida, é comum a ocorrência de intoxicação por glifosato-surfactante. Muitos dos relatos de ingestão e intoxicação têm origem nos países em desenvolvimento, onde é comum o suicídio por pesticidas. Muitas lesões são menores, mas foram relatadas algumas intoxicações graves e letais. O glifosato é muito irritante para olhos e pele. Quando ingerido pode causar erosão leve a moderada do esôfago. Também causa pneumonia por aspiração e insuficiência renal. Houve alguns relatos de efeitos teratogênicos em trabalhadores que manipulavam e que aplicavam o glifosato, mas as evidências epidemiológicas não são definitivas. Há literatura crescente sobre a condução em caso de intoxicação aguda por glifosato. O tratamento é sintomático e não há um protocolo específico indicado. Em caso de insuficiência renal tem-se usado hemodiálise com sucesso.

Embora o glifosato pareça ter persistência e toxicidade menores que outros herbicidas, as formulações comercializadas frequentemente contêm surfactantes e outros compostos ativos que complicam a toxicidade do produto. Alguns dos efeitos tóxicos estão relacionados com o material surfactante.

Herbicidas bipiridilos

O **paraquat** é o agente mais importante dessa categoria (Figura 56-1). Diz-se que seu mecanismo de ação é semelhante em plantas e animais e envolve a redução de um único elétron do herbicida para radicais livres. A ingestão (acidental ou suicida) provoca uma das intoxicações por pesticida mais graves e potencialmente letais. Muitas das exposições graves ocorrem em países em desenvolvimento onde há recursos insuficientes para tratamento disponíveis. O paraquat acumula-se lentamente nos pulmões por um processo ativo e causa edema pulmonar, alveolite e fibrose progressiva. Ele provavelmente inibe a superóxido-dismutase, resultando em toxicidade intracelular por radicais livres.

Em humanos, os primeiros sinais e sintomas após exposição oral são hematêmese e fezes sanguinolentas. Contudo, em poucos dias, ocorre a toxicidade retardada, com desconforto respiratório e desenvolvimento de edema pulmonar hemorrágico congestivo acompanhado por proliferação celular disseminada. No período agudo, a oxigenoterapia deve ser usada com cautela, para atenuar a dispneia ou a cianose, porque ela pode agravar as lesões pulmonares. É possível haver envolvimento hepático, renal ou miocárdico. O intervalo entre ingestão e morte pode ser de várias semanas.

Considerando a toxicidade pulmonar retardada, a imobilização imediata do paraquat para prevenir sua absorção é muito importante. Adsorventes (p. ex., carvão ativado, terra de Fuller) são administrados rotineiramente para que se liguem ao paraquat, a fim de minimizar sua absorção. Não se recomenda lavagem gástrica já que pode causar aspiração do estômago para os pulmões. Uma vez que o paraquat tenha sido absorvido, o tratamento é bem-sucedido em menos de 50% dos casos. A monitoração das concentrações plasmáticas e urinárias do paraquat é útil para a avaliação prognóstica. Imagens de tomografia computadorizada (TC) também têm sido usados para acompanhar as lesões pulmonares à medida que se desenvolvem e para auxiliar no prognóstico. A fase proliferativa pulmonar se inicia 1 a 2 semanas após a ingestão do paraquat. Embora alguns relatos indiquem algum sucesso com o uso de diálise, hemodiálise e hemoperfusão, elas raramente alteram a evolução clínica. Muitas abordagens foram testadas para interromper ou retardar a fibrose pulmonar progressiva. A imunossupressão com corticosteroides e ciclofosfamida é amplamente praticada, mas as evidências de eficácia são fracas. Antioxidantes como acetilcisteína e salicilatos podem ser benéficos por eliminação de radicais livres, efeito anti-inflamatório e inibição do fator de transcrição nuclear capa (κ)-B. Entretanto, não há ensaios com humanos publicados. A taxa de casos-fatalidade é alta em todos os centros a despeito das grandes variações no tratamento. Os pacientes requerem observação prolongada e tratamento para insuficiência respiratória e renal, caso sobrevivam a fase aguda da intoxicação.

POLUENTES AMBIENTAIS

Bifenilas policloradas e polibromadas

Compostos de tipo bifenila altamente halogenados, com propriedades desejáveis para isolamento, retardo do fogo e muitas outras utilidades, foram produzidos em grandes quantidades em meados do século 20. As quantidades produzidas e a dispersão quase universal dos materiais em que foram incorporados resultaram em um imenso problema ambiental. As bifenilas cloradas e bromadas são perigosas para o ambiente e significativamente tóxicas, e seu uso está banido.

As **bifenilas policloradas (PCBs, bifenilas coplanares)** eram usadas como soluções dielétricas e transmissoras de calor, óleo lubrificante, plastificante, diluentes de cera e retardadores de chama. Nos Estados Unidos, seu uso industrial e venda foram proibidos em 1977. Os produtos clorados usados comercialmente eram de fato misturados a isômeros de PCB e homólogos contendo 12-68% de cloro. Esses compostos químicos são muito estáveis, altamente lipofílicos, insuficientemente metabolizados e muito resistentes à degradação no ambiente; assim, sofrem bioacumulação na cadeia alimentar.

Os alimentos são a principal fonte de resíduos de PCB em humanos. O acúmulo de PCB em peixes levou o Canadá e os Estados Unidos a restringirem o comércio de pescados e a limitarem o consumo de peixes originados nos Grandes Lagos da América do Norte (ver Quadro "Bioacumulação e biomagnificação"). Além disso, contaminação industrial, despejo ilegal, migração de locais altamente contaminados e outras fontes em larga escala, assim como uso disseminado das PCBs em transformadores elétricos, levaram à ocorrência de diversas áreas localizadas de contaminação e exposição humana. O vazamento de solução dielétrica de transformadores em ruas e quintais causou um número significativo de episódios graves, mas muito localizados, de exposição à PCB.

Há vários relatos de exposição de grandes populações às PCBs. Um episódio grave de exposição à PCB – durante vários

booksmedicos.org

meses – ocorreu no Japão em 1968, como resultado de contaminação de óleo de cozinha com PCB (doença de Yusho). Um surto semelhante, denominado doença de Yucheng ocorreu quase ao mesmo tempo em Taiwan. Foram relatados efeitos sobre fetos e sobre o desenvolvimento das proles de mulheres. Sabe-se atualmente que o óleo de cozinha contaminado continha não apenas PCB, mas também dibenzofuranos policlorados (PCDF) e tetrafenis policlorados (PCQ). É provável que os efeitos inicialmente atribuídos às PCBs tenham, na verdade, sido causados pela mistura de contaminante. Os trabalhadores com exposição ocupacional às PCBs desenvolveram problemas dermatológicos incluindo cloracne, foliculite, eritema, secura, exantema, hiperceratose e hiperpigmentação. Algumas anormalidades hepáticas foram encontradas em casos de intoxicação por PCB com aumento dos triglicerídeos plasmáticos.

As informações sobre os efeitos das PCBs sobre a reprodução e o desenvolvimento estão se acumulando. Os pesticidas halogenados são disruptores endócrinos potentes, e há grande preocupação acerca dos efeitos estrogênicos persistentes desses agentes químicos. Em muitos estudos com animais, foram observados efeitos adversos sobre a função reprodutora com o uso de PCB. Efeitos teratogênicos diretos em humanos ainda não foram definidos: os estudos com trabalhadores e na população geral de indivíduos expostos a níveis moderados a muito elevados de PCB não foram conclusivos. Foram relatados efeitos adversos sobre o comportamento em lactentes. Descreveu-se uma associação entre exposição pré-natal à PCB e déficits na função intelectual na infância para crianças nascidas de gestantes que ingeriram grandes quantidades de peixe contaminado. Estudos epidemiológicos detectaram aumento em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de mama, de pâncreas e de tireoide. Esses achados e estudos realizados em animais proveram base suficiente para a IARC classificar algumas PCBs coplanares como substância de classe 1 como carcinogênicos humanos, no volume 100 das suas monografias. Um relatório abrangente da EPA sobre as PCBs pode ser encontrado em http://www.epa .gov/epawaste/hazard/tsd/pcbs/index.htm.

As bifenilas polibromadas (PBBs) e seus ésteres (PBDEs) compartilham muitas das qualidades persistentes tóxicas e ambientalmente danosas das PCBs. Eles foram introduzidos como retardadores de fogo nos anos 1950 e têm sido usados em quantidades massivas desde então. As bifenilas não são mais produzidas e talvez não sejam usadas, mas os seus ésteres continuam em uso como retardadores de fogo em plásticos para colchões e em estofamento de carros. A contaminação por PPB retardadora de fogo foi extensa na região dos Grandes Lagos, tendo resultado em grande exposição da população. As PBBs são consideradas IARC classe 2a: prováveis carcinógenos em humanos. Os PDBEs não estão classificados. Um relatório técnico da EPA sobre PBBs e PBDEs pode ser acessado em http://www2.epa.gov/fedfac/technical-fact-sheet-polybrominated-diphenyl-ethers-pbdes-and-polybrominated-biphenyls-pbbs.

As **dibenzo-*p*-dioxinas policromadas (PCDDs)**, ou ***dioxinas***, formam um grupo de congêneres halogenados dos quais a tetraclorobenzodioxina **(TCDD)** é a mais estudada. Há um grande grupo de compostos semelhantes à dioxina, incluindo **dibenzofuranos policlorados (PCDFs)** e as **bifenilas coplanares.** Embora as PCBs fossem usadas comercialmente, PCDDs e PCDFs eram subprodutos indesejados que surgiam no ambiente e nos produtos manufaturados como contaminantes em razão de processos de combustão impropriamente controlados. Eles também são produzidos quando ocorre aquecimento inesperado a temperaturas acima de 600°C, como em descargas de raio ou em fogo elétrico em transformadores que contêm PCB. Assim como as PCBs, esses compostos químicos são muito estáveis e altamente lipofílicos. Também são insuficientemente metabolizados e muito resistentes à degradação no ambiente. Ocorreram vários episódios significativos de contaminação ambiental envolvendo dioxinas e furanos em plantas industriais. Publicações recentes demonstraram aumento na incidência de doenças crônicas (p. ex., diabetes melito, síndrome metabólica e obesidade) em indivíduos expostos. Dosagens laboratoriais de TCDD e seus metabólitos no sangue deram pistas sobre a persistência e o metabolismo dos contaminantes.

Em animais de laboratório, a TCDD produziu diversos efeitos tóxicos. Foram produzidos síndrome consumptiva (perda de peso intensa acompanhada por redução da massa muscular e de tecido adiposo), atrofia do timo, alterações epidérmicas, hepatotoxicidade, imunotoxicidade, efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento, teratogenicidade e carcinogenicidade. Os efeitos observados em trabalhadores envolvidos na produção do 2,4,5-T (e, assim, presumivelmente expostos à TCDD) foram dermatite de contato e cloracne. Em pacientes gravemente intoxicados por TCDD, a cloracne pode ser a única manifestação isolada.

Supôs-se que a presença de TCDD no 2,4,5-T tenha sido responsável por outros efeitos tóxicos em humanos associados ao uso do herbicida. Não há evidências epidemiológicas de associação entre exposição ocupacional dos herbicidas fenoxi e aumento na incidência de linfoma não Hodgkin. A TCDD contaminante nesses herbicidas parece ter participação em alguns cânceres, como sarcomas de tecidos moles, câncer de pulmão, linfoma de Hodgkin, entre outros. A TCDD é considerada IARC classe 1, um carcinógeno reconhecido em humanos. Outros compostos halogenados desse tipo não estão atualmente classificados quanto à carcinogenicidade; estão listados como IARC classe 3.

Compostos perfluorados (PFCs)

Há interesse comercial nos hidrocarbonetos fluorados desde meados no século 20. Entre seus usos estão material de resfriamento em sistemas de condicionadores de ar; substâncias artificiais transportadoras de oxigênio em ensaios clínicos experimentais; e cobertura antiaderente resistente a calor e mancha para panelas, tecidos e outros materiais. Os fluorocarbonos foram produzidos em grandes quantidades e se tornaram comuns no meio ambiente. Posteriormente, quando se tornou evidente que a migração de fluorocarbonos de baixo peso molecular para a troposfera tinha efeito deletério sobre a camada de ozônio, seu uso foi banido. Os compostos mais fluorados e de maior peso molecular, atualmente denominados *substâncias perfluoradas* (p. ex., Teflon), continuaram sendo usados. Assim como ocorreu com os hidrocarbonetos altamente clorados e bromados, sua utilidade comercial foi complicada pelo reconhecimento de impactos negativos para o ambiente e pela suspeita de efeitos tóxicos para humanos que lembram algumas das qualidades adversas dos outros hidrocarbonetos halogenados. Uma referência interessante é o relatório dos Centers for Disease Control

booksmedicos.org

(CDC) sobre os PFCs. Ele pode ser acessado em http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/PFCs_FactSheet.pdf.

1. Toxicologia humana – As preocupações acerca da toxicologia dos PFCs concentram-se em suas propriedades estrogênicas e de acúmulo e persistência em humanos. A exposição humana aos compostos perfluorados ocorre por ingestão e inalação. Como esses compostos entram na cadeia alimentar e em fontes de água e são persistentes, a ingestão de alimentos e água contaminados representa uma grande fonte de acumulação em humanos. Estima-se a meia-vida do PFOA em humanos em cerca de três anos. Como composto químico persistente e disruptor endócrino, é provável que produza efeitos adversos em longo prazo sobre função reprodutiva, proliferação celular e outros mecanismos da homeostasia celular. Concluiu-se que diversos PFCs (mas não os compostos perfluorados derivados do PFOA) atuam como proliferadores de células cancerígenas mamárias. Contudo, em um grande estudo epidemiológico demonstrou-se recentemente uma associação estatisticamente significativa entre níveis séricos altos a muito altos de PFOA em trabalhadores e câncer de rim, câncer de ovário e linfoma não Hodgkin. Também foram observadas associações discretas com elevação do colesterol e anormalidades no ácido úrico. Finalmente, um quadro pulmonar agudo, **a febre do vapor de polímero**, é causada pela pirólise do PFOA. Semelhante à febre de vapor de metal, encontrada em soldadores como resultado da vaporização do cádmio, a febre do vapor de polímero tem instalação aguda horas após a exposição ao PFOA vaporizado e pode causar desconforto respiratório grave. A ocorrência de sintomas sistêmicos, como mal-estar, calafrios e febre, além do desconforto respiratório, é característica das febres por vapores. Embora a febre de vapor de polímero geralmente seja leve e autolimitada, houve relatos de edema pulmonar não cardiogênico. Sempre que o PFOA é aquecido além de 350 a 400°C, há emissão de vapores capazes de causar febre de vapor de polímero. O hiperaquecimento de panelas de cozinha ou a queima de tecidos revestidos implicam este risco.

Outros efeitos em humanos não estão claramente definidos, embora estudos em animais tenham demonstrado efeitos tóxicos sobre as funções imune, hepática e endócrina, e algum aumento nos tumores e nas mortes neonatais. Há um relatório interessante da American Cancer Society sobre o assunto que pode ser acessado em http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/othercarcinogens/athome/teflon-and-perfluorooctanoic-acid-pfoa.

2. Toxicologia ambiental – Os compostos perfluorados são persistentes no ambiente e produzem um grande impacto ambiental. O PFOA e os compostos relacionados atualmente são encontrados em abundância na água, no solo e em muitas espécies de animais terrestres e alados. Os organismos aquáticos acumularam cargas significativas de PFC. O Environment Canada realizou uma ampla avaliação de risco dos compostos perfluorados e foram editadas diretrizes para o manejo do PFOA e compostos relacionados. Essas diretrizes podem ser consultadas em http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=451C95ED-1.

Disruptores endócrinos

Como descrito anteriormente, os possíveis efeitos perigosos de alguns compostos químicos no meio ambiente têm recebido grande atenção em razão de suas propriedades semelhantes ao estrogênio ou antiandrogênicas. Os compostos que afetam a função tireoidiana também são preocupantes. Desde 1998, os processos de priorização, triagem e testes de compostos químicos para essas ações têm se desenvolvido em todo o mundo. Esses agentes químicos imitam, amplificam ou inibem uma ação hormonal. Entre esses compostos estão constituintes de plantas (fitoestrogênios) e alguns micoestrogênios, assim como compostos químicos industriais, agentes organoclorados persistentes (p. ex., DDT), PCBs e retardantes de chama bromados. Há preocupação em razão do grau crescente de contaminação do ambiente, surgimento de bioacumulação e seu potencial de toxicidade. Ensaios *in vitro* isoladamente não são confiáveis para propósitos regulatórios, e estudos em animais são considerados indispensáveis. Foram observadas modificações das respostas endócrinas em répteis e invertebrados marinhos. Entretanto, em humanos, não foi possível estabelecer uma relação causal entre um agente específico no ambiente e efeito adverso na saúde causado por modulação endócrina. Estão em curso estudos epidemiológicos de populações expostas a altas concentrações de compostos químicos disruptores endócrinos encontrados no ambiente. Há indicações de que cânceres de mama e outros do sistema reprodutor sejam mais frequentes nesses pacientes. É prudente que a exposição a esses compostos químicos no ambiente seja reduzida.

Asbesto

O asbesto, em muitas de suas formas, tem sido amplamente utilizado na indústria por mais de 100 anos. Demonstrou-se que todas as formas de asbesto causam fibrose pulmonar progressiva (asbestose), câncer de pulmão e mesotelioma. Todas as formas de asbesto, incluindo o amianto crisotila, causam aumento na frequência de câncer de pulmão e de mesotelioma. O câncer de pulmão ocorre em indivíduos expostos a concentrações bem abaixo daquelas que causam asbestose. Estudos em larga escala com trabalhadores em isolamento demonstraram que o tabagismo e a exposição a produtos de decomposição do radônio aumentam, de forma sinérgica, a incidência de câncer de pulmão causado por asbesto. Exposição ao asbesto e tabagismo é uma combinação muito perigosa.

Todas as formas de asbesto causam também mesotelioma de pleura ou de peritônio em doses muito baixas. Outros cânceres (cólon, laringe, estômago e, talvez, linfoma) têm maior incidência em pacientes expostos ao asbesto. O mecanismo por meio do qual o asbesto produz câncer não está esclarecido. Os argumentos de que a crisotila não causaria mesotelioma foram rechaçados por diversos estudos epidemiológicos com populações de trabalhadores. O reconhecimento de que todas as formas de asbesto são perigosas e carcinogênicas levou muitos países a banir todos os usos da substância. Países como Canadá, Zimbábue, Rússia, Brasil, entre outros, que ainda permitem a produção de asbesto argumentam que é possível utilizá-lo com segurança desde que haja controle rigoroso do ambiente de trabalho. Entretanto, os estudos realizados sobre as práticas industriais tornam muito pouco provável o "uso seguro" do asbesto. As tentativas recentes de limitar o comércio internacional de asbesto foram frustradas pela forte pressão da indústria e dos países produtores. Informações sobre os países que já baniram o asbesto e sobre o movimento internacional *Ban Asbestos* podem ser encontradas em http://ibasecretariat.org/alpha_ban_list.php.

booksmedicos.org

METAIS

O envenenamento ambiental e ocupacional com metais, metaloides e compostos metálicos é um grande problema de saúde. A exposição a metais tóxicos ocorre em muitas indústrias, em domicílios e em outros ambientes não ocupacionais. Os metais tóxicos clássicos (arsênico, chumbo e mercúrio) continuam sendo amplamente usado (o tratamento da intoxicação por esses agentes é discutido no Capítulo 57). A exposição e a intoxicação ocupacionais a metais como berílio, cádmio, manganês e urânio representam problemas ocupacionais relativamente recentes.

Berílio

O berílio (Be) é um metal leve alcalino que confere propriedades especiais a ligas e cerâmicas às quais seja incorporado. As ligas de berílio-cobre são usadas em componentes de computador, no invólucro do primeiro estágio de armas nucleares, em dispositivos que requeiram têmpera, como os cones das ogivas de mísseis, e no revestimento de blindagem de calor usado em veículos espaciais. Em razão do uso de berílio em instrumentos odontológicos, os odontólogos e os fabricantes desses instrumentos frequentemente são expostos à poeira de berílio em concentrações tóxicas, e podem desenvolver a doença do berílio.

O berílio é altamente tóxico por inalação e é classificado pela IARC na classe 1, carcinogênico humano comprovado. A inalação de partículas de berílio produz doença do berílio tanto aguda como crônica, caracterizada por fibrose pulmonar progressiva. Os trabalhadores expostos ao berílio também desenvolvem doença de pele. A doença pulmonar é denominada doença crônica por berílio (DCB) e é uma fibrose granulomatosa crônica. Nos 5 a 15% da população imunologicamente sensível ao berílio, a DCB resulta da ativação de ataque autoimune contra a pele e os pulmões. A doença é progressiva e pode levar a incapacidade grave, câncer e morte. Embora haja algumas abordagens terapêuticas promissoras para DCB, o prognóstico é reservado na maioria dos casos.

Os níveis de exposição ao berílio atualmente permitidos de 0,01 mcg/m^3 distribuídos ao longo de 30 dias, ou de 2 mcg/m^3 ao longo de 8 horas, não conferem proteção suficiente para prevenção de DCB. Tanto a NIOSH como a ACGIH recomendaram que a PEL e o TLV fossem reduzidos para 0,05 mcg/m^3. Essas recomendações ainda não foram implementadas. As informações atuais da OSHA sobre o berílio estão disponíveis em https://www.osha.gov/SLTC/beryllium/index.html.

A exposição ambiental ao berílio não costuma ser considerada uma ameaça à saúde humana, exceto nas vizinhanças de parques industriais onde tenha havido contaminação de ar, água e solo.

Cádmio

O cádmio (Cd) é um metal de transição amplamente usado na indústria. Trabalhadores são expostos ao cádmio na produção de baterias de níquel-cádmio, pigmentos, misturas eutéticas* com baixo ponto de fusão; soldas; telas de televisão e em operações de revestimento. Também é muito utilizado em semicondutores e em plásticos como estabilizador. Com frequência, ocorre fusão de cádmio a partir de poeira residual nas operações de fusão de chumbo, e os trabalhadores de fundição enfrentam intoxicação tanto de cádmio como de chumbo.

O cádmio é tóxico por inalação e por ingestão. Quando metais que tenham sido laminados ou soldados com matérias contendo cádmio são vaporizados pelo calor de maçarico ou de instrumentos cortantes, a poeira e os vapores liberados produzem um distúrbio respiratório denominado **febre do vapor de cádmio.** Esse distúrbio, comum em soldadores, geralmente é caracterizado por calafrios com tremores, tosse, febre e mal estar. Embora possa produzir pneumonia, em geral é transitório. Contudo, a exposição crônica à poeira de cádmio produz uma fibrose pulmonar progressiva muito mais grave. Se a exposição permanece, o cádmio também produz lesão renal grave, incluindo insuficiência renal. O cádmio é carcinogênico para humanos e está classificado no grupo 1, carcinogênico humano comprovado, pela IARC.

Atualmente a PEL da OSHA para o cádmio é 5 mcg/m^3, mas confere proteção insuficiente para a saúde do trabalhador. O padrão da OSHA para o cádmio pode ser consultado em https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=standards&p_id=10035.

Nanomateriais

Os nanomateriais são definidos como qualquer material, natural ou manufaturado, cuja menor dimensão fique entre 1 e 100 namômetros (nm). O Stanford University Health and Safety Department apresenta uma definição mais precisa em http://www.stanford.edu/dept/EHS/prod/researchlab/IH/nano/what_are_nanomaterials.html.

Os nanomateriais têm despertado crescente interesse comercial e atualmente estão sendo usados para uma extraordinária variedade de propósitos. Na indústria farmacêutica, as nanopartículas estão sendo testadas para a administração de quimioterapia para câncer e outros medicamentos. Entre os nanomateriais atualmente produzidos estão nanofios de ouro, prata, cádmio, germânio, cerâmica e óxido de alumínio; nanotubos de carbono, sílica e germânio; nanocristais de óxido de zinco; e nanocubos de óxido de cobre. O uso crescente de nanomateriais levou à liberação dessas substâncias em nanoescala nos ambientes de trabalho e no meio ambiente geral. Como os nanomateriais se comportam de forma peculiar no que se refere à reatividade química e física, sua toxicologia frequentemente é uma novidade e as informações disponíveis são insuficientes para determinar a probabilidade de haver impacto negativo sobre os humanos e sobre o ambiente em função de sua dispersão no meio ambiente. O manual de segurança e saúde do laboratório da University of North Carolina lista os problemas do trabalho com nanomateriais em laboratório e discorre sobre seu uso seguro em http://ehs.unc.edu/manuals/laboratory/docs/lsm18.pdf.

1. Toxicologia humana – Inalação, ingestão oral, absorção dérmica, e administração parenteral de nanomateriais são as fontes de exposição de humanos. Em razão de suas propriedades fisicoquímicas únicas, sua toxicidade pode ser semelhante ou muito diferente daquela encontrada em materiais maiores nos estudos toxicológicos clássicos. A natureza da exposição influencia a probabilidade de os nanomateriais alcançarem órgãos e células-alvos. Os nanomateriais podem atravessar membranas celulares, penetrar no material nuclear e na informação

*N. de R.T. Misturas de dois sólidos que, em uma dada composição e temperatura, fundem-se sem que haja alteração na composição da fase líquida durante o processo de fusão.

booksmedicos.org

genética e impactar a resposta celular em nanoescala. Demonstrou-se que nanopartículas de sílica causam toxicidade renal em humanos e que nanoparticulas de óxido de zinco são tóxicas para hepatócitos. Nanotubos de carbono de múltiplas paredes mostraram-se citotóxicos para células pulmonares humanas. Nanopartículas de dióxido de titânio amplamente utilizados em filtros solares, produtos cosméticos e farmacêuticos e muitos outros produtos se mostraram tóxicas para os pulmões e outros órgãos.

2. Toxicologia ambiental – Os nanomateriais podem penetrar no ambiente em todos os estágios de seu ciclo de vida industrial, incluindo, fabricação, distribuição, utilização e descarte. Quando colocados em correntes de despejo os nanomateriais podem penetrar no sistema aquático, ou ser transportados por vento ou solo e penetrar na cadeia alimentar. Há um relatório da EPA sobre nanomateriais no meio ambiente disponível em http://www.epa.gov/athens/research/nano.html.

A crescente produção de nanomateriais e suas múltiplas utilizações levaram à contaminação do ambiente. Muitas espécies, incluindo bactérias, pequenos mamíferos e peixes e outros organismos aquáticos foram estudadas em avaliações laboratoriais sobre a toxicidade dos nanomateriais. A ecotoxicologia dos nanomateriais continua sendo uma área de muita preocupação e pesquisas contínuas.

REFERÊNCIAS

Bräuner EV et al: A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of non Hodgkin lymphoma. Environ Health Perspect 2012;120:105.

Buckley A et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: A systematic review and critical analysis of the evidence. Toxicol Rev 2005;24:75.

Carlsen HK et al: Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland 2003—2009. Environ Health 2013;12:28.

Cha YS et al: Pyrethroid poisoning: Features and predictors of atypical presentations. Emerg Med J 2013 Aug 19. doi: 10.1136/emermed-2013-202908. [Epub ahead of print.]

Cummings KJ et al: A reconsideration of acute Beryllium disease. Environ Health Perspect 2009;117:1250.

Dockery DW et al: Effect of air pollution control on mortality and hospital admissions in Ireland. Res Rep Health Eff Inst 2013;176:3.

Fanelli V et al: Acute respiratory distress syndrome: New definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis 2013;5:326.

Fucic A et al: Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: Reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. Environ Health 2012;11(Suppl 1):S8.

Gawarammana IB, Buckley NA: Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol 2011;72:745.

Geusau A et al: Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication: Clinical and laboratory effects. Environ Health Perspect 2001; 109:865.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed. Williams & Wilkins, 1984.

Goyal P, Mishra D, Kumar A: Vehicular emission inventory of criteria pollutants in Delhi. Springerplus 2013;2:216.

Haley RW et al: Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicol Appl Pharmacol 1999;157:227.

Hamm JI, Chen CY, Birnbaum LS: A mixture of dioxin, furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. Toxicol Sci 2003;74:182.

Hatch GE et al: Biomarkers of dose and effect of inhaled ozone in resting versus exercising human subjects: Comparison with resting rats. Biomark Insights 2013;8:53.

Heinrich J et al: Long-term exposure to NO2 and PM10 and all-cause and causespecific mortality in a prospective cohort of women. Occup Environ Med 2013;70:179.

Jacobson JL, Jacobson SW: Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:467.

Järvholm B, Reuterwall C: A comparison of occupational and non-occupational exposure to diesel exhausts and its consequences for studying health effects. Occup Environ Med 2012;69:851

Kao JW, Nanagas KA: Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004;22:985.

Kelleher P, Pacheco K, Newman LS: Inorganic dust pneumonias: The metal-related parenchymal disorders. Environ Health Perspect 2000;108 (Suppl 4):685.

Lorenzoni PJ et al: An electrophysiological study of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. J Clin Neurosci 2010;17:1217.

Lotti M, Moretto A: Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Toxicol Rev 2005;24:37.

Mann A, Early GL: Acute respiratory distress syndrome. Mo Med 2012;109:371.

Maras M et al: Estrogen-like properties of fluorotelemer alcohols as revealed by mcg-7 breast cancer cell proliferation. Environ Health Perspect 2006;114:100.

Mrema EJ et al: Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. Toxicology 2013;307:74.

Nowack B et al: Analysis of the occupational, consumer and environmental exposure to engineered nanomaterials used in 10 technology sectors. Nanotoxicology 2013;7:1152.

Rappaport SM et al: Human benzene metabolism following occupational and environmental exposures. Chem Biol Interact 2010;184:189.

Raub JA et al: Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. Toxicology 2000;145:1.

Ray DE, Fry JR: A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. Pharmacol Ther 2006;111:174.

Rusyn I et al: Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. Pharmacol Ther 2014;141:55.

Sadasivaiah S, Tozan Y, Breman JG: Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: How can it be used for malaria control? Am J Trop Med Hyg 2007;77(6 Suppl):249.

Sharifi S et al: Toxicity of nanomaterials. Chem Soc Rev 2012;41:2323.

Shusterman DJ: Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. Occup Med 1993;8:519.

Soderlund DM et al: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: Implications for cumulative risk assessment. Toxicology 2002;171:3.

St Hilaire S et al: Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. Int J Health Geogr 2011;10:10.

Storm JE, Rozman KK, Doull J: Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. Toxicology 2000;150:1.

Trabert B et al: Maternal pregnancy levels of trans-nonachlor and oxychlordane and prevalence of cryptorchidism and hypospadias in boys. Environ Health Perspect 2012;120:478.

Vieira VM, et al: Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: A geographic analysis. Environ Health Perspect 2013;121:318.

Warheit DB: How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. Toxicol Lett 2013;220:193.

Warner M et al: Diabetes, metabolic syndrome, and obesity in relation to serum dioxin concentrations: The Seveso women's health study. Environ Health Perspect 2013;121:906.

Wigfield YY, McLenaghan CC: Levels of N-nitrosodimethylamine in nitrogen fertilizers/herbicide mixtures containing 2,4-D present as dimethylamine salt. Bull Environ Contam Toxicol 1990;45:847.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

57

Intoxicação por metais pesados e quelantes

Michael J. Kosnett, MD, MPH

ESTUDO DE CASO

Um pintor de 48 anos é encaminhado para investigação de dor abdominal intensa, cefaleia e mialgias com instalação recente. Na última semana, esteve trabalhando na remoção de uma pintura antiga de uma ponte de ferro, usando lixadeiras e maçarico. Seu empregador afirma que todos os trabalhadores da ponte foram equipados com roupas de proteção apropriadas para materiais perigosos. Que exames devem ser realizados? Presumindo que os exames sejam positivos, qual o tratamento a ser empregado?

Alguns metais, como o ferro, são essenciais à vida, enquanto outros, como o chumbo, estão presentes em todos os organismos sem servir a qualquer propósito biológico. Algumas das doenças mais antigas da humanidade estão relacionadas com intoxicação por metais pesados associada a mineração, refino e utilização de metais. Mesmo com o atual reconhecimento dos perigos associados aos metais pesados, a incidência de intoxicação se mantém significativa, e a necessidade de estratégias preventivas e de tratamento efetivo permanece alta. Esses metais, em níveis tóxicos, interferem na função de cátions essenciais, inibem a atividade de enzimas, geram estresse oxidativo e alteram a expressão de genes. Como resultado, sinais e sintomas multissistêmicos são a marca da intoxicação por metais pesados.

Quando ocorre intoxicação, é possível utilizar moléculas quelantes (de *chela*, "garra"), ou produtos de sua biotransformação *in vivo*, para ligação com esses metais a fim de facilitar sua excreção. Os fármacos quelantes serão discutidos na segunda parte deste capítulo.

TOXICOLOGIA DOS METAIS PESADOS

CHUMBO

A intoxicação por chumbo é uma das doenças ocupacionais e ambientais mais antigas no planeta. A despeito dos perigos reconhecidos, o chumbo continua a ter grande aplicação comercial, incluindo produção de baterias (quase 90% do consumo nos Estados Unidos), munição de armas, ligas metálicas, solda, vidro, plástico, pigmentos e cerâmica. A corrosão de encanamentos de chumbo em construções antigas ou linhas de suprimento aumenta a concentração desse metal na água encanada. A exposição ambiental ao chumbo, onipresente em razão da distribuição antropogênica no ar, água, solo e alimentos, tem sido reduzida nas últimas três décadas, em razão de sua eliminação como aditivo na gasolina e da redução do contato com tintas à base de chumbo e outros produtos contendo esse metal, como soldas de chumbo em recipientes usados para conter alimentos enlatados. O chumbo continua a ser usado em algumas fórmulas de gasolina de aviação para aeronaves movidas a motor de pistão. A presença de chumbo em algumas preparações de medicina popular (p. ex., os medicamentos mexicanos azarcon e greta e certas preparações ayurvédicas) e em cosméticos (p. ex., o kohl usado ao redor dos olhos em alguma comunidades africanas e asiáticas) tem contribuído para a exposição ao chumbo de crianças e adultos. Embora medidas de saúde pública associadas a melhorias nas condições de trabalho tenham reduzido a incidência de intoxicação grave por chumbo, ainda há muita preocupação com os efeitos da exposição a baixas concentrações. Há evidências contundentes de que níveis baixos de chumbo podem produzir efeitos adversos subclínicos sobre a função neurocognitiva e contribuir para a ocorrência de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares em adultos. Esse metal não tem qualquer utilidade no corpo humano. Nos órgãos-alvo principais, como o sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento, nenhum nível de exposição ao chumbo se mostrou inofensivo.

Farmacocinética

O chumbo inorgânico é lenta mas consistentemente absorvido pelos tratos respiratório e gastrintestinal. Ele é mal absorvido

booksmedicos.org

TABELA 57-1 Toxicologia de alguns compostos de arsênico, chumbo e mercúrio

	Forma de entrada no organismo	Principal via de absorção	Distribuição	Principais efeitos clínicos	Mecanismo de ação	Metabolismo e eliminação
Arsênico	Sais inorgânicos de arsênico	Gastrintestinal, respiratória (todas as superfícies mucosas)	Predominantemente tecidos moles (maior em fígado e rins). Liga-se avidamente à pele, pelos e unhas	Cardiovascular: choque, arritmias. SNC: encefalopatia, neuropatia periférica. Gastrenterite; pancitopenia; câncer (muitos locais)	Inibição enzimática; interferência com a fosforilação oxidativa; alteração da sinalização celular e da expressão gênica	Metilação. Renal (principal); suor e fezes (secundários)
Chumbo	Compostos inorgânicos (óxidos e sais de chumbo)	Gastrintestinal, respiratória	Tecidos moles; redistribuído para o esqueleto (> 90% da carga corporal do adulto)	Déficits do SNC; neuropatia periférica; anemia; nefropatia; hipertensão; toxicidade reprodutiva	Inibição de enzimas; interferência com cátions essenciais; alteração da estrutura da membrana	Renal (principal); fezes e leite materno (secundários)
	Orgânico (chumbo tetraetila)	Pele, gastrintestinal, respiratória	Tecidos moles, especialmente fígado, SNC	Encefalopatia	Desalquilação hepática (rápida) → trialquil metabólitos (lenta) → dissociação a chumbo	Urina e fezes (principais); suor (secundário)
Mercúrio	Mercúrio elementar	Trato respiratório	Tecidos moles, especialmente rins, SNC	SNC: tremor, comportamental (eretismo); gengivoestomatite; neuropatia periférica; acrodinia; pneumonite (dose alta)	Inibição de enzimas; alteração de membrana	Hg elementar convertido a Hg^{2+}. Urina e fezes (principais); suor (secundário)
	Inorgânico: Hg^{+} (menos tóxico); Hg^{2+} (mais tóxico)	Gastrintestinal, pele (secundária)	Tecidos moles, especialmente rins	Necrose tubular aguda renal; gastrenterite; efeitos no SNC (raros)	Inibição de enzimas; alteração de membrana	Urina
	Orgânico: alquil, aril	Gastrintestinal, pele, respiratória (secundária)	Tecidos moles	Efeitos no SNC, defeitos congênitos	Inibição de enzimas; alteração de microtúbulos, estrutura neuronal	Desalquilação. Fecal (alquil, principal); urina (Hg^{2+} após dealquilação, secundária)

pela pele. A causa mais comum de intoxicação industrial é a absorção de poeira de chumbo pela via respiratória. O trato intestinal é a principal via de entrada nos casos de exposição não industrial (Tabela 57-1). A absorção pelo trato gastrintestinal varia com a natureza do composto de chumbo, mas, de forma geral, os adultos absorvem cerca de 10 a 15% da quantidade ingerida, ao passo que as crianças absorvem até 50%. Uma dieta deficiente em cálcio e ferro e ingestão com estômago vazio foram associadas ao aumento na absorção de chumbo.

Uma vez absorvido por via respiratória ou pelo trato gastrintestinal, o chumbo penetra na corrente sanguínea, onde cerca de 99% fica ligado aos eritrócitos e 1% encontra-se presente no plasma. Subsequentemente, esse metal é distribuído aos tecidos moles na medula óssea, cérebro, rins, fígado, músculos e gônadas; a seguir, é distribuído à superfície subperiosteal dos ossos e, mais tarde, à matriz óssea. O chumbo atravessa a barreira placentária e representa perigo potencial para o feto. A cinética da depuração desse metal segue um modelo de múltiplos compartimentos, composto predominantemente por sangue e tecidos moles, com meia-vida de 1 a 2 meses, e esqueleto ósseo, com meia-vida de anos ou décadas. Cerca de 70% do chumbo eliminado aparece na urina, com quantidades menores excretadas pela bile, pele, pelos, unhas, suor e leite materno. A fração não excretada de imediato, cerca da metade do chumbo absorvido, pode ser incorporada ao esqueleto ósseo, o repositório de mais de 90% da carga de chumbo corporal em adultos. Nos pacientes com carga de chumbo elevada nos ossos, a liberação lenta a partir do esqueleto talvez eleve a concentração sanguínea por anos após ter cessado a exposição, e nos estados patológicos que levam ao aumento da renovação óssea, como hipertireoidismo ou imobilização prolongada, é possível que haja intoxicação aguda franca. A migração de fragmentos de projéteis de arma de fogo retidos para o espaço articular ou para uma região adjacente ao osso tem sido associada ao desenvolvimento de sinais de intoxicação por chumbo anos ou décadas após a lesão por arma de fogo.

Farmacodinâmica

O chumbo produz efeitos tóxicos multissistêmicos que são mediados por diversos modos de ação, incluindo inibição de função enzimática; interferência com a ação de cátions essenciais, particularmente cálcio, ferro e zinco; geração de estresse oxidativo; alterações na expressão gênica; alterações na sinalização celular; e rompimento de membranas de células e organelas intracelulares.

A. Sistema nervoso

O sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento do feto e da criança pequena é o órgão-alvo mais sensível aos efeitos tóxicos do chumbo. Estudos epidemiológicos sugerem que concentrações sanguíneas desse metal inferiores a 5 mcg/dL podem resultar em déficits subclínicos na função neurocognitiva em crianças expostas, sem qualquer limiar demonstrável

booksmedicos.org

ou concentração "sem qualquer efeito". A função dose-resposta entre concentração sanguínea de chumbo e cognição em crianças não é linear, de forma que a perda de inteligência associada a aumento do chumbo sanguíneo de um valor inferior a 1 para 10 mcg/dL (6,2 pontos no QI) excede aquela associada a variações de 10 para 30 mcg/dL (3 pontos no QI).

Os adultos são menos sensíveis aos efeitos desse metal no SNC, mas a exposição em longo prazo a concentrações sanguíneas de chumbo na ordem de 10 a 30 mcg/dL pode estar associada a efeitos subclínicos sobre a função neurocognitiva. Nas concentrações acima de 30 mcg/dL, podem surgir gradualmente sinais ou sintomas comportamentais e neurocognitivos, incluindo irritabilidade, fadiga, redução da libido, anorexia, distúrbios do sono, redução da coordenação visual-motora e lentificação da reação. Cefaleia, artralgias e mialgias são queixas menos frequentes. Ocorrem tremores, porém mais raramente. A encefalopatia por chumbo, que costuma ocorrer com concentrações acima de 100 mcg/dL, é acompanhada por aumento da pressão intracraniana, podendo causar ataxia, estupor, coma, convulsões e morte. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que, em adultos idosos, esse metal talvez acentue o declínio da função cognitiva relacionado ao envelhecimento. Em experimentos com animais, a exposição ao chumbo na fase de desenvolvimento, possivelmente atuando por mecanismos epigenéticos, foi associada a aumento na expressão de β-amiloide, aumento na proteína tau fosforilada, lesão oxidativa no DNA e aspecto patológico semelhante ao da doença de Alzheimer no cérebro envelhecido. Há grande variabilidade individual no grau de exposição ao chumbo necessário para causar sinais e sintomas francos relacionados com o metal.

É possível surgir neuropatia periférica evidente após exposição crônica a doses elevadas de chumbo, em geral após meses a anos com concentrações sanguíneas acima de 100 mcg/dL. De caráter predominantemente motor, a neuropatia pode se apresentar, do ponto de vista clínico, com fraqueza indolor dos extensores, em especial nos membros superiores, resultando no clássico sinal de queda do punho ("mão em gota"). É possível identificar sinais pré-clínicos da disfunção de nervo periférico induzida por chumbo por meio de testes eletrodiagnósticos.

B. Sangue

O chumbo pode induzir anemia normocítica ou microcítica e hipocrômica. Esse metal interfere com a síntese do heme bloqueando a incorporação do ferro à protoporfirina IX e inibindo a função de enzimas na via de síntese do heme, incluindo a ácido aminolevulínico desidratase e a ferroquelatase. Em 2 a 8 semanas após elevação na concentração sanguínea de chumbo (em geral para 30 a 50 mcg/dL ou mais), é possível detectar aumento nos precursores do heme, em particular de protoporfirina eritrocitária livre ou ligada ao zinco, zincoprotoporfirina, no sangue total. O chumbo também contribui para a anemia aumentando a fragilidade da membrana eritrocitária e reduzindo o tempo de vida das hemácias. Com a exposição a concentrações elevadas, pode haver hemólise franca. A identificação de pontilhado basofílico no esfregaço de sangue periférico, que se acredita ser consequência da inibição pelo chumbo da 3',5'-pirimidina-nucleotidase, é um indicador sugestivo – ainda que insensível e inespecífico – de intoxicação por chumbo.

C. Rins

A exposição crônica a doses altas de chumbo, em geral associada a meses ou anos com concentrações sanguíneas acima de 80 mcg/dL, pode resultar em fibrose intersticial renal e nefrosclerose. A nefropatia por chumbo pode ter período de latência de anos. Esse metal pode alterar a excreção renal de ácido úrico, resultando em crises recorrentes de gota ("gota saturnínica"). A exposição aguda a doses altas pode produzir azotemia transitória, possivelmente como consequência de vasoconstrição intrarrenal. Pesquisas conduzidas em amostras da população geral comprovaram associação entre concentração sanguínea de chumbo e medidas para avaliação da função renal, incluindo creatinina sérica e depuração da creatinina. A presença de outros fatores de risco de insuficiência renal, como hipertensão e diabetes, aumenta a suscetibilidade à disfunção renal induzida por chumbo.

D. Órgãos reprodutores

A exposição a doses elevadas de chumbo é reconhecidamente um fator de risco para natimortalidade ou abortamento espontâneo. Nos estudos epidemiológicos avaliando o impacto da exposição a baixos níveis de chumbo sobre desfechos reprodutivos, como baixo peso ao nascer, parto prematuro ou aborto espontâneo, os resultados obtidos foram inconclusivos. Contudo, em um estudo caso-controle bem delineado e estabelecido, detectou-se uma razão de probabiilidade para aborto espontâneo de 1,8 (IC de 95% entre 1,1 e 3,1) para cada 5 mcg/dL de aumento na concentração sanguínea de chumbo na mãe para limites aproximados de 5 a 20 mcg/dL. Pesquisas recentes associaram exposição pré-natal a concentrações baixas de chumbo (p. ex., concentrações sanguíneas maternas entre 5 e 15 mcg/dL) a prejuízos no desenvolvimento físico e cognitivo avaliados no período neonatal e na primeira infância. No sexo masculino, concentrações sanguíneas acima de 40 mcg/dL têm sido associadas a produção aberrante ou reduzida de espermatozoides.

E. Trato gastrintestinal

A intoxicação moderada causa perda de apetite, constipação intestinal e, mais raramente, diarreia. Concentrações mais altas podem causar episódios intermitentes de cólica abdominal intensa ("cólica saturnina"). O mecanismo por trás da cólica saturnina não foi esclarecido, mas acredita-se que envolva a contração espasmódica de músculos lisos da parede intestinal mediada por alterações na transmissão sináptica na junção neuromuscular da musculatura lisa. Em indivíduos muito expostos e com higiene dental precária, a reação do metal circulante com íons de enxofre liberados pela ação microbiana pode produzir depósitos escuros de sulfato de chumbo na borda gengival ("linha de chumbo gengival"). Embora no passado fosse mencionada como um sinal diagnóstico importante, atualmente essa linha gengival é um sinal considerado raro da exposição ao chumbo.

F. Sistema cardiovascular

Dados epidemiológicos, experimentais e mecanicistas *in vitro* indicam que a exposição ao chumbo aumenta a pressão arterial em animais de experimentação e em humanos suscetíveis. O efeito do chumbo sobre a pressão arterial talvez seja mediado por interação com a contração da musculatura lisa vascular mediada por cálcio, assim como por geração de estresse oxidativo e interferência associada nas vias de sinalização do óxido nítrico. Em populações submetidas à exposição ambiental ou ocupacional, a concentração sanguínea desse metal está associada ao aumento nas pressões sistólica e diastólica arteriais. Em pesquisas realizadas com homens e mulheres de meia-idade ou idosos,

booksmedicos.org

observou-se que níveis de exposição ao chumbo relativamente baixos na população geral seriam fatores de risco independentes para hipertensão. A exposição ao chumbo também foi associada a prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que níveis baixos a moderados de exposição ao chumbo representam fator de risco para aumento da mortalidade por causa cardiovascular, o que é um problema considerável de saúde pública.

Principais formas de intoxicação por chumbo

A. Intoxicação por chumbo inorgânico (Tabela 57-1)

1. ***Aguda*** – A intoxicação aguda por chumbo inorgânico é rara atualmente. Costuma resultar de inalação industrial de grandes quantidades de óxido de chumbo na forma de fragmentos de tinta com base em chumbo; pequenos objetos, como brinquedos pintados ou fabricados com chumbo, ou alimentos e bebidas contaminados. A instalação de sintomas graves em geral requer vários dias ou semanas de exposição recorrente, e os sinais e sintomas manifestos são cólica ou aqueles típicos de encefalopatia. É possível encontrar evidências de anemia hemolítica (ou anemia com pontilhado basofílico, caso a exposição tenha sido subaguda) e aumento das aminotransferases hepáticas.

   O diagnóstico de intoxicação aguda por chumbo inorgânico pode ser difícil e, dependendo dos sintomas de apresentação, essa condição pode ser confundida com apendicite, úlcera péptica, cólica biliar, pancreatite ou meningite infecciosa. Os quadros subagudos com cefaleia, fadiga, cólicas abdominais intermitentes, mialgia e artralgia com frequência são confundidos com doença viral tipo *influenza*. Nos casos em que tiver havido ingestão de fragmentos de tinta, verniz, projéteis ou pesos contendo chumbo, será possível identificar opacidades na radiografia do abdome.
2. ***Crônica*** – O paciente com intoxicação crônica sintomática por chumbo caracteristicamente apresenta achados multissistêmicos, incluindo queixas de anorexia, fadiga e mal-estar; queixas neurológicas, incluindo cefaleia, dificuldade de concentração e irritabilidade ou depressão; fraqueza, artralgia ou mialgia, e sintomas gastrintestinais. Deve-se suspeitar desse tipo de intoxicação sempre que um paciente se apresentar com cefaleia, dor abdominal e anemia; e, menos frequentemente, com neuropatia motora, gota e insuficiência renal. O diagnóstico de intoxicação crônica por chumbo deve ser considerado em qualquer criança com déficit neurocognitivo, retardo no crescimento ou atraso do desenvolvimento. É importante ressaltar que os efeitos colaterais produzidos por chumbo com grande importância para a saúde pública, como redução subclínica no desenvolvimento neurológico de crianças e hipertensão em adultos, geralmente são inespecíficos e talvez não chamem a atenção do médico.

   O diagnóstico de intoxicação deve ser confirmado com dosagem de chumbo no sangue total. Embora esse exame reflita a concentração do metal contida no momento no sangue e nos tecidos moles, a maioria dos pacientes com doença relacionada com chumbo apresenta concentrações acima da variação normal. As concentrações sanguíneas médias na América do Norte e na Europa foram reduzidas em 90% nas últimas décadas, e estimou-se a média geométrica da concentração sanguínea de chumbo no período entre 2009 e 2010 nos Estados Unidos em 1,12 mcg/dL. Embora seja fundamentalmente um instrumento de pesquisa, a concentração de chumbo nos ossos avaliada pela quantificação de linhas K com fluorescência de raios X tem sido correlacionada com exposição cumulativa em longo prazo, e sua relação com diversas doenças associadas ao chumbo vem sendo objeto de pesquisas em andamento. A medição da excreção desse metal na urina após dose única de agente quelante (o assim chamado "teste de provocação com quelante") reflete principalmente o conteúdo de chumbo em tecidos moles e talvez não seja um marcador confiável de exposição em longo prazo, exposição remota ou carga de chumbo no esqueleto ósseo. Em consequência, esse exame raramente é indicado na prática clínica. Em razão do período de latência para elevação dos precursores de heme na circulação induzida por chumbo, o achado de concentração sanguínea do metal igual ou superior a 30 mcg/dL sem aumento concomitante na zincoprotoporfirina sugere exposição recente.

B. Intoxicação por chumbo orgânico

A intoxicação por compostos orgânicos de chumbo atualmente é muito rara, em grande parte em razão da abolição mundial do uso de chumbo tetraetílico e tetrametílico como aditivos antidetonantes na gasolina. Entretanto, compostos orgânicos de chumbo como estearato de chumbo ou naftenato de chumbo ainda estão em uso em alguns processos comerciais. Em razão de sua volatilidade ou lipossolubilidade, esses compostos tendem a ser bem absorvidos pelo trato respiratório ou pela pele. Os compostos orgânicos de chumbo atingem predominantemente o sistema nervoso central, produzindo efeitos dependentes da dose, incluindo déficit neurocognitivo, insônia, delírio, alucinações, tremores, convulsão e morte.

Tratamento

A. Intoxicação por chumbo inorgânico

O tratamento da intoxicação por chumbo inorgânico requer interrupção imediata da exposição, cuidados de suporte e uso judicioso de terapia com quelante. (A quelação será discutida mais adiante neste capítulo.) A encefalopatia por chumbo é uma emergência médica que requer atenção em unidade intensiva. O edema cerebral pode ser reduzido com corticosteroides e manitol, e talvez haja necessidade de anticonvulsivantes para tratamento de convulsões. A presença de opacidades à radiografia do abdome sugere a presença de objetos de chumbo retidos, o que implica procedimento de descontaminação gastrintestinal. Deve-se manter débito urinário adequado, mas evitando super-hidratação. Administra-se **edetato dissódico de cálcio ($CaNa_2EDTA$)** com posologia de 1.000 a 1.500 mg/m^2/dia (cerca de 30 a 50 mg/kg/dia) em infusão contínua por até cinco dias. Alguns médicos defendem que o tratamento com quelação para encefalopatia por chumbo seja iniciado com injeção intramuscular de **dimercaprol**, seguida em 4 horas pela administração concomitante do mesmo dimercaprol e EDTA. A quelação parenteral deve ser limitada a 5 dias (ou menos), momento em que será substituída por outro quelante administrado por via oral, como o **succímero**. Nos indivíduos com intoxicação sintomática por chumbo sem encefalopatia, o tratamento algumas vezes pode ser iniciado com succímero. O desfecho esperado para a quelação é a resolução dos sintomas

booksmedicos.org

ou retorno à concentração sanguínea normal de chumbo. Nos pacientes com exposição crônica, a suspensão da quelação pode ser seguida por efeito rebote na concentração sanguínea de chumbo à medida que ocorre redistribuição a partir das reservas ósseas.

Embora a maioria dos médicos seja favorável à quelação de pacientes sintomáticos com elevação na concentração sanguínea de chumbo, a decisão sobre quelação em pacientes assintomáticos é controversa. Desde 1991, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam que se proceda à quelação de todas as crianças com chumbo sanguíneo igual ou superior a 45 mcg/dL. Contudo, em um ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo avaliando o uso de succímero em crianças com chumbo sanguíneo entre 25 e 44 mcg/dL, não foram constatados benefícios sobre a função neurocognitiva ou redução do chumbo sanguíneo em longo prazo. O uso profilático de agentes quelantes em locais de trabalho não deve substituir a redução ou a prevenção de exposição em excesso.

A condução de casos de crianças e adultos com elevação na concentração sanguínea de chumbo deve incluir esforços para identificar e reduzir possíveis fontes de exposição futura. Muitas agências locais, estaduais e federais mantêm programas de prevenção de intoxicação por chumbo que podem auxiliar na condução dos casos. Indica-se o rastreamento de familiares e colegas de trabalho dos pacientes com intoxicação por esse metal para investigação do alcance da exposição. Em 2012, os CDC adotaram um nova política, na qual foram consideradas elevadas concentrações de chumbo iguais ou superiores a 5 mcg/dL em crianças, com indicação de acompanhamento clínico e investigação ambiental. Apesar de as normas da Occupational Safety and Health Administration (OSHA) criadas no final da década de 1970 determinarem que os trabalhadores sejam retirados de ambientes com exposição ao chumbo sempre que apresentarem concentrações sanguíneas acima de 50 a 60 mcg/dL, um painel de especialistas em 2007 recomendou que a retirada deva ser iniciada a partir de uma única dosagem com nível de chumbo acima de 30 mcg/dL, ou com duas medições consecutivas com intervalo de 4 semanas iguais ou superiores a 20 mcg/dL. As metas em longo prazo estabelecidas para trabalhadores são para manter os níveis de chumbo abaixo de 10 mcg/dL e para gestantes evitarem exposição ocupacional ou relacionada com lazer que resulte em níveis sanguíneos acima de 5 mcg/dL. As normas da Environmental Protection Agency (EPA) vigentes desde 2010 determinam que os construtores que realizem reformas, consertos e pinturas em residências construídas antes de 1978 e em locais ocupados por crianças devem ser certificados e seguir normas específicas de trabalho para prevenção de contaminação por chumbo.

B. Intoxicação por chumbo orgânico

O tratamento inicial consiste em descontaminação da pele e prevenção de exposição adicional. O tratamento das convulsões requer o uso de anticonvulsivantes apropriados. Pode-se tentar quelação empírica caso haja concentrações altas de chumbo no sangue.

ARSÊNICO

O arsênico é um elemento que ocorre naturalmente na crosta terrestre, com longa história de uso como constituinte de produtos comerciais e industriais, como componente de produtos farmacêuticos e como agente de envenenamento deliberado. Entre as aplicações comerciais recentes do arsênico estão seu uso na manufatura de semicondutores, conservantes de madeira para aplicação industrial (p. ex., madeira naval ou postes elétricos), ligas não ferrosas, vidro, herbicidas e nitarsona, um arsênico orgânico usado em produtos farmacêuticos para aves domésticas. Em algumas regiões do mundo, a água do solo pode conter níveis altos de arsênico que tenham vazado de depósitos minerais naturais. A presença de arsênico na água potável no delta do Ganges na Índia e em Bangladesh atualmente é reconhecida como um dos maiores problemas ambientais do mundo. Avaliações de risco ambiental sugeriram que o arsênico com origem nos resíduos da combustão de carvão (p. ex., cinzas de carvão) em depósito de lixo não pavimentado pode contaminar o lençol freático. A arsina, um gás de hidreto de arsênico (AsH_3), é utilizada predominantemente em semicondutores, mas também pode ser produzida por acidente quando uma combinação natural de minerais contendo arsênico entra em contato com soluções ácidas.

É de interesse histórico que a solução de Fowler, que contém 1% de arsenito de potássio, tenha sido muito utilizada como medicamento para diversas doenças entre o século XVIII e meados do século XX. Os arsênicos orgânicos foram os primeiros antimicrobianos*, tendo sido amplamente usados na primeira metade do século XX até serem suplantados pelas sulfonamidas e por outros agentes mais efetivos e menos tóxicos.

Outros arsênicos orgânicos, em especial a lewisita (dicloro-[2-clorovinil]arsina), foram desenvolvidos no início do século XX como arma química. O trióxido de arsênico foi reintroduzido na farmacopeia dos Estados Unidos no ano 2000 como fármaco-órfão para tratar recidiva de leucemia promielocítica aguda, e seu uso tem aumentado em protocolos experimentais para tratamento de câncer (ver Capítulo 54). O melarsoprol, outro arsênico trivalente, é usado no tratamento da tripanossomíase africana avançada (ver Capítulo 52).

Farmacocinética

Os compostos solúveis de arsênico são bem absorvidos pelos tratos respiratório e gastrintestinal (Tabela 57-1). A absorção percutânea é limitada, mas pode ser clinicamente significativa após exposição intensa a reagentes de arsênico concentrado. A maior parte do arsênico inorgânico absorvido é submetida à metilação, principalmente no fígado, a ácido monometilarsônico e ácido dimetilarsônico que são secretados, junto com o arsênico inorgânico residual, pela urina. Quando a absorção crônica diária é inferior a 1.000 mcg de arsênico inorgânico insolúvel, cerca de dois terços da dose absorvida são excretados na urina em 2 a 3 dias. Após ingestões maciças, a meia-vida de eliminação é prolongada. A inalação de compostos de arsênico de baixa solubilidade pode resultar em retenção prolongada nos pulmões e talvez não se reflita em maior excreção urinária de arsênico. Esse elemento se liga a grupos sulfidrila presentes em tecidos ceratinizados e, cessada a exposição, é possível encontrar níveis elevados em pelos, unhas e pele, mesmo após os valores urinários terem voltado ao normal. Entretanto, a presença de arsênico em pelos e unhas como resultado de deposição externa talvez seja indistinguível daquela decorrente de absorção interna.

*A "bala mágica" (*magic bullet*) de Paul Ehrlich para sífilis (arsfenamina, salvarsan) era um arsênico.

booksmedicos.org

Farmacodinâmica

Acredita-se que os compostos arsênicos exerçam seus efeitos tóxicos por diversos modos de ação. A interferência na função enzimática pode resultar de ligação com grupo sulfidrila por arsênico trivalente ou por substituição de fosfato. O arsênico inorgânico ou seus metabólitos talvez induzam estresse oxidativo, alterem a expressão gênica e interfiram na transdução de sinal celular. Embora considerando a base molar, o arsênico trivalente inorgânico (As^{3+}, arsenito) geralmente é 2 a 10 vezes mais tóxico do que o arsênico pentavalente inorgânico (As^{5+}, arsenato). Sabe-se que há interconversão *in vivo*, e observou-se todo o espectro de toxicidade do arsênico após exposição suficiente de ambas as formas. Pesquisas recentes sugerem que a forma trivalente dos metabólitos metilados (p. ex., ácido monometilarsônico [MMAIII]) seja mais tóxica do que os compostos inorgânicos originais. A menor eficiência na metilação de MMA a DMA, resultando em maior porcentagem de MMA na urina, tem sido associada a aumento do risco de efeitos colaterais crônicos. A metilação do arsênico requer a presença de *S*-adenosilmetionina, um doador universal de metil no organismo, e os distúrbios associados ao arsênico no metabolismo do carbono 1 podem ressaltar alguns efeitos epigenéticos induzidos pelo arsênico, como alteração na expressão gênica.

O gás arsina é oxidado *in vivo* e produz efeito hemolítico potente associado a alteração no fluxo iônico pela membrana dos eritrócitos; também prejudica a respiração celular em outros tecidos. O arsênico é comprovadamente carcinogênico em seres humanos e tem sido associado a câncer de pulmão, pele e bexiga. Os organismos marinhos podem conter grandes quantidades do arsênico orgânico trimetilado arsenobetaína, assim como grande variedade de arsenoaçúcares e arsenolipídeos. A arsenobetaína não produz efeitos tóxicos conhecidos quando ingerida por mamíferos e é excretada inalterada na urina; os arsenoaçúcares são parcialmente metabolizados a ácido dimetilarsínico. Há pouco tempo identificou-se o ácido tiodimetilarsínico como um metabólito comum, porém menor, do arsênico em seres humanos, com importância toxicológica desconhecida.

Principais formas de intoxicação por arsênico

A. Intoxicação aguda por arsênico inorgânico

Minutos a horas após a exposição a altas doses (dezenas a centenas de miligramas) de compostos arsênicos inorgânicos insolúveis, muitos sistemas são afetados. Os sinais e sintomas gastrintestinais iniciais incluem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Derrame capilar difuso e perda gastrintestinal de líquidos podem causar hipotensão, choque e morte. A toxicidade cardiopulmonar, incluindo miocardiopatia congestiva, edema pulmonar cardiogênico ou não cardiogênico e arritmias ventriculares, pode ocorrer imediatamente ou após algumas semanas. A pancitopenia costuma ocorrer em uma semana, e o pontilhado basofílico de eritrócitos surge logo após. Os efeitos sobre o sistema nervoso central, incluindo delírio, encefalopatia e coma, podem ocorrer nos primeiros dias de intoxicação. Após 2 a 6 semanas, é possível surgir neuropatia periférica sensório-motora ascendente. Essa neuropatia finalmente pode envolver a musculatura proximal e causar insuficiência respiratória neuromuscular. Meses após uma intoxicação aguda, é possível identificar estrias brancas (linhas de Aldrish-Mees) nas unhas.

A possibilidade de intoxicação aguda por arsênico inorgânico deve ser considerada em indivíduos que se apresentem com gastrenterite de instalação súbita associada à hipotensão e acidose metabólica. As suspeitas crescem quando a esses achados iniciais acrescentam-se disfunção cardíaca, pancitopenia e neuropatia periférica. O diagnóstico pode ser confirmado com a demonstração de quantidades aumentadas de arsênico inorgânico e seus metabólitos na urina (caracteristicamente na ordem de vários milhares de microgramas nos primeiros 2 a 3 dias após a intoxicação aguda sintomática). O arsênico desaparece com rapidez do sangue e, exceto em pacientes anúricos, os níveis sanguíneos não devem ser usados com propósitos diagnósticos. O tratamento é feito com base em descontaminação intestinal, cuidados intensivos de suporte e quelação imediata com **unitiol**, 3 a 5 mg/kg por via intravenosa a cada 4 a 6 horas, ou **dimercaprol**, 3 a 5 mg/kg por via intramuscular a cada 4 a 6 horas. Em pesquisas realizadas em animais, a eficácia da quelação foi maior quando administrada minutos após a exposição; portanto, se a suspeita for grande, o tratamento não deve ser postergado por dias a semanas até que se possa obter confirmação laboratorial.

O succímero também se mostrou efetivo em modelos animais e possui maior índice terapêutico que o dimercaprol. Entretanto, como nos Estados Unidos só se encontra disponível para administração oral, seu uso não é aconselhável para tratamento inicial de intoxicação aguda por arsênico, uma vez que a gastrenterite intensa e o edema esplâncnico provavelmente limitariam a absorção por essa via de administração.

B. Intoxicação crônica por arsênico inorgânico

A intoxicação crônica por arsênico inorgânico também resulta em sinais e sintomas multissistêmicos. Efeitos não carcinogênicos francos podem ser evidenciados após absorção crônica de mais de 0,01 mg/kg/dia (~ 500 a 1.000 mcg/dia em adultos). O período até o aparecimento dos sintomas varia com a dose e com a tolerância interindividual. Sintomas constitucionais como fadiga, perda de peso e fraqueza podem estar presentes, assim como anemia, queixas gastrintestinais inespecíficas e neuropatia periférica sensório-motora, particularmente disestesia com distribuição em meia e luva. As alterações cutâneas – entre os efeitos mais característicos – se desenvolvem anos após a exposição e incluem hiperpigmentação com padrão em "pingos de chuva" e hiperceratoses envolvendo mãos e pés (Figura 57-1). Também podem ocorrer doença vascular periférica e hipertensão portal não cirrótica. Estudos epidemiológicos sugerem uma possível ligação entre hipertensão, mortalidade por doença cardiovascular, diabetes, doença respiratória crônica não maligna e resultados adversos na reprodução. Muitos anos após a exposição a doses de arsênico não suficientemente altas para desencadear outros efeitos agudos ou crônicos, podem surgir câncer de pulmão, pele, bexiga e até em outras localizações. Algumas pesquisas sugerem que a fumaça de tabaco pode interagir de forma sinérgica com o arsênico, aumentando o risco de alguns resultados adversos para a saúde.

A administração de arsenito em esquemas quimioterápicos contra câncer, frequentemente em doses diárias de 10 a 20 mg durante semanas a poucos meses, foi associada a prolongamento do intervalo QT no ECG e, às vezes, a arritmias ventriculares malignas, como *torsades de pointes*.

O diagnóstico de intoxicação crônica por arsênico envolve a integração de achados clínicos com a confirmação de exposição.

booksmedicos.org

FIGURA 57-1 Lesões dermatológicas associadas à ingestão crônica de arsênico na água. (Fotografia cortesia de Dipankar Chakraborti, PhD)

A concentração urinária somada de arsênico inorgânico e seus metabólitos primários MMA e DMA é inferior a 20 mcg/L na população geral. A elevação na concentração urinária associada aos efeitos adversos fracos pode retornar ao normal dias após a cessação da exposição. Considerando a grande quantidade de arsênico orgânico não tóxico, todos os frutos do mar devem ser evitados por no mínimo três dias antes da coleta de urina com propósitos diagnósticos. O conteúdo de arsênico em pelos e unhas (normalmente inferior a 1 ppm) algumas vezes revela exposição passada, mas os resultados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista a possibilidade de contaminação externa.

O tratamento de pacientes com intoxicação crônica por arsênico consiste primariamente na interrupção da exposição e em cuidados inespecíficos de suporte. Embora nos pacientes sintomáticos com concentração urinária alta de arsênico seja possível considerar a utilização empírica de quelação oral de curto prazo com **unitiol** ou com **succímero**, não foram comprovados benefícios adicionais em comparação com suspensão isolada da exposição. Estudos preliminares sugerem que a suplementação dietética com folato – que se acredita ser um cofator na metilação do arsênico – tenha algum valor em indivíduos expostos, particularmente do sexo masculino e com deficiência de folato.

C. Intoxicação por gás arsina

O envenenamento por gás arsina produz um padrão distintivo de intoxicação dominado por efeitos hemolíticos profundos. Após período de latência, que pode variar de 2 a 24 horas desde a inalação (dependendo do grau de exposição), ocorre hemólise intravascular maciça. Os sintomas iniciais incluem mal estar, cefaleia, dispneia, fraqueza, náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia e hemoglobinúria. A insuficiência renal oligúrica, consequência de depósito de hemoglobina nos túbulos renais, frequentemente surge em 1 a 3 dias. Nas exposições maciças, podem ocorrer efeitos letais sobre a respiração celular antes do desenvolvimento de insuficiência renal. Os níveis urinários de arsênico aumentam, mas raramente há oportunidade de confirmar o diagnóstico durante o período crítico de doença. O tratamento se baseia em cuidados intensivos de suporte – incluindo exsanguineotransfusão, hidratação agressiva e, nos casos com insuficiência renal, hemodiálise. Os agentes quelantes disponíveis atualmente não se mostraram úteis, do ponto de vista clínico, nos casos de envenenamento por arsina.

MERCÚRIO

O mercúrio metálico, o único metal que se encontra na forma líquida em condições normais, desde a antiguidade vem atraindo o interesse acadêmico e científico. Cedo descobriu-se que a mineração de mercúrio era uma atividade perigosa para a saúde. Como a utilização industrial de mercúrio se tornou comum nos últimos 200 anos, novas formas de toxicidade foram sendo identificadas em associação a diversas transformações do metal. No início dos anos 1950, uma misteriosa epidemia de malformações congênitas e de doenças neurológicas ocorreu na vila de pescadores de Minamata no Japão. Descobriu-se que o agente causador foi o metilmercúrio contaminando frutos do mar a partir da descarga industrial de uma fábrica localizada nas proximidades. Além do mercúrio elementar e do alquilmercúrio (incluindo o metilmercúrio), outros mercuriais importantes são sais de mercúrio inorgânico e compostos de aril mercúrio, cada um deles com padrão clínico relativamente peculiar de toxicidade.

O mercúrio é minerado predominantemente como HgS em combinação natural no cinábrio, para então ser convertido a diversas formas químicas comerciais. As principais aplicações comerciais e industriais do mercúrio são encontradas na produção eletrolítica de cloro e soda cáustica; na manufatura de equipamentos elétricos, termômetros e outros instrumentos; em lâmpadas fluorescentes, e em amálgama dentário. A utilização ampla do mercúrio elementar na produção artesanal de ouro é um problema crescente em diversos países em desenvolvimento. Desde 2014 um tratado internacional firmado no âmbito das Nações Unidas restringe estritamente a transferência internacional de mercúrio elementar. O uso de mercúrio na indústria farmacêutica e em biocidas foi bastante reduzido nos últimos anos, mas ainda pode ser encontrado em antissépticos e em medicamentos populares. O timerosal, um conservante organomercurial, em parte metabolizado a etilmercúrio, foi removido de quase todas as vacinas em que era utilizado. A liberação ambiental do mercúrio a partir da queima de combustíveis fósseis, que contribui para a bioacumulação de metilmercúrio em peixes, continua sendo fonte de preocupação em algumas regiões do mundo. Há exposição a baixas concentrações de mercúrio a partir de restaurações dentárias feitas com amálgama, mas não se confirmou toxicidade sistêmica a partir dessa fonte.

Farmacocinética

A absorção de mercúrio varia consideravelmente dependendo da forma química do metal. O mercúrio elementar é muito

booksmedicos.org

volátil e pode ser absorvido pelos pulmões (Tabela 57-1). O metal é mal absorvido pelo trato gastrintestinal íntegro. A inalação de mercúrio é a principal forma de exposição ocupacional. Os compostos orgânicos de alquilmercúrio de cadeia curta são voláteis e de potencial maléfico, tanto por inalação como por ingestão. A absorção percutânea do mercúrio metálico e do mercúrio inorgânico pode representar um problema clínico após exposição maciça aguda ou crônica em longo prazo. Os compostos de alquilmercúrio parecem ser bem absorvidos pela pele, e o contato agudo com poucas gotas de dimetilmercúrio tem resultado em toxidade tardia grave. Após a absorção, o mercúrio é distribuído aos tecidos em poucas horas, sendo que a concentração máxima ocorre nos rins. O mercúrio inorgânico é excretado na urina e nas fezes. A excreção segue um modelo de multicompartimentos: a maior parte é excretada em semanas a meses, mas uma fração pode ficar retida nos rins e no cérebro por anos. Após inalação de vapor de mercúrio elementar, os níveis urinários de mercúrio declinam com meia-vida de cerca de 1 a 3 meses. O metilmercúrio, com meia-vida total no sangue e no corpo de cerca de 50 dias, é excretado na bile e na circulação êntero-hepática, com mais de dois terços posteriormente excretados nas fezes. O mercúrio se liga a grupos sulfidrila nos tecidos ceratinizados e, assim como ocorre com o chumbo e o arsênico, são encontrados traços nos pelos e nas unhas.

Principais formas de intoxicação por mercúrio

O mercúrio interage com grupos sulfidrila *in vivo*, inibindo enzimas e alterando membranas celulares. O padrão clínico de intoxicação por mercúrio depende em grande parte da forma química do metal e da via e intensidade da exposição.

A. Aguda

A inalação aguda de vapores de mercúrio elementar pode causar pneumonite química e edema pulmonar não cardiogênico. É possível haver gengivoestomatite aguda e sequelas neurológicas (ver texto adiante). A ingestão aguda de sais de mercúrio inorgânico, como cloreto de mercúrio, pode resultar em gastrenterite hemorrágica corrosiva potencialmente letal, seguida em horas ou dias por necrose tubular aguda e insuficiência renal oligúrica.

B. Crônica

A intoxicação crônica por inalação de vapor de mercúrio resulta na tríade clássica formada por tremor, distúrbios neuropsiquiátricos e gengivoestomatite. O tremor costuma se iniciar como tremor intencional fino das mãos, mas a face também pode estar envolvida, podendo evoluir para movimentos coreiformes dos membros. As manifestações neuropsiquiátricas são comuns e incluem perda de memória, fadiga, insônia e anorexia. É possível haver mudanças insidiosas no humor, como acanhamento, isolamento e depressão juntamente com raiva explosiva ou rubor (um padrão de comportamento referido como **eretismo**). Pesquisas recentes sugerem que a exposição a doses baixas pode produzir efeitos neurológicos subclínicos. Após exposição a doses altas, pode ocorrer gengivoestomatite, algumas vezes acompanhada por amolecimento de dentes. Com testes eletrodiagnósticos, é possível detectar lesão de nervo periférico, mas é raro que haja neuropatia periférica franca. A acrodinia é uma reação idiossincrásica rara à exposição subaguda ou crônica ao mercúrio e ocorre principalmente em crianças. Caracteriza-se por eritema doloroso dos membros e pode estar associada a hipertensão, diaforese, anorexia, insônia, irritabilidade ou apatia e exantema miliar. A exposição crônica a sais de mercúrio inorgânico, algumas vezes via aplicação tópica em cremes cosméticos, tem sido associada a sintomas neurológicos e toxicidade renal em relatos e séries de casos.

A intoxicação por metilmercúrio afeta principalmente o sistema nervoso central e resulta em parestesias, ataxia, disacusia, disartria e redução progressiva do campo visual. Os sinais e sintomas da intoxicação podem surgir várias semanas a meses após o início da exposição. O metilmercúrio é uma toxina que afeta a função reprodutiva. A exposição pré-natal a doses elevadas pode levar a deficiência intelectual e síndrome tipo paralisia cerebral na prole. A exposição pré-natal a baixas concentrações de metilmercúrio tem sido associada a risco de déficit subclínico no desenvolvimento neurológico.

Em um relatório publicado em 2004 pelo Comitê de Revisão Sobre Segurança de Vacinas (Immunization Safety Review Committee) do Institute of Medicine, concluiu-se que as evidências disponíveis seriam favoráveis à rejeição de relação causa-efeito entre as vacinas contendo timerosal e o autismo. De forma semelhante, em um recente estudo de coorte retrospectivo conduzido pelos CDC, não se confirmou associação causal entre exposição precoce pré-natal ou pós-natal a vacinas contendo timerosal e distúrbios neuropsicológicos tardios na infância.

O dimetilmercúrio é uma forma de mercúrio orgânico raramente encontrada, mas bastante neurotóxica, podendo ser letal em pequenas quantidades.

O diagnóstico de intoxicação por mercúrio envolve a integração dos dados obtidos com anamnese, exame físico e exames laboratoriais confirmatórios ou outras evidências de exposição. Se não houver exposição ocupacional, a concentração urinária do metal costuma ser inferior a 5 mcg/L, e o mercúrio corporal total é inferior a 5 mcg/L. Em 1990, o Comitê para Índices de Exposição Biológica (Biological Exposure Index [BEI] Committee) da American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) recomendou que a exposição em locais de trabalho deveria resultar em concentração urinária inferior a 35 mcg por grama de creatinina e concentração de mercúrio corporal total inferior a 15 mcg/L após uma semana de trabalho. Para reduzir o risco de neurotoxicidade por metilmercúrio, a EPA e a Food and Drug Administration (FDA) têm advertido gestantes, mulheres que possam estar grávidas, lactantes e crianças menores a evitar consumir peixes com níveis elevados de mercúrio (p. ex., peixe-espada) e a limitar o consumo de peixes com baixo teor de mercúrio a não mais que 340 g (ou duas refeições médias) por semana.

Tratamento

A. Exposição aguda

Além dos cuidados de suporte intensivos, a quelação imediata com **unitiol**, pelas vias oral ou intravenosa, **dimercaprol** intramuscular ou **succímero** oral pode ser útil para reduzir a nefrotoxicidade após exposição aguda a sais de mercúrio inorgânico. A hidratação agressiva ajuda a manter o débito urinário, mas, se houver insuficiência renal aguda, é possível que haja necessidade de hemodiálise ou de hemodiafiltração em conjunto com

booksmedicos.org

quelação. Considerando que a eficácia da quelação declina com o tempo decorrido desde a exposição, o tratamento não deve ser postergado até que se instale oligúria ou outros efeitos sistêmicos importantes.

B. Exposição crônica

O **unitiol** e o **succímero** aumentam a excreção urinária de mercúrio após inalação aguda ou crônica de mercúrio elementar, mas o impacto desse tratamento sobre a evolução clínica não foi determinado. Demonstrou-se que o dimercaprol redistribui o mercúrio a partir de outros tecidos para o sistema nervoso central e, como o cérebro é um órgão-alvo-chave, o dimercaprol não deve ser usado no tratamento de indivíduos expostos a mercúrio elementar ou orgânico. Dados limitados sugerem que succímero, unitiol e *N*-acetil-L-cisteína (NAC) aumentam a depuração do metilmercúrio.

FARMACOLOGIA DOS QUELANTES

Os agentes quelantes são fármacos usados para prevenir ou reverter os efeitos tóxicos de um metal pesado sobre uma enzima ou outro alvo celular, ou para acelerar a eliminação de metal do organismo. Ao formar um complexo com o metal pesado, o agente quelante o deixa indisponível para interações tóxicas com grupos de enzimas funcionais ou outras proteínas, coenzimas, nucleófilos celulares e membranas. Os agentes quelantes contêm um ou mais átomos coordenados, geralmente oxigênio, enxofre ou nitrogênio, que doam um par de elétrons a um íon metal catiônico para formar uma ou mais ligações covalentes coordenadas. Dependendo do número de ligações, o complexo pode ser denominado mono, bi ou polidentado. A Figura 57-2 apresenta o quelante hexadentado formado pela interação de edetato (etilenodiaminotetra-acetato) com um átomo de metal, como o chumbo.

Em alguns casos, o efeito mobilizador de metal de um agente quelante terapêutico pode não apenas aumentar a excreção do metal – um efeito desejável – mas também redistribuí-lo a outros órgãos vitais. Essa possibilidade foi demonstrada para o dimercaprol, que redistribui mercúrio e arsênico ao cérebro, ao mesmo tempo em que aumenta sua excreção urinária. Embora diversos agentes quelantes tenham capacidade de mobilizar cádmio, sua tendência a redistribuí-lo aos rins e aumentar sua nefrotoxicidade impede que tenham valor terapêutico nos casos de intoxicação por esse metal.

Além de remover do organismo o metal-alvo com efeitos tóxicos, alguns agentes quelantes podem aumentar a excreção de cátions essenciais, como zinco, nos casos do EDTA de cálcio e do ácido dietilenotriaminopenta-acético (DTPA), e de zinco e cobre, nos casos do succímero. Não se comprovou a importância clínica desse efeito, embora dados de pesquisas com animais sugiram a possibilidade de impacto adverso no desenvolvimento. Se houver necessidade de quelação prolongada durante o período pré-natal ou na primeira infância, deve-se considerar suplementação judiciosa de zinco na dieta.

Quanto maior for a meia-vida do metal em um determinado órgão, menor será a efetividade da quelação para sua remoção. Por exemplo, no caso de quelação de chumbo com EDTA de cálcio ou com succímero, ou de quelação de plutônio com DTPA, o metal será mais efetivamente removido dos tecidos moles do que dos ossos, onde a incorporação à matriz óssea resulta em retenção prolongada.

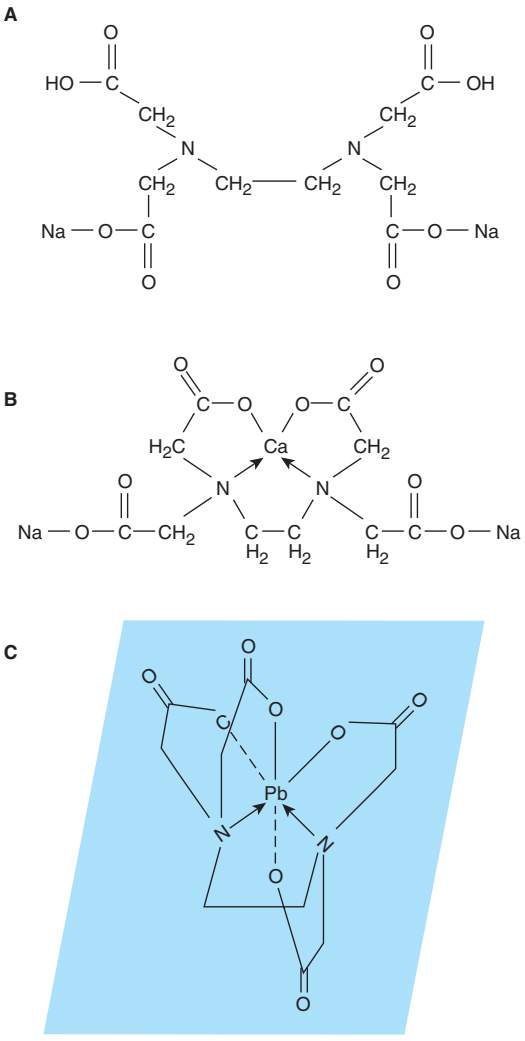


FIGURA 57-2 Formação de sal e quelato com edetato (etilenodiaminotetra-acetato, EDTA). **A.** Em uma solução com sal de cálcio dissódico de EDTA, os íons sódio e hidrogênio encontram-se química e biologicamente disponíveis. **B.** Em soluções de edetato de cálcio dissódico, o cálcio se encontra ligado ao nitrogênio por ligações covalentes coordenadas e por ligações iônicas usuais. **C.** No quelato chumbo-edetato, o chumbo é incorporado a cinco anéis heterocíclicos. (Adaptada com autorização de Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. Originalmente publicada por Lange Medical Publications. McGraw-Hill, 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Na maioria dos casos, a capacidade dos agentes quelantes de evitar ou reduzir os efeitos adversos dos metais tóxicos parece ser maior quando esses agentes são administrados logo após a exposição aguda ao metal. O uso de agentes quelantes dias a semanas após a suspensão da exposição aguda – ou seu uso no tratamento de intoxicação crônica – ainda pode ser associado ao aumento na excreção do metal. Contudo, nesse ponto da evolução, a capacidade dessa maior excreção de mitigar o efeito patológico da exposição ao metal talvez esteja reduzida.

Os agentes quelantes mais importantes atualmente em uso nos Estados Unidos serão descritos a seguir.

booksmedicos.org

DIMERCAPROL (2,3-DIMERCAPTOPROPANOL, BAL)

O dimercaprol (Figura 57-3), um líquido oleoso, incolor e com odor intenso semelhante ao de mercaptano, foi desenvolvido no Reino Unido durante a Segunda Guerra Mundial como antídoto terapêutico contra o envenenamento produzido pela arma química lewisita contendo arsênico. Ficou conhecido, então, como British anti-Lewisite, ou BAL. Considerando que as soluções aquosas de dimercaprol são instáveis e sofrem oxidação rapidamente, o medicamento é dispensado em solução de óleo de amendoim a 10% e deve ser administrado por injeção intramuscular, frequentemente dolorosa.

Em modelos animais, o dimercaprol evita e reverte a inibição pelo arsênico das enzimas que contêm sulfidrila e, quando administrado logo após a exposição, tem capacidade de proteger contra os efeitos letais de arsênicos inorgânicos e orgânicos. Os dados obtidos em seres humanos indicam que o medicamento pode aumentar a taxa de excreção de arsênico e de chumbo, com possível benefício terapêutico no tratamento de intoxicação aguda por arsênico, chumbo e mercúrio.

Indicações e toxicidade

O dimercaprol está aprovado pela FDA para tratamento como agente único de envenenamento agudo por arsênico e mercúrio inorgânicos e para tratamento de envenenamento grave por chumbo quando usado em combinação com edetato dissódico de cálcio (EDTA; ver adiante). Embora os estudos sobre seu metabolismo em seres humanos sejam limitados, o dimercaprol parece ser absorvido com rapidez e metabolizado após administração intramuscular, sendo excretado pelos rins em 4 a 8 horas. Os modelos animais indicam que talvez haja excreção biliar, mas o papel dessa via de excreção em seres humanos e outros detalhes de sua biotransformação seguem sem esclarecimento.

Quando usado em doses terapêuticas, o dimercaprol foi associado a alta incidência de efeitos colaterais, incluindo hipertensão, taquicardia, náuseas, vômitos, lacrimejamento, salivação, febre (particularmente em crianças) e dor no local da injeção. Seu uso também foi associado a trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina – fatores que podem limitar as injeções intramusculares em razão do risco de formação de hematoma no local de aplicação. Apesar de seus efeitos protetores em animais bastante intoxicados, o dimercaprol pode provocar redistribuição de arsênico e mercúrio para o sistema nervoso central, e não está indicado para tratamento dos casos com intoxicação crônica. Os análogos hidrossolúveis do dimercaprol – unitiol e succímero – apresentam maiores índices terapêuticos e o substituíram em vários cenários.

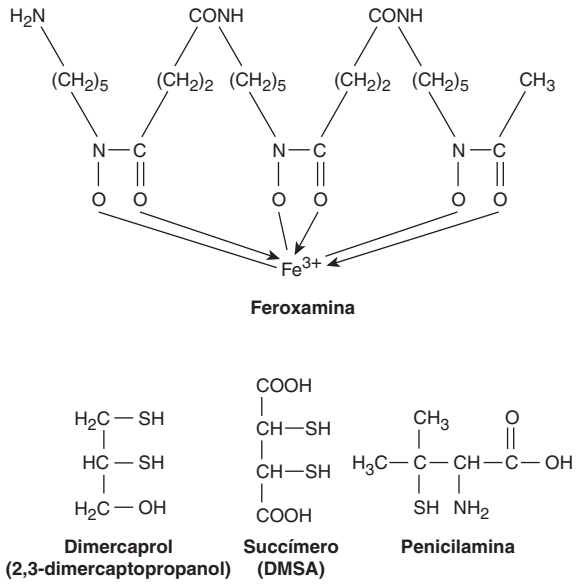


FIGURA 57-3 Estrutura química de diversos quelantes. A feroxamina (ferioxamina) sem o ferro quelado é a desferroxamina. Aqui, é representada para mostrar os grupos funcionais; o ferro é, na realidade, mantido em um sistema de aprisionamento. As estruturas *in vivo* dos complexos metal-quelante para dimercaprol, succímero, penicilamina e unitiol (ver texto) não são conhecidas e talvez envolvam a formação de ligações dissulfeto com aminoácidos. (Adaptada com autorização de Meyers FH, Jawetz E, e Goldfien A: *Review of Medical Pharmacology*, 7th ed. Originalmente publicado por Lange Medical Publications. McGraw-Hill, 1980. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)

SUCCÍMERO (ÁCIDO DIMERCAPTOSSUCCÍNICO, DMSA)

O succímero é um análogo hidrossolúvel do dimercaprol e, assim como esse agente, em pesquisas com animais, mostrou-se capaz de prevenir e reverter a inibição induzida pelo metal de enzimas contendo sulfidrila e proteger contra os efeitos letais do arsênico. Em seres humanos, o tratamento com succímero está associado a aumento na excreção urinária e a redução na concentração sanguínea de chumbo. Também é capaz de reduzir o conteúdo de mercúrio nos rins, principais órgãos-alvo dos sais de mercúrio inorgânico. Nos Estados Unidos, o succímero é formulado apenas para uso por via oral, mas há relatos de sucesso com formulações por via intravenosa em outros países. Após administração oral, sua absorção é rápida, porém um pouco variável. Os níveis máximos de succímero ocorrem em cerca de três horas. O fármaco se liga *in vivo* ao aminoácido cisteína para formar dissulfetos mistos 1:1 e 1:2, possivelmente nos rins, e talvez sejam esses complexos que atuem como quelantes. Dados experimentais sugerem que a proteína de resistência multifármaco 2 (Mrp2, de *multidrug-resistance protein-2*), parte de um grupo de proteínas envolvidas na excreção celular de xenobióticos, facilita a excreção renal de compostos de mercúrio ligados ao succímero transformado e ao unitiol. A meia-vida de eliminação do succímero transformado é de cerca de 2 a 4 horas.

Indicações e toxicidade

O succímero foi aprovado pela FDA para tratamento de crianças com concentrações sanguíneas de chumbo acima de 45 mcg/dL, mas também costuma ser usado em adultos. A posologia é 10 mg/kg por via oral três vezes ao dia. A administração oral de succímero produz efeitos comparáveis aos do EDTA parenteral na redução da concentração sanguínea de chumbo e superou o EDTA no tratamento em regime ambulatorial de pacientes capazes de absorver o fármaco por via oral. Contudo, a despeito da capacidade demonstrada do succímero e do EDTA de aumentar a eliminação de chumbo, seu valor na reversão de toxicidade estabelecida por esse metal ou sua capacidade de melhorar os resultados clínicos ainda deverão ser confirmados

booksmedicos.org

por ensaio clínico controlado com placebo. Em um trabalho recente realizado em ratos jovens expostos ao chumbo, doses elevadas de succímero reduziram a disfunção neurocognitiva produzida pelo chumbo quando administrado a animais com exposição a doses moderadas e doses elevadas do metal. Por outro lado, quando administrado ao grupo controle não exposto ao chumbo, o succímero foi associado à redução no desempenho neurocognitivo. Com base em sua ação protetora contra os efeitos do arsênico em animais e em sua capacidade de mobilizar mercúrio dos rins, o succímero também tem sido usado no tratamento de intoxicações por arsênico e por mercúrio.

Em ensaios clínicos restritos, o succímero foi bem tolerado. Ele produz impacto desprezível nas reservas de cálcio, ferro e magnésio do organismo. Ele induz aumento leve na excreção urinário de zinco e, de forma menos consistente, de cobre. Esse efeito sobre o equilíbrio de oligoelementos não tem sido associado a efeitos adversos francos, mas seu impacto em longo prazo sobre o desenvolvimento nervoso não foi determinado. Os efeitos colaterais mais comuns são os distúrbios gastrintestinais, incluindo anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, que ocorrem em menos de 10% dos pacientes. Foram relatadas erupções cutâneas, algumas vezes levando à suspensão do medicamento, em menos de 5% dos pacientes. Observaram-se elevações leves e reversíveis nas aminotransferases em 6 a 10% dos pacientes, além de casos isolados de neutropenia leve a moderada.

EDETATO DISSÓDICO DE CÁLCIO (ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRACÉTICO, EDTA)

O ácido etilenodiaminotetracético (Figura 57-2) é um quelante eficiente *in vitro* de muitos metais divalentes e trivalentes. Para prevenção de depleção de cálcio potencialmente letal, o tratamento da intoxicação pelo metal só deve ser realizado com a forma dissódica de cálcio do EDTA (edetato dissódico de cálcio).

O EDTA penetra relativamente mal na membrana celular e, portanto, sua ação como quelante é muito melhor para íons de metais extracelulares do que para íons intracelulares.

O caráter iônico altamente polar do EDTA limita sua absorção quando administrado por via oral. Além disso, a administração oral pode aumentar a absorção de chumbo nos intestinos. Consequentemente, o EDTA deve ser administrado via infusão intravenosa. Em pacientes com função renal preservada, o EDTA é excretado com rapidez por filtração glomerular, com 50% da dose injetada aparecendo na urina em uma hora. O EDTA mobiliza chumbo de tecidos moles, causando aumento marcante em sua excreção urinária e declínio correspondente em sua concentração sanguínea. Nos pacientes com insuficiência renal, a excreção do fármaco – e seus efeitos de mobilização do metal – pode ser retardada.

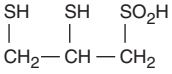
Indicações e toxicidade

O edetato dissódico de cálcio está indicado principalmente para quelação de chumbo, mas pode ser usado também em casos de envenenamento por zinco, manganês e alguns radionuclídeos pesados. Em um recente ensaio prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado avaliando o *edetato dissódico* (e não o edetato dissódico de cálcio) observou-se redução significativa nos eventos cardiovasculares em um subgrupo de pacientes diabéticos com histórico de infarto do miocárdio. Há necessidade de estudos complementares para replicar os achados e explorar os possíveis mecanismos benéficos.

Considerando que o fármaco e os metais mobilizados são excretados pela urina, o fármaco é contraindicado em pacientes anúricos. Nesses casos, foi descrito o uso de doses baixas de EDTA em combinação com hemodiálise de alto fluxo ou hemofiltração. Há relatos de nefrotoxicidade do EDTA, mas na maioria dos casos esse efeito pode ser prevenido mantendo-se débito urinário adequado, evitando-se dose excessiva e limitando-se o curso de tratamento a cinco dias consecutivos ou menos. O EDTA pode resultar em depleção temporária de zinco com importância clínica não esclarecida. Análogos do EDTA, os sais dissódicos de cálcio e zinco do pentetato de DTPA, têm sido usados para remover (remoção terapêutica de material radiativo [“*decorporation*”]) certos transurâmicos, terras raras, metais da transição e isótopos, e, em 2004, foram aprovados pela FDA para tratamento de contaminação por plutônio, amerício e cúrio.

UNITIOL (ÁCIDO DIMERCAPTO-PROPANOSSULFÔNICO, DMPS)

O unitiol, um agente quelante dimercapto, hidrossolúvel, análogo ao dimercaprol, está disponível na Rússia e em outros antigos países soviéticos desde 1958 e na Alemanha desde 1976. Nos Estados Unidos, está disponível em farmácias de manipulação desde 1999. O unitiol pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Sua biodisponibilidade por via oral é de cerca de 50%, com níveis sanguíneos máximos em aproximadamente 4 horas. Mais de 80% da dose intravenosa é excretada na urina, em geral como sulfetos cíclicos de DMPS. A meia-vida média de eliminação de unitiol total (fármaco original e produtos de sua transformação) é de cerca de 20 horas. O unitiol apresenta efeitos protetores contra a ação tóxica do mercúrio e arsênico em modelos animais, e aumenta a excreção de mercúrio, arsênico e chumbo em seres humanos. Pesquisas com animais e alguns relatos de caso sugerem que o unitiol possa ser útil no tratamento de intoxicação por compostos de bismuto.



Unitiol

Indicações e toxicidade

O unitiol não tem indicações aprovadas pela FDA, mas as pesquisas experimentais e a análise de seu perfil farmacológico e farmacodinâmico sugerem que a administração intravenosa desse fármaco seja vantajosa em comparação com o dimercaprol intramuscular ou com succímero oral para o tratamento inicial de intoxicação aguda grave por mercúrio ou arsênico inorgânicos. As formulações aquosas de unitiol (geralmente 50 mg/mL em água destilada) podem ser administradas na dosagem de 3 a 5 mg/kg a cada 4 horas por infusão intravenosa lenta ao longo de 20 minutos. Se após alguns dias de tratamento observar-se estabilização dos estados cardiovascular e gastrintestinal, talvez seja possível mudar para administração oral de 4 a 8 mg/kg a cada 6 a 8 horas. O unitiol oral também é considerado uma alternativa ao succímero oral no tratamento de intoxicação por chumbo.

booksmedicos.org

O unitiol está associado a baixa incidência global de efeitos colaterais (< 4%). Reações dermatológicas autolimitadas (exantema ou urticária) são os efeitos colaterais mais comumente relatados, embora tenham sido publicados casos isolados de reações alérgicas maiores, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Considerando que a infusão intravenosa rápida pode produzir vasodilatação e hipotensão, o unitiol deve ser administrado em infusão lenta ao longo de 15 a 20 minutos.

PENICILAMINA (D-DIMETILCISTEÍNA)

A penicilamina (Figura 57-3) é um derivado hidrossolúvel da penicilina, de cor branca e cristalina. A D-penicilamina é menos tóxica do que o L-isômero e, consequentemente, é a forma terapêutica preferencial. A penicilamina é absorvida com rapidez no intestino e é resistente à degradação metabólica.

Indicações e toxicidade

A penicilamina é usada principalmente para tratar intoxicação por cobre ou evitar acúmulo de cobre, como ocorre na doença de Wilson (degeneração hepatocelular). Também é utilizada no tratamento de artrite reumatoide grave (ver Capítulo 36). Sua capacidade de aumentar a excreção urinária de chumbo e mercúrio levou a seu uso no tratamento ambulatorial de pacientes com intoxicação por esses metais, mas o succímero, com seu maior poder de mobilização de metais e melhor perfil de efeitos adversos, tem substituído a penicilamina para essas indicações.

Observam-se efeitos colaterais em até um terço dos pacientes tratados com penicilamina. As reações de hipersensibilidade incluem exantema, prurido e febre, e o fármaco deve ser usado com extrema cautela, ou não ser usado, no caso de pacientes com história de alergia à penicilina. Também há relatos de nefrotoxicidade com proteinúria, e o uso prolongado pode causar insuficiência renal. A pancitopenia tem sido associada à ingestão do fármaco por período prolongado. A deficiência de piridoxina é um efeito tóxico frequente relacionado com outras formas da substância, mas raramente é encontrada com o isômero D. Um derivado acetilado, a *N*-acetilpenicilamina, tem sido usada de forma experimental em casos de intoxicação por mercúrio e talvez tenha maior capacidade de mobilização de metal, mas não está comercialmente disponível.

DESFERROXAMINA

A desferroxamina é isolada a partir do *Streptomyces pilosus*. Liga-se avidamente ao ferro (Figura 57-3), mas pouco a oligoelementos metálicos essenciais. Além disso, embora competindo por ferro livre em proteínas carreadoras (hemossiderina e ferritina), não compete por ferro biologicamente quelado, como o encontrado em citocromos e hemoproteínas microssomais e mitocondriais. Em consequência, é o quelante parenteral preferencial para os casos de intoxicação por ferro (ver Capítulos 33 e 58). O tratamento com desferroxamina mais hemodiálise pode ser útil para toxicidade por alumínio em pacientes com insuficiência renal. A desferroxamina é mal absorvida quando administrada por via oral, podendo aumentar a absorção de ferro quando administrada por essa via. Portanto, deve ser usada por via intramuscular ou, preferencialmente, intravenosa. Acredita-se que seja metabolizada, mas a via não foi determinada. O complexo quelante de ferro é excretado na urina, frequentemente tornando-a laranja avermelhada.

A administração intravenosa rápida pode resultar em hipotensão. Reações idiossincrásicas adversas como rubor, desconforto abdominal e exantema também têm sido observadas. Complicações pulmonares (p. ex., síndrome de desconforto respiratório agudo) foram relatadas em alguns pacientes tratados com infusão de desferroxamina por mais de 24 horas, e neurotoxicidade e maior suscetibilidade a algumas infecções (p. ex., *Yersinia enterocolitica*) foram descritas após tratamento em longo prazo de doenças com sobrecarga de ferro (p. ex., talassemia maior).

DEFERASIROX

O deferasirox é um quelante tridentado com alta afinidade por ferro e baixa afinidade por outros metais, como zinco e cobre. É ativo e bem absorvido por via oral. Na circulação, liga-se ao ferro, e o complexo é excretado na bile. O deferasirox foi aprovado pela FDA em 2005 para tratamento oral de sobrecarga de ferro causada por transfusões de sangue, um problema relacionado com o tratamento de talassemia e de síndrome mielodisplásica. A experiência acumulada em mais de cinco anos sugere que o uso diário em longo prazo geralmente é bem tolerado, com os efeitos colaterais mais comuns sendo distúrbios gastrintestinais leves a moderados (< 15% dos pacientes) e exantema cutâneo (≈ 5% dos pacientes).

AZUL DA PRÚSSIA (HEXACIANOFERRATO FÉRRICO)

O hexacianoferrato férrico (azul da prússia insolúvel) é um composto cristalino hidratado no qual átomos de Fe^{2+} e Fe^{3+} são coordenados com grupos cianetos em estrutura molecular cúbica. Embora tenha sido usado como pigmento comercial azul-escuro por quase 300 anos, apenas há três décadas sua possível utilidade como quelante farmacológico foi reconhecida. Primeiro por troca iônica e, então, por aprisionamento mecânico ou adsorção, o composto tem alta afinidade para determinados cátions univalentes, particularmente césio e tálio. Utilizado por via oral, o azul da prússia insolúvel tem absorção gastrintestinal mínima (< 1%). Considerando que os complexos que ele forma com césio ou tálio não são absorvíveis, a administração oral do quelante reduz a absorção intestinal ou interrompe a circulação êntero-hepática ou enteroentérica desses cátions, acelerando, então, sua eliminação nas fezes. Nas séries de casos clínicos, o uso do azul da prússia foi associado a declínio na meia-vida biológica (i.e., retenção *in vivo*) de césio radiativo e tálio.

Indicações e toxicidade

Em 2003, a FDA aprovou o azul da prússia para tratamento de contaminação por césio radiativo (^{137}Cs) e intoxicação por sais de tálio. A aprovação foi acelerada por preocupações sobre a possibilidade de disseminação de contaminação por césio radiativo por ação de terroristas usando dispositivos de dispersão ("bomba suja"). O fármaco é parte da estratégia nacional de estocagem de matéria-prima farmacêutica e material médico mantida pelo CDC (http://www.bt.cdc.gov/stockpile/#material). (***Nota:*** embora formas solúveis de azul da prússia, como hexacianoferrato

booksmedicos.org

férrico de potássio, possam mais úteis nos casos de intoxicação por tálio, apenas a forma insolúvel está atualmente disponível como fármaco.

Após exposição ao ^{137}Cs ou a sais de tálio, a dosagem aprovada para tratamento de adultos é de 3 g por via oral 3 vezes ao dia; a dosagem pediátrica correspondente (2 a 12 anos) é de 1 g por via oral 3 vezes ao dia. O acompanhamento seriado da radiatividade urinária e fecal (^{137}Cs) e da concentração urinária de tálio determina a duração do tratamento. Medidas adjuntas de suporte para possível doença aguda causada por radiação (^{137}Cs) ou para toxicidade sistêmica do tálio devem ser instituídas de acordo com a necessidade.

O azul da prússia não foi associado a efeitos colaterais significativos. A constipação, que pode ocorrer em alguns casos, deve ser tratada com laxantes ou dieta com maior teor de fibras dietéticas.

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
Azul da prússia
Deferasirox
Desferroxamina
Dimercaprol (BAL em óleo)
Edetato cálcico [EDTA de cálcio] (bersenato de cálcio dissódico)
Penicilamina
Pentetato de cálcio trissódico ([DTPA cálcico] e pentetato de zinco trissódico [DTPA zíncico])
Succímero
Unitiol

REFERÊNCIAS

Chumbo

Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. CDC: Atlanta, GA. 2012. http:// www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf.

Brubaker CJ et al: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. Neurotoxicology 2010;31:259.

Carlisle JC et al: A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. J Environ Sci Health Part A 2009;44:1200.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. CDC, 2010. http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/ LeadandPregnancy2010.pdf.

Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Lead. EPA: Research Triangle Park, NC. 2013. Available at: http://epa.gov/ncea/isa/ lead.htm.

Eum KD et al: Prospective cohort study of lead exposure and electrocardiographic conduction disturbances in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Environ Health Perspect 2011;119:940.

Kosnett MJ et al: Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect 2007;115:463.

Lanphear BP et al: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual development: An international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005;113:894.

Weisskopf MG et al: A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the Department of Veterans Affairs Normative Aging Study. Circulation 2009;120:1056.

Arsênico

Caldwell KL et al: Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. J Exp Sci Environ Epid 2009;19:59.

Chen Y et al: Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: Prospective cohort study. BMJ 2011;342:d2431.

Gamble MV: Folate and arsenic metabolism: A double-blind, placebo-controlled folic acid supplementation trial in Bangladesh. Am J Clin Nutr 2006;84:1093.

National Research Council: Critical Aspects of EPA's IRIS Assessment of Inorganic Arsenic: Interim Report. Washington, DC: The National Academies Press, 2013.

Naujokas MF et al: The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. Environ Health Perspect 2013;121:295.

Parvez F et al: A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). Thorax 2010;65:528.

Vahter M: Effects of arsenic on maternal and fetal health. Annu Rev Nutr 2009;29:381

Mercúrio

Bellinger DC et al: Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: The New England Children's Amalgam Trial. Environ Health Perspect 2007;115:440.

Caldwell KL et al: Total blood mercury concentrations in the U.S. population: 1999-2006. Int J Hyg Environ Health 2009;212:588.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Mercury exposure among household users and nonusers of skin-lightening creams produced in Mexico-California and Virginia, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:33.

Environmental Protection Agency. What you need to know about mercury in fish and shellfish. http://water.epa.gov/scitech/swguidance/fishshellfish/outreach/advice_index.cfm.

Franzblau A et al: Low-level mercury exposure and peripheral nerve function. Neurotoxicology 2012;33:299.

Grandjean P et al: Adverse effects of methylmercury: Environmental health research implications. Environ Health Perspect 2010;118:1137.

Hertz-Picciotto I et al: Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. Environ Health Perspect 2010;118:161.

Lederman SA et al: Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. Environ Health Perspect 2008;116:1085.

Yorifuji T et al: Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. Epidemiology 2008;19:3.

Agentes quelantes

Agarwal MB: Deferasirox: Oral, once daily iron chelator—an expert opinion. Indian J Pediatr 2010;77:185.

Bradberry S, Vale A: A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clin Toxicol 2009;47:841.

Dargan PI et al: Case report: Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. Crit Care 2003;7:R1.

Escolar E et al: The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014;7(1):15.

Kosnett MJ: Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): Protective or perilous? Clin Pharmacol Ther 2010;88:412.

Kosnett MJ: The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. J Med Toxicol 2013;9:347.

Smith D et al: The scientific basis for chelation: animal studies and lead chelation. J Med Toxicol 2013;9:326.

Thompson DF, Called ED: Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? Ann Pharmacother 2004;38:1509.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O quadro é altamente suspeito de intoxicação aguda por chumbo. Tintas à base de chumbo são utilizadas como cobertura anticorrosiva em estruturas de ferro e aço, e polimento e cortes usando maçarico podem resultar em exposição a alta dose de poeira de chumbo inalada. A dosagem do chumbo no sangue total seria um exame diagnóstico essencial. Caso fosse confirmada a elevação na concentração sanguínea de chumbo, a principal intervenção terapêutica deveria ser o afastamento do indivíduo do trabalho, evitando a exposição até que a concentração sanguínea fosse reduzida e os sintomas desaparecessem. Se a concentração sanguínea de chumbo estiver acima de 80 mcg/dL (cerca de 4 μmol/L), o tratamento com um agente quelante, como succímero oral ou edetato dissódico de cálcio, deve ser enfaticamente considerado. Ao retornar ao trabalho, o paciente deverá usar equipamento individual de proteção respiratória, sendo essencial a adesão às medidas de proteção do trabalhador.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

58

Tratamento do paciente envenenado

Kent R. Olson, MD

ESTUDO DE CASO

Uma senhora de 62 anos com história de depressão é encontrada em seu apartamento em estado letárgico. Há um vidro vazio de bupropiona sobre a mesa de cabeceira. Ao chegar ao setor de emergência, a paciente não responde a estímulos verbais ou dolorosos. Ela apresenta uma breve convulsão generalizada, seguida por parada respiratória. O médico da emergência procede à intubação endotraqueal e administra fármacos por via intravenosa, seguidos por outra substância via tubo nasogástrico. A paciente é admitida na unidade de tratamento intensivo e se recupera na manhã seguinte. Que fármaco deve ser usado por via intravenosa para prevenir outras convulsões? Que substância costuma ser usada para adsorver fármacos ainda presentes no trato gastrintestinal?

Ocorrem cerca de 1 milhão de casos de envenenamento anualmente nos Estados Unidos, mas o número de casos fatais é pequeno. A maioria das mortes ocorre por superdosagem intencional suicida em adultos ou adolescentes. O número de mortes de crianças por ingestão acidental de fármaco ou produto doméstico tóxico foi bastante reduzido nos últimos 40 anos, como resultado de embalagens mais seguras e de programas educacionais de prevenção efetivos.

Mesmo com exposição grave, a intoxicação raramente é fatal se a vítima receber atenção médica imediata e cuidados de suporte de boa qualidade. Uma abordagem cuidadosa em caso de insuficiência respiratória, hipotensão, convulsões e distúrbios termorreguladores tem resultado em melhora da sobrevida dos pacientes que chegam vivos ao hospital.

Este capítulo revisa os princípios básicos das intoxicações, da condução inicial e do tratamento especializado, incluindo os métodos usados para aumentar a eliminação dos fármacos e das toxinas.

TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA

O termo **toxicocinética** inclui absorção, distribuição, excreção e metabolismo de toxinas, de doses tóxicas de agentes terapêuticos e de seus metabólitos. O termo **toxicodinâmica** é usado para os efeitos deletérios dessas substâncias sobre as funções corporais. Embora haja algumas semelhanças entre a farmacocinética e a toxicocinética da maioria das substâncias, há também diferenças importantes. A mesma cautela se aplica à farmacodinâmica e à toxicodinâmica.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICOCINÉTICA

Volume de distribuição

O volume de distribuição (V_d) é definido pelo volume aparente no qual uma substância é distribuída no organismo (ver Capítulo 3). Um V_d grande indica que a substância não é facilmente acessível a medidas visando à purificação do sangue, como a hemodiálise. Exemplos de fármacos com V_d grande (> 5 L/kg) incluem antidepressivos, antipsicóticos, antimaláricos, opioides, propranolol e verapamil. Aqueles com V_d considerado pequeno (< 1 L/kg) incluem salicilatos, etanol, fenobarbital, lítio, ácido valproico e fenitoína (ver Tabela 3-1).

Depuração

A depuração é uma medida do volume de plasma depurado de uma substância por unidade de tempo (Capítulo 3). A depuração total para a maioria dos fármacos é a soma das depurações obtidas via excreção renal e via metabolismo hepático. Ao planejar uma estratégia de desintoxicação, é importante conhecer a contribuição de cada órgão para a depuração total. Por

booksmedicos.org

exemplo, se um fármaco é 95% depurado pelo metabolismo hepático e apenas 5% por excreção renal, o aumento, mesmo que drástico, na concentração urinária da substância, terá pouco efeito sobre a eliminação global.

A superdosagem de um fármaco pode alterar os processos farmacocinéticos normais, e esse fato deve ser considerado quando se aplicam os conceitos de cinética aos pacientes envenenados. Por exemplo, a dissolução de comprimidos ou a velocidade de esvaziamento gástrico podem se tornar mais lentas, de modo que a absorção e os efeitos tóxicos máximos sejam retardados. Os fármacos podem lesionar a barreira epitelial do trato gastrintestinal e, assim, aumentar a absorção. Se a capacidade do fígado de metabolizar a substância for ultrapassada, o efeito de primeira passagem será reduzido e maior quantidade da substância será disponibilizada à circulação. Se houver um aumento substancial na concentração do fármaco no sangue, a capacidade de ligação proteica será ultrapassada, resultando em aumento da fração livre e maior efeito tóxico. Em dosagens normais, a maioria dos fármacos é eliminada com velocidade proporcional à concentração plasmática (cinética de primeira ordem). Se a concentração plasmática for muito alta e o metabolismo normal estiver saturado, a velocidade de eliminação pode se tornar fixa (cinética de ordem zero). Essa alteração na cinética pode prolongar substancialmente a meia-vida sérica e aumentar a toxicidade.

ASPECTOS ESPECIAIS DA TOXICODINÂMICA

Os princípios gerais de dose-resposta descritos no Capítulo 2 são relevantes quando se quer estimar a gravidade potencial de um envenenamento. Quando se ponderam os dados quantitativos de dose-resposta, tanto o índice terapêutico como a sobreposição das curvas das respostas terapêutica e tóxica devem ser considerados. Por exemplo, dois fármacos podem ter o mesmo índice terapêutico, mas faixas de segurança de dose distintas caso suas curvas de dose-resposta não sejam iguais. Para alguns fármacos, como os sedativo-hipnóticos, o principal efeito tóxico é uma extensão direta de sua ação terapêutica, o que pode ser observado em sua curva graduada de dose-resposta (ver Figura 22-1). No caso de um fármaco com curva de dose-resposta linear (fármaco A), os efeitos letais podem ocorrer com 10 vezes a dose terapêutica normal. Por outro lado, um fármaco cuja curva alcance um platô (fármaco B) pode não ser letal com 100 vezes a dose normal.

Para muitos fármacos, ao menos parte dos efeitos tóxicos difere de sua ação terapêutica. Por exemplo, a intoxicação por fármacos que apresentam efeitos semelhantes aos da atropina (p. ex., antidepressivos tricíclicos) reduz a transpiração, dificultando a dissipação de calor. Na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, é possível que haja aumento da atividade muscular ou crises convulsivas; como consequência, a produção de calor pelo corpo é aumentada, podendo haver hiperpirexia letal. A superdosagem de fármacos que produzem depressão do sistema cardiovascular, como β-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, pode alterar profundamente não apenas a função cardíaca, mas todas aquelas que dependam do fluxo sanguíneo. Entre essas funções estão eliminação renal e hepática da toxina e de qualquer outro fármaco que esteja sendo administrado.

■ ABORDAGEM AO PACIENTE ENVENENADO

COMO MORRE O PACIENTE ENVENENADO?

A compreensão dos mecanismos que mais comumente levam à morte nos casos de intoxicação pode ajudar o profissional de saúde a tratar seus pacientes de forma efetiva. Muitas toxinas deprimem o sistema nervoso central (SNC), resultando em obnubilação ou coma. Os pacientes comatosos frequentemente perdem os reflexos de proteção de suas vias respiratórias, assim como o impulso respiratório. Desse modo, como resultado de obstrução das vias respiratórias pela língua flácida, podem morrer por aspiração de conteúdo gástrico para a árvore traqueobrônquica ou por parada respiratória. Essas são as causas mais comuns de morte por superdosagem de narcóticos e sedativos-hipnóticos (p. ex., barbitúricos e álcool).

Em casos de intoxicação, também é frequente a ocorrência de toxicidade cardiovascular. A hipotensão pode ser causada por depressão da contratilidade cardíaca; hipovolemia por vômitos e diarreia ou por sequestro de volume; colapso vascular periférico por bloqueio de receptores α-adrenérgicos responsáveis por manter o tônus vascular; ou arritmias cardíacas. A hipotermia ou a hipertermia causadas por exposição, assim como por efeitos desreguladores da temperatura de muitos fármacos, também podem produzir hipotensão. Arritmias letais, como taquicardia e fibrilação ventriculares, podem ocorrer com sobredose de muitos fármacos cardioativos, como efedrina, anfetaminas, cocaína, digitálicos e teofilina, e de fármacos geralmente não considerados cardioativos, como antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos e alguns análogos opioides.

É possível haver hipoxia celular a despeito de ventilação adequada e administração de oxigênio quando o envenenamento é por cianeto, sulfeto de hidrogênio, monóxido de carbono e outros tóxicos que interfiram no transporte ou na utilização do oxigênio. Esses pacientes podem não estar cianóticos, mas a hipoxia celular será evidente pelo desenvolvimento de taquicardia, hipotensão, acidose láctica grave e sinais de isquemia ao eletrocardiograma (ECG).

Convulsões, hiperatividade muscular e rigidez podem resultar em morte. As convulsões podem causar aspiração pulmonar, hipoxia e lesão cerebral. A hipertermia pode resultar em hiperatividade muscular mantida, podendo levar a colapso muscular e mioglobinúria, insuficiência renal, acidose láctica e hiperpotassemia. Entre os fármacos e venenos que comumente causam convulsão estão antidepressivos, isoniazida (INH), difenidramina, cocaína e anfetaminas.

Outras lesões orgânicas podem ocorrer após envenenamento e algumas vezes com instalação tardia. O paraquat ataca o tecido pulmonar, resultando em fibrose pulmonar que se inicia vários dias após a ingestão. Necrose hepática maciça causada por intoxicação por paracetamol ou por certos cogumelos resulta em encefalopatia hepática e morte 48 a 72 horas ou mais após a ingestão.

Finalmente, alguns pacientes podem morrer antes de chegar ao hospital em razão dos efeitos comportamentais da substância ingerida resultando em lesão traumática. A intoxicação por álcool ou fármacos sedativo-hipnóticos é um fator contribuinte comum para acidentes automobilísticos. Os pacientes sob influência de alucinógenos como fenciclidina (PCP) ou dietilamida do ácido

booksmedicos.org

lisérgico (LSD) estão sujeitos a traumatismo quando se tornam agressivos ou quando sofrem queda de altura.

TRATAMENTO INICIAL DO PACIENTE ENVENENADO

A condução inicial de pacientes em coma, apresentando convulsão ou com outra alteração do nível de consciência, deve seguir a mesma abordagem independentemente da substância envolvida: as medidas de suporte são o tratamento básico ("**ABCD**") das intoxicações.

Primeiro, as **vias respiratórias** (***a****irways*) devem estar desimpedidas, sem vômito ou qualquer tipo de obstrução; se necessário, deve-se estabelecer acesso a vias respiratórias oral ou endotraqueal. Para muitos pacientes, o simples posicionamento em decúbito lateral esquerdo será suficiente para mover a língua flácida e liberar a via respiratória. A **ventilação** (***b****reathing*) deve ser avaliada por observação, oximetria de pulso e, se persistir dúvida, gasometria arterial. Os pacientes com insuficiência respiratória devem ser entubados e ventilados mecanicamente. A **circulação** deve ser avaliada por observação contínua da frequência cardíaca, da pressão arterial, do débito urinário e da perfusão periférica. Deve-se instalar linha de acesso intravenoso e coletar amostra de sangue para determinação da glicemia e outros exames de rotina.

Nesse ponto, todos os pacientes com alterações do nível de consciência devem receber uma carga de **glicose** (**d**extrose) concentrada, a não ser que um teste rápido de glicose feito à beira do leito demonstre ausência de hipoglicemia. Os adultos devem receber 25 g (50 mL de solução de glicose a 50%) por via intravenosa, e as crianças, 0,5 g/kg (2 mL/kg de glicose a 25%). Os pacientes com hipoglicemia podem parecer intoxicados e não há meio rápido e confiável para distingui-los dos pacientes intoxicados. Pacientes alcoolizados ou desnutridos também devem receber 100 mg de tiamina por via intramuscular ou em infusão intravenosa para prevenir a síndrome de Wernicke.

O antagonista opioide naloxona pode ser administrado na dosagem de 0,4 a 2 mg por via intravenosa. A naloxona reverte a depressão respiratória e do SNC causada por todas as variedades de fármacos opioides (ver Capítulo 31). Vale lembrar que esses fármacos causam morte principalmente por depressão respiratória; assim, se já tiverem sido instituídos acesso às vias respiratórias e assistência ventilatória, talvez não haja necessidade de administrar naloxona. Para os pacientes com superdosagem de propoxifeno, codeína e alguns outros opioides, talvez haja necessidade de doses maiores de naloxona. O antagonista de benzodiazepínicos flumazenil (ver Capítulo 22) pode ser útil em pacientes com suspeita de superdosagem de benzodiazepínicos, mas não deve ser utilizado se houver história de superdosagem de antidepressivo tricíclico ou algum distúrbio convulsivo, uma vez que tem potencial de induzir crises convulsivas nesses pacientes.

História e exame físico

Uma vez que as intervenções essenciais iniciais que compõem o ABCD tenham sido instituídas, é possível realizar uma avaliação mais detalhada para um diagnóstico específico. Aqui estão incluídas a obtenção da história disponível e a realização de exame físico orientado pelos aspectos toxicológicos. Outras causas de coma ou convulsão, como traumatismo craniano, meningite ou anormalidades metabólicas, devem ser investigadas e tratadas. Alguns envenenamentos comuns estão descritos em "Síndromes tóxicas comuns".

A. História

Afirmativas acerca da quantidade e mesmo do tipo de substância ingerida em casos de emergência toxicológica podem não ser confiáveis. Ainda assim, familiares, policiais e bombeiros ou paramédicos devem ser instados a descrever o ambiente em que a emergência toxicológica ocorreu e orientados a levar ao setor de atendimento qualquer seringa, frasco vazio, produtos de limpeza ou medicamentos de venda livre que tenham sido encontrados próximo ao paciente envenenado.

B. Exame físico

Deve-se proceder a um breve exame, com ênfase nas áreas com maior probabilidade de fornecer pistas para o diagnóstico toxicológico. Aqui estão incluídos sinais vitais, olhos, boca, pele, abdome e sistema nervoso.

1. Sinais vitais – A avaliação cuidadosa dos sinais vitais (pressão arterial, pulso, respiração e temperatura) é essencial em todas as emergências toxicológicas. Hipertensão arterial e taquicardia são típicas de envenenamento por anfetaminas, cocaína e antimuscarínicos (anticolinérgicos). Hipotensão e bradicardia são características de superdosagem por bloqueadores dos canais de cálcio, β-bloqueadores, clonidina e sedativos-hipnóticos. Hipotensão com taquicardia é comum com antidepressivos tricíclicos, trazodona, quetiapina, vasodilatadores e β-agonistas. A aceleração da respiração é típica de salicilatos, monóxido de carbono e outras toxinas que produzem acidose metabólica ou asfixia celular. A hipertermia pode estar associada a simpatomiméticos, anticolinérgicos, salicilatos e fármacos que causem convulsões ou rigidez muscular. A hipotermia pode ser causada por qualquer agente depressor do SNC, em especial quando acompanhada por exposição a ambiente frio.

2. Olhos – Os olhos representam uma fonte inestimável de informações toxicológicas. A constrição das pupilas (miose) é típica de opioides, clonidina, fenotiazínicos e inibidores da colinesterase (p. ex., inseticidas organofosforados) e coma profundo provocado por sedativos. A dilatação pupilar (midríase) é comum com anfetaminas, cocaína, LSD, atropina e outros anticolinérgicos. O nistagmo horizontal é característico de intoxicação por fenitoína, álcool, barbitúricos e outros sedativos. A presença de nistagmo vertical e horizontal sugere enfaticamente intoxicação por fenciclidina. Ptose e oftalmoplegia são características de botulismo.

3. Boca – A boca pode apresentar sinais de queimadura por substâncias corrosivas ou fuligem de fumaça inalada. É possível perceber odores característicos de álcool, solventes à base de hidrocarbonetos, ou amônia. A intoxicação por cianeto pode ser reconhecida por alguns examinadores como um odor semelhante ao da amêndoa.

4. Pele – A pele com frequência aparece ruborizada, quente e seca nos casos de envenenamento por atropina e outros antimuscarínicos. Há sudorese excessiva com organofosforados, nicotina e simpatomiméticos. A cianose pode ser causada por hipoxemia ou metemoglobinemia. A icterícia pode indicar necrose hepática causada por paracetamol ou por envenenamento pelo cogumelo *Amanita phalloides*.

5. Abdome – O exame do abdome pode revelar íleo paralítico, típico do envenenamento por antimuscarínicos, opioides e

booksmedicos.org

sedativos. Ruídos intestinais hiperativos, cólicas abdominais e diarreia são comuns nos envenenamentos por organofosforados, ferro, arsênico, teofilina, *A. phalloides* e *A. muscaria*.

6. Sistema nervoso – Um exame neurológico minucioso é essencial. Convulsão focal ou déficit motor sugerem lesão estrutural (p. ex., hemorragia intracraniana causada por traumatismo) e não encefalopatia tóxica ou metabólica. Nistagmo, disartria e ataxia são característicos de fenitoína, carbamazepina, álcool e outros sedativos. Fasciculações e hiperatividade muscular são comuns com atropina e outros anticolinérgicos, além de cocaína e outros simpatomiméticos. Rigidez muscular pode ser causada por haloperidol e outros agentes antipsicóticos e por estricnina ou tétano. A hipertonicidade generalizada de músculos e o clônus de membro inferior são típicos da síndrome serotoninérgica. As convulsões, com frequência, são causadas por superdose de antidepressivos (em especial antidepressivos tricíclicos e bupropiona [como no estudo de caso]), cocaína, anfetaminas, teofilina, INH e difenidramina. Coma flácido com abolição de reflexos e, até mesmo, eletrencefalograma isoelétrico podem ser encontrados nos casos de coma profundo causado por sedativo-hipnótico ou outro depressor do SNC, podendo haver confusão com morte cerebral.

Laboratórios e procedimentos de imagem

A. Gasometria arterial

A hipoventilação resulta em aumento da P_{CO_2} (hipercapnia) e redução da P_{O_2} (hipoxia). A P_{O_2} também pode estar baixa em pacientes com pneumonia de aspiração ou edema pulmonar induzido por fármaco. A oxigenação tecidual insuficiente causada por hipoxia, hipotensão ou envenenamento por cianeto resulta em acidose metabólica. A P_{O_2} mede apenas o oxigênio dissolvido no plasma e não o conteúdo de oxigênio no sangue total ou a saturação de oxiemoglobina, podendo parecer normal em pacientes com intoxicação grave por monóxido de carbono. O oxímetro de pulso também pode fornecer leituras falsamente normais nos casos de envenenamento por monóxido de carbono.

B. Eletrólitos

Devem ser medidos sódio, potássio, cloro e bicarbonato. O intervalo aniônico (*anion gap*) é então calculado subtraindo-se os ânions dos cátions medidos:

$$\text{Intervalo aniônico} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Normalmente, a soma dos cátions excede a soma dos ânions em não mais de 12 a 16 mEq/L (ou 8 a 12 mEq/L se a fórmula usada para estimar o intervalo aniônico omitir o nível de potássio). Um intervalo aniônico acima do esperado é causado pela presença de ânions não medidos (lactato, etc.), acompanhando a acidose metabólica. Isso pode ocorrer em diversas situações, como cetoacidose diabética, insuficiência renal ou acidose láctica induzida por choque. Entre os fármacos com capacidade de induzir elevação no intervalo aniônico (Tabela 58-1) estão ácido acetilsalicílico, metformina, metanol, etilenoglicol, isoniazida e ferro.

Alterações no nível sérico de potássio são perigosas porque podem causar arritmias cardíacas. Entre os fármacos capazes de causar hiperpotassemia a despeito de função renal normal estão o próprio potássio, β-bloqueadores, glicosídeos digitálicos, diuréticos poupadores de potássio e flúor. Os fármacos associados à hipopotassemia são bário, β-agonistas, cafeína, teofilina e diuréticos tiazídicos ou de alça.

TABELA 58-1 Exemplos de acidose com aumento do intervalo aniônico induzida por fármaco

Tipo de elevação do intervalo aniônico	Agentes
Metabólitos de ácidos orgânicos	Metanol, etilenoglicol, dietilenoglicol
Acidose láctica	Cianeto, monóxido de carbono, ibuprofeno, isoniazida, metformina, salicilatos, ácido valproico; convulsão, hipoxia ou hipotensão induzidas por qualquer fármaco

Nota: O intervalo aniônico normal calculado a partir de $(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$ fica entre 12 e 16 mEq/L; calculado a partir de $(Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$, fica entre 8 e 12 mEq/L.

C. Provas de função renal

Algumas toxinas têm efeitos nefrotóxicos diretos; em outros casos, a falência renal é causada por choque ou mioglobinúria. Há indicação para dosagem de ureia e creatinina e de exame de urina. O aumento da creatina-cinase (CK, de *creatine kinase*) sérica e da mioglobina urinária sugere necrose muscular causada por convulsão ou rigidez muscular. Cristais de oxalato em grande número na urina sugerem intoxicação por etilenoglicol.

D. Osmolalidade sérica

A osmolalidade sérica calculada varia principalmente em função do sódio e da glicose séricos e do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN*) e pode ser estimada a partir da seguinte fórmula:

$$2 \times Na^+ \text{ (mEq/L)} + \frac{\text{Glicose (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{3}$$

Esse valor calculado é normal entre 280 e 290 mOsm/L. O etanol e outros álcoois podem contribuir de forma significativa para a osmolalidade sérica medida, mas, como não estão incluídos no cálculo, produzem um intervalo osmolar:

$$\text{Intervalo osmolar} = \text{Osmolalidade medida} - \text{Osmolalidade calculada}$$

Na Tabela 58-2, encontram-se a concentração e a contribuição esperada para a osmolalidade sérica em casos de envenenamento por etanol, metanol, etilenoglicol e isopropanol.

*N. de R.T. A ureia sérica é a forma comumente usada no Brasil, com valores normais de 15 a 45 mg/dL. A literatura mundial geralmente descreve resultados sob a forma de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, de *blood urea nitrogen*), cujos valores correspondem a cerca de metade da ureia sérica (8 a 25 mg/dL).

TABELA 58-2 Algumas substâncias que causam intervalo osmolar

Substância[1]	Concentração sérica (mg/dL)	Intervalo osmolar correspondente (mOsm/kg)
Etanol	350	75
Metanol	80	25
Etilenoglicol	200	35
Isopropanol	350	60

[1] Outras substâncias que podem aumentar o intervalo osmolar são propilenoglicol e outros glicois, acetona, manitol e magnésio.

booksmedicos.org

E. Eletrocardiograma

O alargamento do complexo QRS (para mais de 100 milissegundos) é típico de superdosagem por antidepressivos tricíclicos e por quinidina (Figura 58-1). O intervalo QT_c pode estar aumentado (para mais de 440 milissegundos) em muitos envenenamentos, incluindo os por quinidina, antidepressivos e antipsicóticos, lítio e arsênico (consultar também https://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs/). Bloqueio atrioventricular (AV) variável e diversas arritmias atriais e ventriculares são comuns nos casos de envenenamento por digoxina ou outros glicosídeos digitálicos. A hipoxemia causada por envenenamento por monóxido de carbono pode resultar em alterações isquêmicas identificadas no ECG.

F. Exames de imagem

A radiografia simples do abdome pode ser útil porque alguns comprimidos, particularmente de ferro e de potássio, podem ser radiopacos. A radiografia de tórax pode revelar pneumonia por aspiração, pneumonia por hidrocarboneto ou edema pulmonar. Quando houver suspeita de traumatismo craniano, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada (TC).

Exames de rastreamento em toxicologia

É um equívoco comum supor que um "rastreamento" toxicológico amplo seja a melhor maneira de diagnosticar e conduzir um caso de envenenamento agudo. Infelizmente, um reastreamento toxicológico abrangente demanda tempo e tem custo elevado, e pode levar dias para os resultados ficarem disponíveis. Além disso, muitos fármacos altamente tóxicos, como bloqueadores dos canais de cálcio, β-bloqueadores e isoniazida, não estão incluídos no processo de rastreamento. O exame clínico do paciente e alguns exames laboratoriais de rotina geralmente são suficientes para um diagnóstico presuntivo e um plano apropriado de tratamento. Embora os testes de rastreamento possam ser úteis para confirmar uma intoxicação suspeita ou para afastar envenenamento como causa de morte cerebral aparente, sua realização não deve postergar o tratamento necessário.

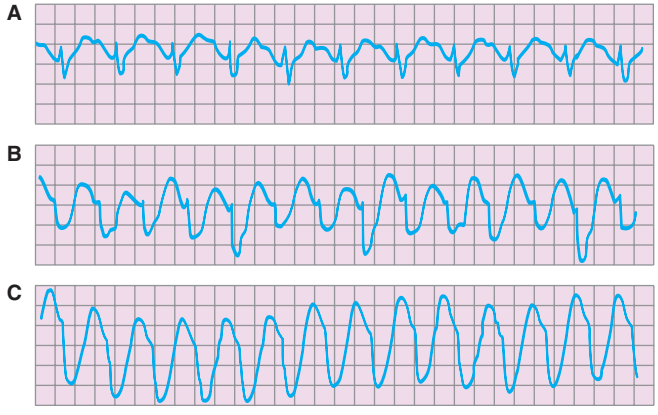


FIGURA 58-1 Alterações no ECG causadas por superdosagem de antidepressivos tricíclicos. **A.** Redução na velocidade de condução intraventricular resultando em prolongamento do intervalo QRS (0,18 s; normal, 0,08 s). **B** e **C.** Taquicardia supraventricular com alargamento progressivo do QRS, podendo ser confundida com taquicardia ventricular. (Reproduzida, com autorização, de Benowitz NL, Goldschlager N: Cardiac disturbances. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF [editors]. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd ed. WB Saunders, 1998. © Elsevier.)

TABELA 58-3 Hemodiálise em casos de superdosagem de fármacos ou de envenenamento[1]

A hemodiálise pode ser indicada dependendo da gravidade da intoxicação ou da concentração sanguínea:
Ácido valproico
Carbamazepina
Etilenoglicol
Fenobarbital
Lítio
Metanol
Metformina
Salicilato
Teofilina
A hemodiálise não é eficaz ou não é útil:
Anfetaminas
Antidepressivos
Antipsicóticos
Benzodiazepínicos
Bloqueadores dos canais de cálcio
Digoxina
Metoprolol e propranolol
Opioides

[1]Essa listagem não é abrangente.

Quando um antídoto específico ou outro tratamento está sendo considerado, é possível que haja indicação de exames laboratoriais quantitativos. Por exemplo, a dosagem da concentração de paracetamol é útil para avaliar a necessidade de terapia antidotal com acetilcisteína. Os níveis séricos de salicilato (ácido acetilsalicílico), etilenoglicol, metanol, teofilina, carbamazepina, lítio, ácido valproico e outros fármacos e venenos podem indicar se há necessidade de hemodiálise (Tabela 58-3).

Descontaminação

Os procedimentos de descontaminação devem ser realizados simultaneamente com estabilização inicial, investigação diagnóstica e avaliação laboratorial. A descontaminação envolve a remoção de toxinas da pele e do trato gastrintestinal.

A. Pele

Roupas contaminadas devem ser removidas por completo e embaladas duplamente para prevenção de envenenamento dos profissionais de saúde e possível análise laboratorial. Deve-se lavar a pele contaminada com água e sabão.

B. Trato gastrintestinal

Há controvérsia acerca da eficácia de medidas para esvaziamento como êmese ou lavagem estomacal, especialmente quando o tratamento é iniciado mais de uma hora após a ingestão. Na maioria dos casos, os toxicologistas clínicos recomendam a administração simples de carvão ativado para que se ligue à substância tóxica ingerida antes que seja absorvida no intestino (como no estudo de caso). Em circunstâncias incomuns, pode-se indicar indução de êmese ou lavagem gástrica.

booksmedicos.org

1. Êmese – Pode-se induzir êmese com xarope de ipecacuanha (nunca com o extrato). Esse método foi previamente utilizado para tratar ingestões por crianças em casa sob supervisão telefônica de médico ou de equipe dos centros de controle de intoxicação. Entretanto, os riscos envolvidos com o uso inadequado superam os benefícios não comprovados, e esse tipo de tratamento raramente é usado em casa ou no hospital. A ipecacuanha não deve ser usada se o veneno suspeito for um agente corrosivo, destilado de petróleo ou algum convulsionante de ação rápida. Métodos anteriormente populares para indução de êmese, como estimulação da faringe com a ponta do dedo, água salgada ou apomorfina, são ineficazes ou perigosos e não devem ser usados.

2. Lavagem gástrica – Se o paciente estiver desperto ou se suas vias respiratórias estiverem protegidas por tubo endotraqueal, pode-se realizar lavagem gástrica com o uso de tubo oro ou nasogástrico – com o maior calibre possível. As soluções para lavagem (geralmente soro fisiológico a 0,9%) devem estar na temperatura do corpo para evitar hipotermia.

3. Carvão ativado – Em razão de sua grande área de superfície, o carvão ativado pode adsorver muitos fármacos e substâncias tóxicas. É mais eficaz quando aplicado na razão de 10:1 entre carvão e dose estimada da toxina pelo peso. O carvão não se liga a ferro, lítio ou potássio, e se liga mal a alcoóis e cianeto. Não parece ser útil em envenenamentos por ácidos e álcalis minerais corrosivos. As pesquisas sugerem que o carvão ativado administrado por via oral isoladamente é tão efetivo quanto as práticas que combinam esvaziamento gástrico (p. ex., êmese induzida por ipecacuanha ou lavagem gástrica) e uso posterior do próprio carvão ativado. Doses repetidas de carvão ativado administradas por via oral talvez aumentem a eliminação sistêmica de algumas substâncias (inclusive carbamazepina, dapsona e teofilina) por um mecanismo conhecido como "diálise intestinal", contudo o benefício clínico não foi comprovado.

4. Catárticos – A administração de um agente catártico (laxante) talvez acelere a remoção das toxinas do trato gastrintestinal e reduza a absorção, no entanto não foram realizados estudos controlados. A irrigação de todo o intestino com solução balanceada de eletrólito e polietilenoglicol pode aumentar a descontaminação intestinal após a ingestão de comprimidos de ferro, fármacos com cobertura entérica, pacotes de drogas ilícitas e corpos estranhos. A solução é administrada por via oral na velocidade de 1 a 2 L/h (500 mL/h em crianças) durante várias horas até que o efluente pelo reto esteja claro.

Antídotos específicos

Há uma ideia popular equívoca de que haveria um antídoto específico para cada veneno. Na realidade, apenas para algumas classes de toxinas existem antídotos específicos. Os principais antídotos e suas características estão listados na Tabela 58-4.

Métodos para aumentar a eliminação das toxinas

Após ter-se procedido ao diagnóstico apropriado e implementado os procedimentos de descontaminação e administração de antídotos, é importante considerar se medidas que aumentam a eliminação, como hemodiálise ou alcalinização da urina, podem ser benéficas. A Tabela 58-3 lista as intoxicações em que a diálise pode ser benéfica.

A. Procedimentos de diálise

1. Diálise peritonial – Embora seja uma técnica relativamente simples e disponível, a diálise peritonial é ineficiente para a remoção da maioria das drogas.

2. Hemodiálise – Esse procedimento é mais efetivo que a diálise peritonial e foi bem estudado. Ele auxilia na correção de desequilíbrios hidreletrolíticos e pode ajudar na remoção de metabólitos tóxicos (p. ex., ácido fórmico no envenenamento por metanol; ácidos oxálico e glicólico no envenenamento por etilenoglicol). A eficiência da diálise peritonial e da hemodiálise varia em função de peso molecular, solubilidade na água, ligação a proteínas, depuração endógena e distribuição corporal da toxina em questão. A hemodiálise é particularmente útil nos casos de superdosagem nos quais a substância desencadeadora possa ser removida e em que haja desequilíbrio hidreletrolítico a ser corrigido (p. ex., envenenamento por salicilato).

B. Diurese forçada e manipulação do pH urinário

Uma medida anteriormente muito usada, mas sem valor comprovado, a diurese forçada pode causar sobrecarga de volume e alterações eletrolíticas, não sendo recomendada. A eliminação renal de algumas poucas toxinas pode ser aumentada por alterações no pH urinário. Por exemplo, a alcalinização da urina é útil nos casos de superdosagem de salicilato. A acidificação pode aumentar a concentração urinária de algumas substâncias como fenciclidina e anfetaminas, mas não é recomendada pelo risco de agravamento de complicações renais causadas por rabdomiólise, que costuma acompanhar a intoxicação.

■ SÍNDROMES TÓXICAS COMUNS

PARACETAMOL

O paracetamol é um dos fármacos comumente envolvidos em tentativas de suicídio e intoxicações acidentais, tanto como agente único como em combinação com outros fármacos. A ingestão aguda de mais de 150 a 200 mg/kg (crianças) ou de 7 g (adultos) é considerada potencialmente tóxica. Um metabólito altamente tóxico é produzido no fígado (ver Figura 4-5).

No início, o paciente é assintomático ou apresenta sintomas gastrintestinais leves (náuseas, vômitos). Após 24 a 36 horas, surgem evidências de lesão hepática, com aumento da aminotransferase e hipoprotrombinemia. Nos casos graves, há falência hepática fulminante, levando a encefalopatia hepática e morte. Também pode haver insuficiência renal.

A gravidade do envenenamento é estimada pela dosagem da concentração sérica do paracetamol. Se a concentração estiver acima de 150 a 200 mg/L cerca de 4 horas após a ingestão, o paciente apresenta risco de lesão hepática. (Alcoolistas crônicos e pacientes fazendo uso de fármacos que aumentem a produção de metabólitos tóxicos pelo complexo P450 têm risco aumentado com níveis mais baixos.) O antídoto acetilcisteína atua como um substituto da glutationa, ligando-se ao metabólito tóxico à medida que é produzido. Sua efetividade é maior quando administrado de forma precoce, devendo ser iniciado, se possível, nas primeiras 8 a 10 horas. Nos pacientes com insuficiência hepática fulminante, pode haver necessidade de transplante de fígado.

booksmedicos.org

TABELA 58-4 Exemplos de antídotos específicos

Antídoto	Veneno	Comentários
Acetilcisteína	Paracetamol	Melhores resultados quando administrada nas 8-10 h seguintes à superdosagem. Acompanhar com provas de função hepática e dosagem dos níveis sanguíneos de paracetamol. Pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV) e oral (VO)
Atropina	Intoxicação por anticolinesterase: organofosforados, carbamatos	Uma dose inicial de 1-2 mg (para crianças, 0,05 mg/kg) é administrada por via IV e, se não houver resposta, deve ser dobrada a cada 10-15 min, sendo a redução do sibilo e da secreção pulmonar o desfecho terapêutico esperado
Atropina	Intoxicação com instalação rápida por cogumelos com predominância de sintomas muscarínicos	Útil para controle dos sintomas muscarínicos. ***Nota:*** inútil nos casos de envenenamento de início tardio por cogumelos
Bicarbonato de sódio	Fármacos cardiotóxicos depressores de membrana (antidepressivos tricíclicos, quinidina etc.)	Com 1-2 mEq/kg em bolo por via IV, geralmente revertem-se os efeitos cardiotóxicos (alargamento de QRS, hipotensão). Administrar com cautela nos casos com insuficiência cardíaca (evitar sobrecarga de sódio)
Cálcio	Fluoreto; bloqueadores dos canais de cálcio	Nos casos com superdosagem grave de bloqueador dos canais de cálcio, podem ser necessárias grandes doses. Iniciar com 15 mg/kg por via IV.
Desferroxamina	Sais de ferro	Se o envenenamento for grave, administrar 15 mg/kg/h por via IV. Um total de 100 mg de desferroxamina elimina 8,5 mg de ferro
Anticorpos antidigoxina	Digoxina e glicosídeos cardíacos relacionados	Um frasco neutraliza 0,5 mg de digoxina; entre as indicações estão arritmias graves, hiperpotassemia
Esmolol	Teofilina, cafeína, metaproterenol	β-bloqueador de ação breve. Realizar infusão de 25-50 mcg/kg/min por via IV
Etanol	Metanol, etilenoglicol	Calcula-se uma dose de ataque a fim de proporcionar concentração sanguínea de, no mínimo, 100 mg/dL (42 g/70 kg em adultos). O fomepizol (ver adiante) é mais fácil de usar
Flumazenil	Benzodiazepínicos	A dosagem para adultos é de 0,2 mg por via IV, repetida, se necessário, até o máximo de 3 mg. *Não administrar a pacientes com convulsão, dependência de benzodiazepínico ou superdosagem de tricíclicos*
Fomepizol	Metanol, etilenoglicol	Mais convenientes que o etanol. Administrar 15 mg/kg; repetir a cada 12 h
Glucagon	β-bloqueadores	A administração de 5-10 mg em bolo por via IV pode reverter hipotensão e bradicardia
Hidroxocobalamina	Cianeto	Dose para adultos de 5 g por via IV sendo administrados durante 15 min. Converte cianeto em cianocobalamina (vitamina B_{12})
Naloxona	Narcóticos, outros derivados opioides	Antagonista específico de opioides; administrar 0,4-2 mg inicialmente por via IV, IM ou subcutânea (SC). Podem ser necessárias doses maiores para reverter os efeitos das superdosagens de propoxifeno, codeína ou fentanila. A duração da ação (2-3 h) pode ser significativamente menor do que a do opioide sendo antagonizado
Oxigênio	Monóxido de carbono	Administrar a 100% com alto fluxo em máscara sem reinalação. O uso de câmara hiperbárica é controverso, mas frequentemente recomendado nos envenenamentos graves
Fisostigmina	Sugerida nos casos de delírio causado por agentes anticolinérgicos	Dose em adultos de 0,5-1 mg por via IV administrada lentamente. Os efeitos são transitórios (30-60 min), e a dose mínima efetiva pode ser repetida quando os sintomas retornarem. Pode causar bradicardia, aumento de secreções brônquicas e convulsão. Manter atropina pronta para reverter efeitos excessivos. *Não utilizar em casos de superdosagem por antidepressivos tricíclicos*
Pralidoxima (2-PAM)	Organofosforados inibidores da colinesterase	Dose em adultos de 1 g por via IV, a ser repetida a cada 3 ou 4 h, de acordo com a necessidade, ou, preferencialmente, em infusão constante de 250-400 mg/h. Não foram comprovados benefícios no envenenamento por carbamatos; benefícios incertos no envenenamento estabelecido por organofosforados

ANFETAMINAS E OUTROS ESTIMULANTES

As drogas estimulantes comumente usadas de forma abusiva nos Estados Unidos incluem metanfetamina (*crank*, cristal), metilenodioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*) e cocaína (*crack*), além de alguns fármacos como pseudoefedrina e efedrina (como no fitoterápico *Ma-huang*) (ver Capítulo 32). A cafeína costuma ser adicionada a suplementos dietéticos como "acelerador do metabolismo" ou para "queimar gorduras". Novos análogos sintéticos das anfetaminas, como 3,4-metilenodioxipirovalerona (MDPV) e diversos derivados da metcatinona, estão se tornando drogas populares vendidas nas ruas como "sais de banho" com nomes como *IvoryWave*, *Bounce*, *Bubbles*, *MadCow* e *MeowMeow**.

Nas doses geralmente utilizadas como estimulante por adictos, euforia e vivacidade são acompanhadas por sensação de poder e bem-estar. Em doses maiores, podem ocorrer inquietação, agitação e psicose aguda, acompanhadas por hipertensão

*N. de T. Em tradução livre, onda de marfim, pancada, bolhas, vaca louca e miau miau, respectivamente.

booksmedicos.org

e taquicardia. Hiperatividade muscular prolongada ou convulsões podem contribuir para hipertermia e rabdomiólise. Foram relatadas temperaturas corporais de até 42°C. A hipertermia pode causar lesão cerebral, hipotensão, coagulopatia e insuficiência renal.

O tratamento para a toxicidade do estimulante inclui medidas gerais de suporte, conforme descrito anteriormente. Não há antídoto específico. As convulsões e a hipertermia são as manifestações mais perigosas e devem ser tratadas de modo agressivo. As convulsões costumam ser tratadas com benzodiazepínicos intravenosos (p. ex., lorazepam). A temperatura é reduzida com remoção das roupas, pulverização com água tépida e estimulação do resfriamento por evaporação com ventilador. Nos casos de temperatura corporal muito elevada (p. ex., > 40 a 41°C), utiliza-se paralisia neuromuscular para abolir rapidamente a atividade muscular.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Um grande número de fármacos de venda livre ou sob prescrição médica, assim como diversas plantas e cogumelos, inibe os efeitos da acetilcolina nos receptores colinérgicos. Alguns fármacos usados com outros objetivos (p. ex., anti-histamínicos) também possuem efeitos anticolinérgicos, além de outras ações tóxicas potenciais. Por exemplo, anti-histamínicos como a difenidramina podem causar convulsões; antidepressivos tricíclicos, que possuem efeitos anticolinérgicos, compostos semelhantes à quinidina e α-bloqueadores, podem causar toxicidade cardiovascular significativa.

A síndrome anticolinérgica (tecnicamente, "antimuscarínica") pode ser relembrada pelas expressões "vermelho como beterraba" (rubor cutâneo), "quente como uma lebre" (hipertermia), "seco como um osso" (membranas mucosas secas, ausência de sudorese), "cego como um morcego" (visão embaçada, cicloplegia), e "louco como um chapeleiro" (confusão, delírio)*. Os pacientes em geral apresentam taquicardia sinusal e pupilas dilatadas (ver Capítulo 8). É possível que haja delírio com agitação ou coma. É comum haver miofasciculações, mas convulsões são raras, a menos que o paciente tenha tomado anti-histamínico ou antidepressivo tricíclico. A retenção urinária é comum, especialmente em homens idosos.

O tratamento da síndrome anticolinérgica é, em grande parte, de suporte. Os pacientes agitados podem necessitar de sedação com benzodiazepínico ou com um antipsicótico (p. ex., haloperidol). O antídoto específico para a síndrome anticolinérgica central e periférica é a fisostigmina, com efeito rápido e drástico, sendo útil especialmente para os pacientes que estejam muito agitados. Esse antídoto é administrado em pequenas doses intravenosas (0,5 a 1 mg) com monitoração cuidadosa, uma vez que pode causar bradicardia e convulsão caso seja administrado muito rápido. A fisostigmina não deve ser administrada a paciente sob suspeita de superdosagem de antidepressivo tricíclico, uma vez que pode agravar os efeitos tóxicos cardiológicos, resultando em bloqueio cardíaco ou assistolia. Talvez haja necessidade de instalação de cateter vesical para evitar distensão excessiva da bexiga.

*N. de R.T. No original, "*red as a beet*", "*hot as a hare*", "*dry as a bone*", "*blind as a bat*" e "*mad as a hatter*". A graça das expressões, que facilita a memorização dos sintomas, se perde na tradução. A última expressão refere-se ao Chapeleiro Louco, personagem do livro *Alice no País das Maravilhas*, de Lewis Carroll.

ANTIDEPRESSIVOS

Os **antidepressivos tricíclicos** (p. ex., amitriptilina, desipramina, doxepina, entre outros; ver Capítulo 30) estão entre os medicamentos prescritos mais envolvidos em superdosagem com ameaça à vida. A ingestão de mais de 1 g (ou cerca de 15 a 20 mg/kg) é considerada potencialmente letal.

Os antidepressivos tricíclicos são antagonistas competitivos atuando nos receptores colinérgicos muscarínicos, e é comum encontrar sinais anticolinérgicos (taquicardia, dilatação de pupilas, boca seca) mesmo com doses moderadas. Alguns tricíclicos também são α-bloqueadores potentes, o que pode levar à vasodilatação. Agitação e convulsão de mediação central podem ser seguidas por depressão e hipotensão. O mais importante é o fato de os tricíclicos terem efeitos depressores semelhantes aos da quinidina sobre os canais de sódio cardíacos, causando desaceleração da condução com alargamento do intervalo QRS e redução da contratilidade cardíaca. Esses efeitos tóxicos cardíacos podem resultar em arritmias graves (Figura 58-1), incluindo bloqueio da condução ventricular e taquicardia ventricular.

O tratamento da superdosagem de antidepressivos tricíclicos inclui cuidados gerais de suporte, conforme já descrito. É possível que haja necessidade de intubação endotraqueal e ventilação assistida. Administram-se líquidos intravenosos para a hipotensão adicionando-se dopamina ou norepinefrina quando necessário. Muitos toxicologistas recomendam a norepinefrina como fármaco inicial preferencial para tratar a hipotensão induzida por tricíclicos. O antídoto para toxicidade cardíaca semelhante à da quinidina (manifesta por alargamento do complexo QRS) é bicarbonato de sódio: bolo de 50 a 100 mEq (ou 1 a 2 mEq/kg) proporciona aumento rápido do sódio extracelular, que ajuda a sobrepujar o bloqueio dos canais de sódio. *Não use fisostigmina*! Embora seja eficaz para reverter os sintomas anticolinérgicos, esse agente pode agravar a depressão da condução cardíaca, além de causar convulsão.

Os inibidores da monoaminoxidase (MAO) (p. ex., tranilcipromina, fenelzina) são antidepressivos mais antigos utilizados ocasionalmente para casos resistentes de depressão. Podem causar reação hipertensiva grave quando interagem com alimentos ou fármacos (ver Capítulos 9 e 30), e interagir com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

Os **novos antidepressivos** (p. ex., fluoxetina, paroxetina, citalopram, venlafaxina) em sua maioria são ISRS e costumam ser mais seguros que os antidepressivos tricíclicos e que os inibidores da MAO, embora possam causar crises convulsivas. A **bupropiona** (não é um ISRS) causou convulsão mesmo em doses terapêuticas. Alguns antidepressivos têm sido associados a prolongamento de QT e arritmia tipo *torsades de pointes*. Os ISRS podem interagir entre si ou, especialmente, com inibidores da MAO, causando a síndrome serotoninérgica, caracterizada por agitação, hiperatividade muscular e hipertermia (ver Capítulo 16).

ANTIPSICÓTICOS

Entre os fármacos antipsicóticos incluem-se os mais antigos, fenotiazina e butirofenona, assim como os mais novos, ditos atípicos. Todos podem causar depressão do SNC, convulsões e hipotensão. Alguns podem causar prolongamento de QT. Os potentes bloqueadores dos receptores D_2 dopaminérgicos também estão associados a distúrbios parkinsonianos do movimento

booksmedicos.org

(reações distônicas) e, em raros casos, à síndrome neuroléptica maligna, caracterizada por rigidez em "cano de chumbo", hipertermia e instabilidade autonômica (ver Capítulos 16 e 29).

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (SALICILATOS)

A intoxicação por salicilatos (ver Capítulo 36) passou a ser uma causa muito menos comum de morte por intoxicação na infância desde a introdução de recipientes resistentes a crianças e da redução no uso de ácido acetilsalicílico infantil. Esse fármaco ainda é responsável por muitos casos de intoxicação acidental ou tentativas de suicídio. A ingestão aguda de mais de 200 mg/kg provavelmente produzirá intoxicação. Também é possível haver intoxicação por supermedicação crônica; isso ocorre principalmente em idosos que utilizam salicilatos para dor crônica e que ficam confusos sobre a posologia. A intoxicação produz desacoplamento da fosforilação oxidativa e distúrbio do metabolismo celular normal.

O primeiro sinal de toxicidade por salicilatos com frequência inclui hiperventilação e alcalose respiratória causadas por estimulação bulbar. Seguem-se acidose metabólica e aumento do intervalo aniônico por acúmulo de lactato, assim como por excreção de bicarbonato pelos rins para compensar a alcalose respiratória. A gasometria arterial revela alcalose respiratória e acidose metabólica. A temperatura corporal pode estar elevada em razão do desacoplamento da fosforilação oxidativa. Nos casos mais graves, a hipertermia pode ser intensa. Vômitos, diarreia e hipertermia contribuem para a perda de líquidos e desidratação. Nos envenenamentos muito graves, é possível haver acidose metabólica profunda, crises convulsivas, coma, edema pulmonar e colapso cardiovascular. A absorção de salicilatos e os sinais de toxicidade podem ser tardios quando são ingeridas grandes doses de comprimidos com cobertura entérica.

Os cuidados gerais de suporte são essenciais. Após ingestão maciça de ácido acetilsalicílico (p. ex., mais de 100 comprimidos), aconselha-se descontaminação gastrintestinal agressiva, incluindo lavagem gástrica e doses repetidas de carvão ativado, devendo-se considerar a realização de irrigação intestinal. Líquidos intravenosos são usados para repor o volume perdido por taquipneia, vômitos e febre. Para a intoxicação moderada, administra-se bicarbonato de sódio por via intravenosa para alcalinizar a urina e promover a excreção de salicilatos aprisionando-os em sua forma ionizada polar. Para os casos de intoxicação grave (p. ex., pacientes com acidose grave, coma e nível sérico de salicilato > 100 mg/dL), indica-se hemodiálise de emergência para retirada mais rápida e restauração do equilíbrio acidobásico e hidreletrolítico.

β-BLOQUEADORES

Nos casos com superdosagem, os β-bloqueadores inibem os receptores adrenérgicos β_1 e β_2; com doses elevadas, a seletividade, se havia, deixa de existir. O β-bloqueador mais tóxico é o propranolol. Quantidades 2 a 3 vezes a dosagem terapêutica podem causar toxicidade grave. Talvez isso possa ser explicado pelo fato de o fármaco em altas doses ter efeito bloqueador dos canais de sódio semelhante ao observado nos fármacos quinidínicos e, ainda, ser lipofílico, o que permite sua entrada no SNC (ver Capítulo 10).

Bradicardia e hipotensão são as manifestações mais comuns de toxicidade. Agentes com atividade agonista parcial (p. ex., pindolol) podem causar taquicardia e hipertensão arterial. Na superdosagem de propranolol, é possível haver crises convulsivas e bloqueio da condução cardíaca (alargamento do QRS).

Cuidados gerais de suporte devem ser administrados conforme descrito anteriormente. As medidas usuais para elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, como administração intravenosa de fluidos, fármacos β-agonistas e atropina, em geral não são eficazes. O glucagon é um antídoto utilizado que – assim como os β-agonistas – atua sobre as células cardíacas aumentando o AMPc intracelular, mas de forma independente dos receptores β-adrenérgicos. O glucagon aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial quando administrado em doses elevadas (5 a 20 mg por via intravenosa).

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem causar toxicidade grave ou morte com superdosagem relativamente baixa. Esses fármacos deprimem a automaticidade do nodo sinusal e retardam a condução no nodo AV (ver Capítulo 12). Também reduzem o débito cardíaco e a pressão arterial. Observa-se hipotensão grave com nifedipino e di-hidropiridínicos relacionados, mas nos casos com superdosagem grave todos os efeitos cardiovasculares podem ocorrer com qualquer um dos bloqueadores dos canais de cálcio.

O tratamento requer cuidados gerais de suporte. Considerando que a maioria dos antagonistas do cálcio é ingerida em formas farmacêuticas de liberação lenta, talvez seja possível eliminar os antagonistas antes que sejam absorvidos completamente; deve-se iniciar irrigação intestinal total e administração oral de carvão ativado assim que possível, antes que ocorra íleo paralítico causado pelo antagonista do cálcio. A administração intravenosa de cálcio na dosagem de 2 a 10 g é um antídoto eficaz para a redução da contratilidade cardíaca, mas menos efetivo para o bloqueio nodal ou para o colapso vascular periférico. Outros tratamentos considerados úteis para o tratamento da hipotensão associada à intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio são glucagon e insulina em altas doses (0,5 a 1 unidade/kg/h) mais suplementação de glicose para manter glicemia satisfatória. Foram publicados recentemente relatos de casos que sugerem benefício com a administração de emulsão lipídica (utilizado como suplemento nutricional intravenoso) em casos de superdose grave de verapamil.

MONÓXIDO DE CARBONO E OUTROS GASES TÓXICOS

O monóxido de carbono (CO) é um gás incolor, inodoro e onipresente porque é formado sempre que há queima de material contendo carbono. O envenenamento por monóxido de carbono é a principal causa de morte por envenenamento nos Estados Unidos. A maioria dos casos é de vítimas de incêndios, mas também são comuns as exposições acidentais e tentativas de suicídio. O diagnóstico e o tratamento de envenenamento por monóxido de carbono foram descritos no Capítulo 56. Muitos outros gases tóxicos são produzidos em incêndios ou liberados em acidentes industriais (Tabela 58-5).

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Os organofosforados e os carbamatos inibidores da colinesterase (ver Capítulo 7) são bastante usados como inseticidas e pesticidas. A maioria dos casos graves de envenenamento por

booksmedicos.org

TABELA 58-5 Características do envenenamento por alguns gases

Gás	Mecanismo de toxicidade	Características clínicas e tratamento
Gases irritantes (p. ex., cloro, amônia, dióxido de enxofre, óxidos de nitrogênio)	Efeito corrosivo sobre as vias respiratórias superiores e inferiores	Tosse, estridor, sibilos, pneumonia *Tratamento:* oxigênio umidificado, broncodilatadores
Monóxido de carbono	Liga-se à hemoglobina, reduz o fornecimento de oxigênio aos tecidos	Cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, convulsão, coma *Tratamento:* oxigênio a 100%; considerar oxigênio hiperbárico
Cianeto	Liga-se ao citocromo, bloqueia o uso do oxigênio celular	Cefaleia, náuseas, vômitos, síncope, convulsão, coma *Tratamento:* o *kit* antídoto convencional é formado por nitritos (que se ligam ao cianeto) para induzir metemoglobinemia e tiossulfato (que acelera a conversão de cianeto a tiocianato, menos tóxico); um novo *kit* antídoto consiste em hidroxocobalamina concentrada, que converte diretamente cianeto em cianocobalamina
Sulfeto de hidrogênio	Semelhante ao cianeto	Semelhante ao cianeto. Odor de ovo podre *Tratamento:* não há antídoto específico; alguns autores recomendam a parte nitrito do *kit* convencional de antídoto para cianeto
Agentes oxidantes (p. ex., óxidos de nitrogênio)	Podem causar metemoglobinemia	Dispneia, cianose (causada pela cor marrom da metemoglobinemia), síncope, convulsão, coma *Tratamento:* cloreto de metiltionínio, também chamado de azul-de-metileno (que acelera a conversão para hemoglobina normal)

esses agentes resulta de ingestão intencional por suicidas, mas há relatos de casos ocorrendo no trabalho (aplicação de pesticida ou empacotamento) ou, raramente, como resultado de contaminação de alimentos ou ataque terrorista (p. ex., a liberação da arma química sarin no metrô de Tóquio em 1995).

A estimulação dos receptores muscarínicos causa cólica abdominal, diarreia, salivação excessiva, transpiração, frequência urinária e aumento de secreções brônquicas (ver Capítulos 6 e 7). A estimulação de receptores nicotínicos causa ativação ganglionar generalizada, que pode levar a hipertensão e taquicardia ou bradicardia. Tremores e miofasciculações podem evoluir para fraqueza e paralisia dos músculos respiratórios. Os efeitos no SNC incluem agitação, confusão e convulsão. O mnemônico DUMBELS (diarreia, diurese [urina], miose e fraqueza muscular, broncospasmo, excitação, lacrimejamento e convulsões, sudorese e salivação [do inglês *diarrhea*, *urination, miosis and muscle weakness, bronchospasm, excitation, lacrimation and seizures, sweating and salivation*]) ajuda a lembrar os achados comuns. Podem-se realizar testes sanguíneos para comprovar redução na atividade das hemácias (acetilcolinesterase) e de enzimas plasmáticas (butirilcolinesterase), com estimativa indireta da atividade da colinesterase nas sinapses.

Devem-se prover cuidados gerais de suporte, conforme descrito anteriormente. Estão indicadas precauções para assegurar que a equipe de resgate e os profissionais de saúde não tenham sido intoxicados por exposição a roupas ou pele contaminadas. Essa precaução é muito importante para as substâncias mais potentes como parationa ou gases neurotóxicos. Os antídotos são atropina e pralidoxima (Tabela 58-4). A atropina é um inibidor muscarínico competitivo eficaz, mas sem efeito nos sítios nicotínicos. A pralidoxima administrada precocemente talvez restaure a atividade da colinesterase e é ativa nos receptores muscarínicos e nicotínicos.

CIANETO

Sais de cianeto (CN^-) e cianeto de hidrogênio (HCN) são substâncias altamente tóxicas usadas em sínteses químicas, como rodenticida (*gopher getter*)*, a princípio como método de execução, e como agente de suicídio ou de homicídio. O cianeto de hidrogênio é formado a partir da queima de plásticos, lã e muitos outros produtos sintéticos e naturais. O cianeto também é liberado após a ingestão de diversas plantas (p. ex., mandioca) e sementes (p. ex., maçã, pêssego e damasco).

O cianeto liga-se rapidamente à citocromoxidase, inibindo a utilização de oxigênio pelas células e levando à hipoxia celular e à acidose láctica. Os sintomas de envenenamento por cianeto incluem respiração curta, agitação e taquicardia, seguidas por convulsão, coma, hipertensão e morte. A acidose metabólica grave é característica. A concentração venosa de oxigênio pode estar aumentada em razão de não utilização pelas células.

O tratamento do envenenamento por cianeto inclui administração rápida de carvão ativado (embora tenha ligação fraca com o cianeto, o carvão pode reduzir a absorção) e cuidados gerais de suporte. O *kit* antídoto convencional disponível nos Estados Unidos inclui duas formas de nitrito (nitrito de amila e nitrito de sódio), além de tiossulfato de sódio. Os nitritos induzem metemoglobinemia, que se liga ao CN^-, criando a cianometemoglobina, que é menos tóxica; o tiossulfato é um cofator na conversão enzimática de CN^- a tiocianato (SCN^-) muito menos tóxico.

Em 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou um novo antídoto do cianeto, uma forma concentrada de hidroxocobalamina. A hidroxocobalamina (uma forma de vitamina B_{12}) combina-se rapidamente com o CN^- para formar cianocobalamina (outra forma de vitamina B_{12}).

DIGOXINA

Os digitálicos e outros glicosídeos e cardenolídeos cardíacos são encontrados em várias plantas (ver Capítulo 13) e na pele de alguns sapos. É possível haver toxicidade como resultado de superdosagem ou por acúmulo de digoxina em paciente com insuficiência renal ou por administração de fármaco que interfira com sua eliminação. Os pacientes tratados com digoxina

*N. de R.T. Algo como absorvedor, de gêomis ou gêomio (*gopher* em inglês), roedor norte-americano da família dos geomidas, semelhante a uma ratazana.

booksmedicos.org

em longo prazo também fazem uso de diuréticos, o que pode causar depleção eletrolítica (particularmente de potássio).

É comum haver vômitos nos pacientes com superdosagem de digitálicos. A hiperpotassemia pode ser causada por superdosagem aguda de digitálico ou por envenenamento grave, ao passo que a hipopotassemia resulta de tratamento em longo prazo com diurético. (Os digitálicos não causam hipopotassemia.) Diversos distúrbios do ritmo cardíaco podem ocorrer, incluindo bradicardia sinusal, bloqueio AV, taquicardia atrial com bloqueio, ritmo juncional acelerado, batimentos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular bidirecional e outras arritmias ventriculares.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. A atropina costuma ser efetiva para bradicardia ou bloqueio AV. O uso de anticorpos antidigoxina (ver Capítulo 13) revolucionou o tratamento do envenenamento por digoxina; esses anticorpos devem ser administrados por via intravenosa na dosagem recomendada na embalagem. Os sintomas geralmente melhoram em 30 a 60 minutos. Os anticorpos antidigoxina também podem ser usados em casos de envenenamento por outros glicosídeos cardíacos (p. ex., digitoxina, oleandro), embora, talvez, em doses maiores em razão de reatividade cruzada parcial.

ETANOL E SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

As superdosagens por etanol e fármacos sedativos-hipnóticos (p. ex., benzodiazepínicos, barbitúricos, γ-hidroxibutirato [GHB], carisoprodol; ver Capítulos 22 e 23) ocorrem com frequência em razão de sua disponibilidade fácil e uso comum.

Os pacientes com superdosagem de etanol ou outros sedativos-hipnóticos podem se apresentar eufóricos ou brigões ("embriagados") ou em estado de estupor ou coma. Os pacientes comatosos com frequência apresentam depressão do impulso respiratório. A depressão dos reflexos de proteção das vias respiratórias pode resultar em aspiração pulmonar do conteúdo gástrico, levando à pneumonia. É possível que haja hipotermia causada por exposição ao ambiente e à diminuição dos tremores. Concentrações sanguíneas de etanol acima de 300 mg/dL em geral causam coma profundo, mas os usuários regulares frequentemente desenvolvem tolerância ao etanol e podem estar deambulando apesar de concentrações ainda maiores. Os pacientes com superdosagem de GHB com frequência mantêm-se em coma profundo por 3 a 4 horas para então despertar completamente em minutos.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. Com proteção cuidadosa das vias aéreas (incluindo intubação endotraqueal), a maioria dos pacientes se recupera quando os efeitos do fármaco desaparecem. A hipotensão em geral responde à administração de líquidos, ao aquecimento do corpo em caso de frio e, quando necessário, à utilização de dopamina. Os pacientes com superdosagem apenas de benzodiazepínico talvez despertem após a administração de flumazenil, um antagonista dos benzodiazepínicos. Contudo, esse fármaco não é muito utilizado como terapia empírica para superdosagem, uma vez que pode desencadear crise convulsiva em pacientes adictos a benzodiazepínicos ou que tenham ingerido fármaco com efeito convulsivante (p. ex., antidepressivo tricíclico). Não há antídotos para etanol, barbitúricos ou para a maioria dos demais sedativos-hipnóticos.

ETILENOGLICOL E METANOL

Etilenoglicol e metanol são alcoóis e toxinas importantes em razão do seu metabolismo a ácidos orgânicos altamente tóxicos (ver Capítulo 23). Eles podem causar depressão do SNC e estado de embriaguez semelhante ao produzido pelo etanol. Além disso, seus produtos metabólicos – ácido fórmico (metanol) ou ácidos hipúrico, oxálico e glicólico (etilenoglicol) – causam acidose metabólica grave e podem levar ao coma e causar cegueira (no caso do ácido fórmico) ou insuficiência renal (ácido oxálico e ácido glicólico). Inicialmente, o paciente aparenta estar embriagado, mas, após algumas horas, evidencia-se acidose metabólica com grande intervalo aniônico, acompanhada por hiperventilação e alteração do estado mental. Os pacientes com intoxicação por metanol podem apresentar distúrbios visuais variando de borramento da visão até cegueira.

O metabolismo do etilenoglicol a seus produtos tóxicos pode ser bloqueado inibindo-se a enzima álcool-desidrogenase com um fármaco competitivo como o fomepizol (4-metilpirazol). O etanol também é um antídoto eficaz, mas pode haver dificuldade de se alcançar níveis sanguíneos efetivos e seguros.

FERRO E OUTROS METAIS

O ferro é amplamente utilizado em complexos vitamínicos de venda livre e é a principal causa de morte por envenenamento na infância. Até 10 a 12 multivitamínicos contendo ferro utilizados no pré-natal podem causar quadros graves em um lactente. O envenenamento por outros metais (chumbo, mercúrio, arsênico) também é importante, em especial na indústria. Para uma discussão detalhada sobre intoxicação por ferro e outros metais, ver Capítulos 33, 56 e 57.

OPIOIDES

Os opioides (ópio, morfina, heroína, petidina, metadona etc.) são substâncias comumente consumidas de forma abusiva (ver Capítulos 31 e 32), e superdosagens são comuns em razão do uso das formulações não padronizadas vendidas nas ruas. Para uma discussão detalhada sobre superdosagem de opioides e seu tratamento, ver Capítulo 31.

ENVENENAMENTO POR CASCAVEL

Nos Estados Unidos, a cascavel é o réptil venenoso mais comum. As picadas raramente são fatais, e em 20% dos casos não há veneno envolvido. Entretanto, cerca de 60% das picadas causam morbidade significativa em razão das enzimas digestivas destrutivas encontradas na peçonha. Entre os sinais de envenenamento por cascavel estão dor intensa, edema, hematoma, formação de bolhas hemorrágicas e as evidentes marcas das presas. Entre os efeitos sistêmicos estão náuseas, vômitos, miofasciculações, dormência e gosto metálico na boca, choque e coagulopatia sistêmica com aumento do tempo de coagulação e redução na contagem de plaquetas.

Estudos demonstraram que medidas emergenciais populares como incisão e sucção, torniquete e compressa de gelo são muito mais lesivas do que úteis. Por outro lado, evitar movimentos desnecessários ajuda a reduzir a disseminação do veneno. O tratamento definitivo tem como base a administração intravenosa de soro específico, que deve ser iniciada assim que possível.

TEOFILINA

Embora tenha sido amplamente substituída pelos β-agonistas inalados, a teofilina continua sendo usada para tratamento de

booksmedicos.org

broncospasmo por alguns pacientes com asma e bronquite (ver Capítulo 20). Uma dose de 20 a 30 comprimidos pode causar intoxicação grave ou fatal. Também é possível haver intoxicação subaguda ou crônica como resultado de dosagem excessiva acidental ou de uso de fármaco que interfira com o metabolismo da teofilina (p. ex., cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina; ver Capítulo 4).

Além de taquicardia sinusal e tremor, é comum haver vômitos após superdosagem. Hipotensão, taquicardia, hipopotassemia e hiperglicemia podem ocorrer, provavelmente em razão de ativação β_2-adrenérgica. A causa dessa ativação não foi totalmente esclarecida, mas os efeitos são amenizados com o uso de β-bloqueadores (ver adiante). As arritmias cardíacas incluem taquicardias atriais, contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular. Nos casos de envenenamento grave (p. ex., superdosagem aguda com concentração sérica > 100 mg/L), com frequência ocorrem convulsões, que em geral são resistentes aos anticonvulsivantes habituais. Os efeitos tóxicos podem ser retardados em várias horas após a ingestão de comprimidos com formulações de liberação retardada.

Devem-se instituir os cuidados gerais de suporte. Há indicação para descontaminação gastrintestinal agressiva utilizando doses repetidas de carvão ativado e irrigação de todo o intestino. O propranolol e outros β-bloqueadores (p. ex., esmolol) são antídotos úteis para os casos com hipotensão e taquicardia mediada por receptores β. Para o tratamento das convulsões, o fenobarbital é melhor que a fenitoína; a maioria dos anticonvulsivantes não é eficaz nesses casos. A hemodiálise está indicada nos casos com concentrações séricas acima de 100 mg/L e para convulsões intratáveis em pacientes com níveis menores.

REFERÊNCIAS

Dart RD (editor): *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Goldfrank LR et al (editors): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 9th ed. McGraw-Hill, 2010.

Olson KR et al (editors): *Poisoning & Drug Overdose*, 6th ed. McGraw-Hill, 2011.

POISINDEX. (Revised Quarterly.) Thomson/Micromedex.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

A superdosagem de bupropiona pode causar convulsões frequentemente recorrentes ou prolongadas. As convulsões induzidas pelo fármaco devem ser tratadas com um benzodiazepínico intravenoso, como lorazepam ou diazepam. Caso o tratamento não seja efetivo, pode-se usar fenobarbital ou outro depressor mais potente do sistema nervoso central. Para evitar que fármacos e tóxicos sejam absorvidos sistemicamente, com frequência administra-se uma pasta de carvão ativado por via oral ou por tubo nasogástrico.

booksmedicos.org

SEÇÃO X

Tópicos especiais

CAPÍTULO 59

Farmacologia perinatal e pediátrica

Gideon Koren, MD*

Os efeitos dos fármacos sobre fetos e lactentes recém-nascidos têm como base os princípios gerais descritos nos Capítulos 1 a 4. Entretanto, os contextos fisiológicos nos quais as leis farmacológicas operam são diferentes em gestantes e em lactentes em rápido desenvolvimento. No presente, os fatores farmacocinéticos específicos que operam nesses pacientes começam a ser compreendidos, ao passo que as informações acerca de diferenças farmacodinâmicas (p. ex., características e respostas de receptores) ainda são incompletas.

FARMACOTERAPIA NA GRAVIDEZ

Farmacocinética

A maioria dos fármacos administrados em gestantes atravessa a barreira placentária e expõe embrião e feto a seus efeitos farmacológicos e eventualmente teratogênicos. Entre os fatores mais importantes que afetam a transferência placentária e o efeito de fármacos sobre o feto estão: (1) as propriedades físico-químicas do fármaco; (2) a velocidade com que o fármaco atravessa a barreira placentária e a quantidade que chega ao feto; (3) a duração da exposição ao fármaco; (4) as características de distribuição nos diferentes tecidos fetais; (5) o estágio do desenvolvimento placentário e fetal no momento da exposição ao fármaco, e (6) os efeitos dos fármacos usados em combinação.

A. Lipossolubilidade

Assim como ocorre com outras membranas biológicas, a passagem de fármacos pela placenta depende da lipossolubilidade e do grau de ionização. Substâncias lipofílicas tendem a se difundir pela placenta e entrar rapidamente na circulação fetal. Por exemplo, o tiopental, um fármaco que costuma ser usado em cesarianas, atravessa a placenta quase imediatamente e pode produzir sedação ou apneia no recém-nascido. Fármacos altamente ionizados, como o suxametônio e a tubocurarina, também utilizados em cesarianas, atravessam lentamente a placenta e atingem baixas concentrações no feto. A impermeabilidade da placenta a compostos polares é relativa. Quando são atingidos gradientes materno-fetais altos o suficiente, os compostos polares atravessam a placenta em quantidades substanciais. O salicilato, ionizado quase por completo em pH fisiológico, atravessa a placenta com rapidez. Isso ocorre porque a pequena quantidade de salicilato não ionizada é altamente lipossolúvel.

B. Peso molecular e pH

O peso molecular do fármaco também influencia a velocidade de transferência e a quantidade do fármaco transferido pela placenta. Substâncias com peso molecular entre 250 e 500 atravessam facilmente a placenta, dependendo de sua lipossolubilidade e grau de ionização; aquelas com peso molecular entre 500 e 1.000 têm mais dificuldade para atravessar a placenta, e aquelas com peso molecular acima de 1.000 têm muita dificuldade para atravessar a placenta. Uma aplicação clínica importante dessa propriedade é na escolha da heparina como anticoagulante a ser usado em gestantes. Por ser uma molécula muito grande (e polar), a heparina não atravessa a placenta. Ao contrário da

*Patrocinado por doações do Canadian Institutes for Health Research, Research Leadership for Better Pharmacotherapy During Pregnancy and Lactation e Shoppers Drug Mart, Canadá.

booksmedicos.org

varfarina, que é teratogênica e deve ser evitada no primeiro trimestre da gravidez e mesmo depois disso (uma vez que o cérebro continua a se desenvolver), a heparina pode ser administrada com segurança a gestantes que necessitem de anticoagulação. Todavia, a placenta contém transportadores de substâncias capazes de levar moléculas maiores até o feto. Por exemplo, diversos anticorpos maternos atravessam a placenta e podem causar morbidade fetal, como na incompatibilidade de Rh.

Considerando que o sangue materno tem pH 7,4, ao passo que o pH do sangue fetal é 7,3, as substâncias que forem bases fracas com pK_a acima de 7,4 estarão mais ionizadas no compartimento fetal, levando a aprisionamento iônico e, consequentemente, a maiores concentrações no feto (ver Capítulo 1, Ionização de ácidos fracos e bases fracas).

C. Transportadores placentários

Ao longo da última década, foram identificados muitos transportadores na placenta, bem como seus efeitos sobre o transporte de substâncias para o feto. Por exemplo, o transportador P-glicoproteína, codificado pelo gene *MDR1*, bombeia de volta à circulação materna diversas substâncias, inclusive fármacos utilizados no tratamento de câncer (p. ex., vimblastina e doxorrubicina) e outros agentes. De forma semelhante, inibidores das proteases virais, que são substratos para a P-glicoproteína, atingem baixas concentrações no feto – um efeito que talvez aumente o risco de transmissão vertical de HIV da mãe para o feto. O hipoglicemiante glibenclamida apresenta concentração plasmática muito menor no feto do que na mãe. Em pesquisa recente, comprovou-se que esse agente é eliminado da circulação fetal pelo transportador BCRP, assim como pelo transportador MRP3 localizado na borda em escova da membrana placentária. Além disso, o percentual elevado de ligação proteica da glibenclamida (> 98,8%) também contribui para os níveis fetais baixos, em comparação com os encontrados no sangue materno.

D. Ligação proteica

O grau com que um fármaco se liga às proteínas plasmáticas (particularmente à albumina) também afeta a taxa de transferência e a quantidade transferida. Contudo, se um composto for muito lipossolúvel (p. ex., alguns gases anestésicos), sua transferência não será muito afetada pelo grau de ligação às proteínas. A transferência desses fármacos mais lipossolúveis e suas taxas globais de equilíbrio variam mais (e proporcionalmente) em função do fluxo sanguíneo placentário. Isso ocorre porque substâncias muito lipossolúveis se difundem pela placenta tão rapidamente que suas taxas globais de equilíbrio não dependem de haver concentrações iguais de substância livre em ambos os lados. Se uma substância for pouco lipossolúvel e estiver ionizada, sua transferência será lenta e provavelmente bloqueada por estar ligada a proteínas maternas. O diferencial na capacidade de ligação proteica também é importante, considerando que alguns fármacos apresentam maior ligação a proteínas no plasma materno do que no fetal em razão de menor afinidade à ligação a proteínas fetais. Esse fato foi demonstrado para sulfonamidas, barbitúricos, fenitoína e agentes anestésicos locais.

E. Metabolismo placentário e fetal dos fármacos

Dois mecanismos ajudam a proteger o feto de substâncias encontradas na circulação materna: (1) a placenta, ela própria, exerce função de barreira semipermeável e local de metabolização de algumas substâncias que passam por ela. Foram comprovados diversos tipos de reação de oxidação aromática (p. ex., hidroxilação, *N*-desalquilação, desmetilação) que ocorrem no tecido placentário. O pentobarbital é oxidado dessa forma. Por outro lado, é possível que a capacidade metabólica da placenta leve à produção de metabólitos tóxicos e, sendo assim, a placenta pode aumentar a toxicidade (p. ex., etanol, benzopirenos). (2) Os fármacos que atravessam a placenta entram no feto pela veia umbilical. Cerca de 40 a 60% do fluxo de sangue venoso umbilical entram no fígado fetal; o restante é desviado do fígado e entra na circulação fetal geral. Um fármaco que entra pelo fígado pode ser parcialmente metabolizado antes de ganhar a circulação fetal. Além disso, uma grande proporção do fármaco presente na artéria umbilical (retornando à placenta) pode sofrer desvio através da placenta retornando à veia umbilical e novamente ao fígado. Deve-se notar que os metabólitos de alguns fármacos podem ser mais ativos que o composto original, podendo afetar o feto de modo adverso.

Farmacodinâmica

A. Ações maternas do fármaco

Os efeitos dos fármacos sobre os tecidos reprodutores (mamas, útero, etc.) da gestante algumas vezes são alterados pelo ambiente endócrino próprio ao estágio da gravidez. Os efeitos farmacológicos sobre outros tecidos maternos (coração, pulmões, rins, sistema nervoso central, etc.) não são significativamente alterados pela gravidez, embora o contexto fisiológico (débito cardíaco, fluxo sanguíneo renal, etc.) possa estar alterado, requerendo a utilização de fármacos que não seriam necessários para a mesma mulher quando não gestando. Por exemplo, glicosídeos cardíacos e diuréticos podem ser necessários para tratar uma insuficiência cardíaca desencadeada pelo aumento da sobrecarga cardíaca determinado pela gravidez, ou pode haver necessidade de administrar insulina para controle da glicemia em casos de diabetes gestacional.

B. Ações terapêuticas dos fármacos no feto

A terapêutica fetal é uma área emergente da farmacologia perinatal. Trata-se da administração de fármacos à gestante tendo como alvo o feto. Atualmente, são utilizados corticosteroides para estimular a maturação pulmonar fetal quando há expectativa de parto prematuro. A administração de fenobarbital à grávida com gestação próxima ao termo pode induzir a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação da bilirrubina, e a incidência de icterícia é menor em neonatos cujas mães tenham sido tratadas com fenobarbital em comparação com as que não foram tratadas. Antes de a fototerapia ter se tornado o tratamento preferencial da hiperbilirrubinemia indireta no neonato, o fenobarbital era usado com essa indicação. A administração de fenobarbital à gestante foi recentemente sugerida como meio de reduzir o risco de sangramento intracraniano em lactentes prematuros. Contudo, ensaios randomizados de grande porte não confirmaram esse efeito. Fármacos antiarrítmicos também têm sido administrados a gestantes para tratar arritmias cardíacas fetais. Embora sua eficácia ainda não tenha sido comprovada por pesquisas controladas, digoxina, flecainida, procainamida, verapamil e outros antiarrítmicos mostraram-se eficazes em estudos de casos. Ao longo das últimas duas décadas demonstrou-se que a administração de zidovudina à gestante reduz em 66% a transmissão de HIV de mãe para filho

booksmedicos.org

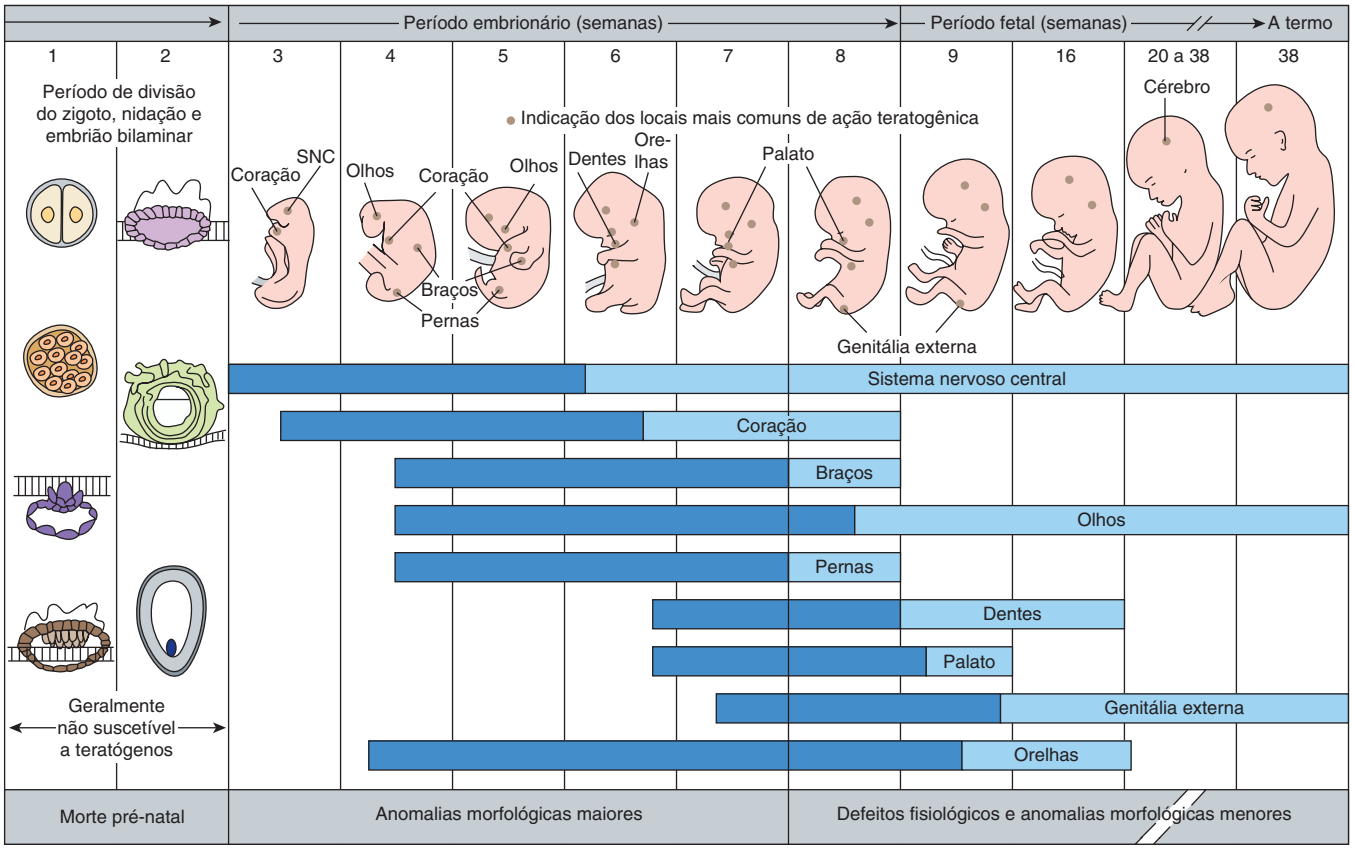


FIGURA 59-1 Diagrama esquemático dos períodos críticos do desenvolvimento humano. (Reproduzida, com autorização, de Moore KL: *The Developing Human*: Clinically Oriented Embryology, 4th ed. Saunders, 1988. © Elsevier.)

e que, com o uso combinado de três agentes antirretrovirais, é possível eliminar quase inteiramente a possibilidade de transmissão (ver Capítulo 49).

C. Ações tóxicas previsíveis em fetos

O uso crônico de opioides pela gestante pode induzir dependência no feto e no recém-nascido. Essa dependência pode se manifestar após o nascimento na forma de síndrome de abstinência no neonato. Um efeito tóxico não bem compreendido é causado pelo uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina durante a gravidez. Esses fármacos podem produzir lesão renal significativa e irreversível no feto e são, portanto, contraindicados em gestantes. Os efeitos adversos também podem ser retardados, como no caso de fetos do sexo feminino expostos ao dietilestilbestrol, com maior risco de adenocarcinoma vaginal após a puberdade.

D. Ações teratogênicas dos fármacos

Uma exposição isolada a um fármaco pode afetar a estrutura fetal em rápido desenvolvimento no momento da exposição. A talidomida é um exemplo de fármaco capaz de afetar profundamente o desenvolvimento dos membros com exposição breve. Essa exposição, contudo, deve ocorrer no momento crítico do desenvolvimento dos membros. O risco de focomelia da talidomida ocorre entre a quarta e a sétima semanas de gestação, período em que ocorre o desenvolvimento dos braços e das pernas (Figura 59-1).

1. Mecanismos teratogênicos – Os mecanismos pelos quais diferentes fármacos produzem efeitos teratogênicos não estão esclarecidos por completo e provavelmente são multifatoriais. Por exemplo, os fármacos podem ter efeito direto sobre os tecidos maternos com efeitos indiretos ou secundários sobre os tecidos fetais. As substâncias podem interferir com a passagem de oxigênio ou de nutrientes pela placenta e, dessa forma, produzir efeitos sobre os tecidos fetais com metabolismo mais acelerado. Por fim, os fármacos podem ter ações diretas importantes sobre os processos de diferenciação dos tecidos em desenvolvimento. Por exemplo, demonstrou-se que a vitamina A (retinol) possui ações relevantes na diferenciação/destinação de tecidos normais. Diversos análogos da vitamina A (isotretinoína, etretinato) são teratogênicos potentes, o que sugere que modificam os processos normais de diferenciação. A deficiência de substâncias essenciais parece ter uma função em alguns tipos de anomalia. Por exemplo, a suplementação de ácido fólico durante a gravidez parece reduzir a incidência de defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida).

A exposição contínua a um teratogênico pode produzir efeitos cumulativos ou afetar vários órgãos em diversos estágios do desenvolvimento. O consumo crônico de altas doses de etanol durante a gravidez, particularmente durante os dois primeiros trimestres, pode resultar na síndrome alcoólica fetal (ver Capítulo 23). Nessa síndrome, são afetados o sistema nervoso central, crescimento e desenvolvimento facial.

2. Definindo um teratógeno – Para ser considerada teratogênica, uma substância ou um processo deve (1) produzir um

booksmedicos.org

conjunto característico de malformações, indicando seletividade para determinados órgãos-alvo; (2) produzir seus efeitos em um estágio particular do desenvolvimento fetal, como durante o período limitado de organogênese dos órgãos-alvo (Figura 59-1); e (3) apresentar incidência dose-dependente. Alguns fármacos sabidamente com efeitos teratogênicos ou outros efeitos colaterais durante a gravidez estão listados na Tabela 59-1. Os efeitos teratogênicos não estão limitados apenas às principais malformações, mas incluem restrição ao crescimento fetal (p. ex., tabagismo), abortamento (p. ex., álcool), natimortalidade (p. ex., fumaça de cigarros) e retardo neurocognitivo (p. ex., álcool, ácido valproico).

O amplamente citado sistema de classificação do potencial teratogênico da FDA (Tabela 59-2) é uma tentativa de quantificar o risco teratogênico classificando o fármaco entre A (seguro) e X (risco teratogênico confirmado em seres humanos). Esse sistema foi criticado como impreciso e pouco prático. Por exemplo, vários fármacos foram classificados como "X" apesar de haver dados substanciais sobre segurança em seres humanos (p. ex., contraceptivos orais). O diazepam e outros benzodiazepínicos são classificados como "D" apesar de ausência de evidências positivas quanto ao risco para fetos humanos. Atualmente, a FDA está modificando seu sistema, passando da graduação A, B, C para uma classificação narrativa que resumirá o conhecimento com base em evidência sobre cada fármaco em termos de risco e segurança para o feto.

3. Orientações às pacientes sobre risco teratogênico – Desde o desastre da talidomida, a medicina tem sido praticada como se todos os fármacos fossem potencialmente teratogênicos para seres humanos quando, na realidade, menos de 30 fármacos foram identificados como tal, com centenas de agentes tendo sido comprovados como seguros para o concepto. Considerando o alto nível de ansiedade entre as gestantes – e tendo em vista que metade das gestações na América do Norte não é planejada – a cada ano, milhares de mulheres demandam orientações sobre a exposição fetal a fármacos, químicos e radiação. No programa Motherisk de Toronto, milhares de mulheres recebem orientações todos os meses, e comprovou-se que o aconselhamento apropriado evita abortos desnecessários. Os médicos que desejarem prestar esse tipo de aconselhamento a gestantes devem estar seguros de que a informação dada esteja atualizada e tenha base em evidências, e que a gestante compreenda que o risco teratogênico basal de qualquer gravidez (ou seja, o risco de anomalia neonatal sem exposição a qualquer teratogênico conhecido) é de cerca de 3%. Também é muito importante abordar os riscos materno-fetais das doenças mantidas sem tratamento a fim de evitar o uso de medicações. Pesquisas recentes demonstraram morbidade grave em mulheres que suspenderam o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina para tratamento de depressão durante a gravidez.

FARMACOTERAPIA EM LACTENTES E CRIANÇAS

Os processos fisiológicos que influenciam as variáveis farmacocinéticas em lactentes são alterados de forma significativa no primeiro ano de vida, particularmente nos primeiros meses. Portanto, deve-se dar atenção especial à farmacocinética nessa faixa etária. As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e não pediátricos não foram exploradas em detalhes e provavelmente são pequenas exceto para tecidos-alvo específicos que sofrem maturação no nascimento ou imediatamente após (p. ex., o canal arterial).

Absorção do fármaco

A absorção de fármacos em lactentes e crianças segue os mesmos princípios gerais observados em adultos. Os fatores específicos que influenciam a absorção de fármacos são o fluxo de sangue no local da administração (determinado pelo estado fisiológico do lactente ou da criança) e, para os fármacos administrados por via oral, a função gastrintestinal (que se altera com rapidez nos primeiros dias após o nascimento). A idade após o nascimento também influencia a regulação da absorção de fármacos.

A. Fluxo sanguíneo no local da administração

A absorção após injeção intramuscular ou subcutânea depende principalmente, tanto em neonatos como em adultos, da taxa de fluxo sanguíneo para o músculo ou a região subcutânea injetados. As condições patológicas que podem reduzir o fluxo de sangue a essas regiões são choque cardiovascular, vasoconstrição por agentes simpatomiméticos e insuficiência cardíaca. Contudo, lactentes prematuros enfermos necessitando de injeções intramusculares têm pouca massa muscular, o que implica em menor perfusão periférica nessas regiões. Nesses casos, a absorção se torna irregular e difícil de predizer, pois o fármaco pode permanecer no músculo e ser absorvido mais lentamente do que seria esperado. Se a perfusão melhora subitamente, é possível que haja um aumento súbito e imprevisível na quantidade de fármaco que entra na circulação, resultando em concentrações altas e potencialmente tóxicas. São exemplos de fármacos perigosos nessas situações os glicosídeos cardíacos, os antibióticos aminoglicosídeos e os anticonvulsivantes.

B. Função gastrintestinal

Ocorrem alterações bioquímicas e fisiológicas significativas no trato gastrintestinal do neonato logo após o nascimento. Em lactentes nascidos a termo, a secreção ácida gástrica se inicia logo após o nascimento e aumenta gradualmente ao longo de várias horas. Nos prematuros, a secreção ácida gástrica ocorre de forma mais lenta, com concentrações maiores surgindo no quarto dia de vida. Assim, fármacos que sejam total ou parcialmente inativados pelo pH baixo do conteúdo gástrico não devem ser administrados por via oral.

O tempo de esvaziamento gástrico é prolongado (até 6 ou 8 horas) no primeiro dia após o nascimento. Portanto, fármacos que sejam absorvidos principalmente pelo estômago podem ter absorção mais completa que o esperado. No caso de fármaco com absorção no intestino delgado, o efeito terapêutico pode ser retardado. No neonato, a peristalse é irregular e pode ser menor. A quantidade de fármaco absorvido no intestino delgado consequentemente pode ser imprevisível; é possível haver absorção além do previsto se a peristalse estiver lenta, resultando em toxicidade com dose-padrão. A Tabela 59-3 resume os dados sobre biodisponibilidade oral de vários fármacos comparando neonatos a crianças maiores e adultos. O aumento da peristalse, como costuma ocorrer nas diarreias, tende a reduzir a extensão da absorção, pois o tempo de contato com a grande área de absorção intestinal é reduzido.

A atividade das enzimas gastrintestinais tende a ser menor no neonato em comparação com adultos. A atividade da α-amilase e de outras enzimas pancreáticas no duodeno é menor em lactentes com até quatro meses de idade. Os neonatos também apresentam baixas concentrações de ácidos biliares e de lipase, o que pode reduzir a absorção de fármacos lipossolúveis.

booksmedicos.org

TABELA 59-1 Fármacos com efeitos teratogênicos ou outros efeitos colaterais significativos sobre o feto

Fármaco	Trimestre	Efeito
Ácido valproico	Todos	Malformações do tubo neural, cardíacas e dos membros
Aminopterina	Primeiro	Múltiplas anomalias macroscópicas
Androgênios	Segundo e terceiro	Masculinização de fetos femininos
Anfetaminas	Todos	Suspeita de padrões anormais de desenvolvimento, desempenho escolar deficiente
Antidepressivos tricíclicos	Terceiro	Relatos de sintomas de abstinência neonatal em poucos casos usando clomipramina, desipramina e imipramina
Barbitúricos	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Bussulfano	Todos	Diversas malformações congênitas; baixo peso ao nascer
Carbamazepina	Primeiro	Defeitos do tubo neural
Ciclofosfamida	Primeiro	Várias malformações congênitas
Citarabina	Primeiro, segundo	Várias malformações congênitas
Clomipramina	Terceiro	Letargia, hipotonia, cianose e hipotermia do neonato
Clorpropamida	Todos	Hipoglicemia neonatal sintomática prolongada
Cocaína	Todos	Risco aumentado de aborto espontâneo, descolamento de placenta e parto prematuro; infarto cerebral neonatal, desenvolvimento anormal e déficit de desempenho escolar
Diazepam	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Dietilestilbestrol	Todos	Adenose vaginal, adenocarcinoma de células claras da vagina
Etanol	Todos	Risco de síndrome alcoólica fetal e defeitos no desenvolvimento neural relacionados com o álcool
Etretinato	Todos	Risco elevado de múltiplas malformações congênitas
Fenciclidina	Todos	Exame neurológico anormal, déficits no reflexo de sucção e na alimentação
Fenitoína	Todos	Síndrome hidantoínica fetal
Heroína	Todos	O uso crônico causa dependência neonatal
Inibidores da ECA	Todos, especialmente segundo e terceiro	Lesão renal, hipocalvaria
Inibidores da recaptação de serotonina	Terceiro	Síndrome de abstinência neonatal, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido
Iodeto	Todos	Bócio, hipotireoidismo congênito
Isotretinoína	Todos	Risco extremamente elevado de malformações no SNC, na face, nas orelhas, entre outras malformações
Lítio	Primeiro, terceiro	Anomalia de Ebstein, toxicidade neonatal no terceiro trimestre
Metadona	Todos	O uso crônico pode causar síndrome de abstinência neonatal
Metiltiouracila	Todos	Hipotireoidismo
Metotrexato	Primeiro	Múltiplas malformações congênitas
Metronidazol	Primeiro	Talvez seja mutagênico (pesquisas em animais; não há evidências de efeitos mutagênicos ou teratogênicos em seres humanos)
Micofenolato de mofetila	Primeiro	Malformações graves na face, nos membros e em outros órgãos
Misoprostol	Primeiro	Sequência de Möbius
Penicilamina	Primeiro	Cútis laxa, outras malformações congênitas
Propiltiouracila	Todos	Bócio congênito
Solventes orgânicos	Primeiro	Múltiplas malformações
Tabagismo (constituintes da fumaça de tabaco)	Todos	Retardo do crescimento intrauterino; prematuridade, síndrome da morte súbita do lactente; complicações perinatais
Talidomida	Primeiro	Focomelia (encurtamento ou ausência dos ossos longos dos membros) e muitas malformações internas
Tamoxifeno	Todos	Risco aumentado de abortamento espontâneo ou de lesão fetal
Tetraciclinas	Todos	Alteração na cor e defeitos nos dentes e alteração no crescimento ósseo
Trimetadiona	Todos	Múltiplas anormalidades congênitas
Varfarina	Primeiro	Hipoplasia da ponte nasal, condrodisplasia
	Segundo	Malformações do SNC
	Terceiro	Risco de sangramento. Suspender o uso um mês antes do parto

booksmedicos.org

TABELA 59-2 Classificação da FDA para risco teratogênico

Categoria	Descrição
A	Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos demais trimestres), e a possibilidade de dano fetal parece ser remota
B	Estudos reprodutivos em animais não demonstraram risco fetal, mas não foram feitos estudos controlados em gestantes, ou revelaram efeitos adversos (além de redução da fertilidade) que não se confirmaram em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há evidência de risco nos demais trimestres)
C	Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico, embriocida ou outros), e não foram realizados estudos controlados em mulheres, ou não há estudos disponíveis em mulheres ou em animais. Os fármacos devem ser administrados apenas se os benefícios potenciais justificarem o possível risco para o feto
D	Há evidências positivas de risco para fetos humanos, mas os benefícios em gestantes talvez tornem seu uso aceitável apesar do risco (p. ex., se o fármaco for necessário em situação potencialmente letal ou para tratar uma doença grave para a qual fármacos mais seguros não possam ser usados ou não sejam efetivos)
X	Estudos realizados em animais ou em seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidências de risco fetal com base na experiência humana, ou ambos, e o risco de usar o fármaco em gestantes não se justifica em função de qualquer possível benefício. O fármaco é contraindicado em mulheres que estejam grávidas ou possam engravidar

Distribuição

À medida que a composição do corpo se altera com o desenvolvimento, também são alterados os volumes de distribuição. O neonato apresenta maior percentual de água na composição de seu peso corporal (70 a 75%) em comparação com os adultos (50 a 60%). Podem ser observadas diferenças também entre o neonato a termo (a água representa 70% do peso corporal) e o neonato prematuro (a água representa 85% do peso corporal). De forma semelhante, a água extracelular representa 40% do peso corporal nos neonatos, contra 20% nos adultos. A maioria dos neonatos apresenta diurese nas primeiras 24 a 48 horas de vida. Considerando que muitos fármacos são distribuídos por todo o volume do espaço extracelular, o tamanho (volume) do compartimento de água extracelular pode ser um fator importante que determina a concentração do fármaco nos locais receptores. Isto é particularmente importante para os fármacos hidrossolúveis (como os aminoglicosídeos) e menos relevante para os agentes lipossolúveis.

Os lactentes prematuros possuem muito menos gordura que os nascidos a termo. A gordura corporal total em lactentes prematuros compõe cerca de 1% do peso corporal total, contra 15% nos neonatos a termo. Assim, os órgãos que normalmente acumulam alta concentração de fármacos lipossolúveis nos adultos e em outras crianças concentram quantidades menores desses agentes em lactentes imaturos.

Outro fator importante que determina a distribuição do fármaco é sua ligação a proteínas plasmáticas. A albumina é a proteína plasmática com maior capacidade de ligação. Em geral, a taxa de ligação de fármacos a proteínas é menor nos neonatos. Esse fato tem sido observado em anestésicos locais, diazepam, fenitoína, ampicilina e fenobarbital. Portanto, a concentração de fármaco livre (não ligado) no plasma é inicialmente maior. Considerando que o fármaco livre exerce seu efeito farmacológico, é possível que haja maior efeito ou efeito tóxico a despeito de concentração plasmática total (ligado mais livre) normal ou até mesmo reduzida. Considere a dose terapêutica de um medicamento (p. ex., diazepam) administrada a um paciente. A concentração total do medicamento no plasma é 300 mcg/L. O medicamento encontra-se 98% ligado a proteínas em crianças maiores ou em adultos e, portanto, a concentração do medicamento livre é 6 mcg/L. Suponha que esta concentração do medicamento livre produza o efeito desejado no paciente sem toxicidade. Entretanto, se o mesmo fármaco for administrado a um lactente prematuro, em dose ajustada ao peso corporal, produzindo uma concentração plasmática total de 300 mcg/L – considerando que apenas 90% do fármaco estará ligado a proteínas – então a concentração de fármaco livre será de 30 mcg/L, ou cinco vezes mais alta. Embora a concentração mais alta de fármaco livre resulte em eliminação mais rápida (ver Capítulo 3), essa concentração pode ser inicialmente muito tóxica.

TABELA 59-3 Absorção oral (biodisponibilidade) de vários fármacos em neonatos em comparação com crianças maiores e adultos

Fármaco	Absorção oral
Ampicilina	Aumentada
Diazepam	Normal
Digoxina	Normal
Fenitoína	Reduzida
Fenobarbital	Reduzida
Paracetamol	Reduzida
Penicilina G	Aumentada
Sulfonamidas	Normal

Alguns fármacos competem com a bilirrubina sérica na ligação com a albumina. Os fármacos administrados a neonatos com icterícia podem deslocar a bilirrubina da albumina. Em razão da maior permeabilidade da barreira hematencefálica no neonato, quantidades substanciais de bilirrubina podem entrar no cérebro e causar *kernicterus*. Esse fato foi observado quando se administrou sulfonamida a neonatos prematuros como profilaxia para sepse. Por outro lado, à medida que a bilirrubina sérica aumenta por razões fisiológicas ou por haver incompatibilidade sanguínea, a bilirrubina pode deslocar um fármaco da albumina e aumentar de forma substancial a concentração de fármaco livre. Isso pode ocorrer sem alterar a concentração total do fármaco e resultaria em maior efeito terapêutico ou em toxicidade apesar de haver concentração normal. Demonstrou-se que isso ocorre com a fenitoína.

Metabolismo do fármaco

O metabolismo da maioria dos fármacos ocorre no fígado (ver Capítulo 4). As atividades metabólicas de oxidação e de conjugação dependentes de enzimas do citocromo P450 estão

booksmedicos.org

TABELA 59-4 Comparação da meia-vida de eliminação de diversos fármacos em neonatos e adultos

Fármaco	Idade neonatal	Neonatos $t_{½}$ (horas)	Adultos $t_{½}$ (horas)
Diazepam		25-100	40-50
Digoxina		60-70	30-60
Fenobarbital	0-5 dias	200	64-140
	5-15 dias	100	
	1-30 meses	50	
Fenitoína	0-2 dias	80	12-18
	3-14 dias	18	
	14-50 dias	6	
Paracetamol		2,2-5	0,9-2,2
Salicilato		4,5-11	10-15
Teofilina	Neonato	13-26	5-10
	Criança	3-4	

substancialmente reduzidas na vida neonatal (50 a 70% dos valores em adultos). O ponto de desenvolvimento em que a atividade enzimática é máxima depende do sistema enzimático específico em questão. A formação de glicuronídeo atinge os valores de adultos (por quilograma de peso corporal) entre o terceiro e o quarto ano de vida. Em razão da menor capacidade dos neonatos de metabolizar fármacos, muitos fármacos apresentam menor taxa de depuração e meia-vida de eliminação prolongada. Se as doses e a posologia não forem alteradas apropriadamente, a imaturidade predisporá o neonato a efeitos adversos de fármacos que sejam metabolizados no fígado. A Tabela 59-4 demonstra como a meia-vida de eliminação do fármaco em neonatos e adultos pode diferir e como a meia-vida do fenobarbital e da fenitoína é reduzida à medida que o neonato cresce. O processo de maturação deve ser considerado quando se administram fármacos nessa faixa etária, principalmente no caso de fármacos administrados por longos períodos.

Outra consideração a ser feita no tratamento de neonatos é se a mãe estava ou não recebendo fármacos (p. ex., fenobarbital) que possam ter induzido maturação precoce de enzimas hepáticas. Nesse caso, a capacidade do neonato de metabolizar determinados fármacos será maior do que a esperada, e haverá menos efeito terapêutico e menor concentração plasmática quando a dose utilizada para neonatos for administrada. No período entre 12 a 36 meses de vida, a taxa metabólica de muitos fármacos excede os valores para adultos, o que implica doses maiores por quilograma do que em períodos posteriores.

Excreção dos fármacos

A taxa de filtração glomerular é muito menor em neonatos do que em crianças maiores ou em adultos, e essa limitação persiste durante os primeiros dias de vida. Calculada com base na área de superfície corporal, a taxa de filtração glomerular no neonato é apenas 30 a 40% do valor encontrado em adultos. Essa taxa é ainda menor em neonatos nascidos antes de 34 semanas de gestação. A função melhora substancialmente durante a primeira semana de vida. Ao final da primeira semana, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal terão aumentado 50% a partir do primeiro dia. Ao final da terceira semana, a taxa de filtração glomerular será 50 a 60% o valor encontrado em adultos; após 6 a 12 meses, são alcançados os valores observados em adultos (por unidade de área de superfície). Subsequentemente, no período entre 12 e 36 meses, a taxa de eliminação excede os valores de adultos, e com frequência são necessárias doses maiores por quilograma do que em adultos, como descrito anteriormente para a taxa metabólica. Portanto, os fármacos que dependam da função renal para sua eliminação do organismo são depurados de forma muito lenta nas primeiras semanas de vida.

As penicilinas, por exemplo, são depuradas em lactentes prematuros com 17% da taxa de adultos com base na comparação das áreas de superfície e com 34% da taxa de adultos quando ajustada ao peso corporal. A posologia da ampicilina para neonatos com menos de 7 dias de vida é de 50 a 100 mg/kg/dia fracionados em duas doses com intervalos de 12 horas. A posologia para neonatos com mais de sete dias de vida é de 100 a 200 mg/kg/dia em três doses com intervalos de oito horas. Também se observou redução na taxa de eliminação renal de antibióticos aminoglicosídeos (canamicina, gentamicina, neomicina e estreptomicina) em neonatos. A posologia para gentamicina em neonatos com menos de sete dias de vida é de 5 mg/kg/dia em duas doses com intervalos de 12 horas. A posologia para neonatos com mais de sete dias de idade é de 7,5 mg/kg/dia em três doses com intervalos de oito horas. A depuração corporal total de digoxina depende diretamente de haver função renal adequada, e é possível haver acúmulo de digoxina quando se reduz a taxa de filtração glomerular. Considerando que a função renal em um lactente enfermo talvez não melhore na velocidade prevista para as primeiras semanas e meses de vida, os ajustes necessários na posologia e na forma de administração podem ser muito difíceis. Nessa situação, o melhor é fazer os ajustes com base nas concentrações plasmáticas do fármaco dosadas em intervalos regulares ao longo do tratamento.

Embora, naturalmente, muita atenção seja dada ao neonato, é importante lembrar que as crianças entre 1 e 3 anos podem ter meia-vida de eliminação de fármacos *menor* do que crianças mais velhas e adultos, provavelmente em razão de *maior* eliminação renal e metabolismo. Por exemplo, a dose por quilograma de digoxina é muito maior em crianças nessa faixa etária (12 a 36 meses) do que em adultos. Os mecanismos envolvidos nessas alterações no desenvolvimento não estão bem compreendidos.

Características farmacodinâmicas específicas do neonato

O uso apropriado de fármacos tornou possível a sobrevida de neonatos com anomalias graves que, de outra forma, morreriam em dias ou semanas. Por exemplo, a administração de indometacina (ver Capítulo 36) produz fechamento rápido de canal arterial patente, evitando, assim, a necessidade de fechamento cirúrgico em lactentes com coração normal. A infusão de prostaglandina E_1, por outro lado, faz o canal se manter pérvio, o que pode salvar a vida de um lactente com transposição dos grandes vasos ou com tetralogia de Fallot (ver Capítulo 18). Um efeito inesperado dessa infusão foi descrito quando o fármaco causou hiperplasia do antro com obstrução do trato de saída gástrico como manifestação clínica em 6 de 74 lactentes tratados. Esse fenômeno parece ser dose-dependente. Os neonatos também são mais sensíveis aos efeitos depressores centrais

booksmedicos.org

dos opioides em comparação com crianças maiores e adultos, implicando cautela extra quando expostos a algum narcótico (p. ex., codeína) com transmissão por leite materno.

No nascimento, a função dos transportadores de fármacos pode ser muito reduzida; por exemplo, a P-glicoproteína, que bombeia morfina da barreira hematencefálica para a circulação sistêmica. O nível de função baixo da P-glicoproteína no nascimento pode explicar porque os neonatos são tão mais sensíveis que as crianças maiores aos efeitos depressores do sistema nervoso central da morfina.

APRESENTAÇÕES PEDIÁTRICAS E ADESÃO AO TRATAMENTO

A forma de apresentação de um fármaco e o modo como os pais o administram à criança determinam a dose real utilizada. Muitos fármacos são preparados para crianças nas formas de elixir ou de suspensão. O **elixir** é uma solução alcoólica na qual as moléculas do fármaco encontram-se dissolvidas e igualmente distribuídas. Não há necessidade de agitar antes de usar e, a menos que tenha havido evaporação do veículo, a primeira e a última dose do frasco devem conter quantidades equivalentes do fármaco. As **suspensões** contêm partículas não dissolvidas do fármaco que devem ser distribuídas pelo veículo agitando-se o frasco antes de usar. Se a agitação do frasco não for completa a cada dose administrada, as primeiras doses podem conter menos fármaco do que as últimas e, consequentemente, no início do tratamento, a concentração plasmática e o efeito obtido podem ser menores do que o esperado. Por outro lado, é possível haver efeitos tóxicos inesperados no final do tratamento. Essa distribuição desigual é uma possível causa de ineficácia ou de toxicidade em crianças que estejam sendo tratadas com suspensão de fenitoína. Portanto, é essencial que o médico, ao prescrever, conheça a forma de apresentação do fármaco e forneça instruções apropriadas ao farmacêutico e ao paciente ou seus pais.

A adesão pode ser mais difícil em pediatria, uma vez que envolve não apenas o esforço dos pais para seguir a prescrição, mas também problemas práticos como erros de medição, e incidentes como derramar o remédio ou o paciente cuspi-lo. Por exemplo, o volume medido das "colheres de chá" varia entre 2,5 e 7,8 mL. Os pais devem obter uma colher ou seringa medicinal calibrada junto à farmácia. Esses dispositivos aumentam a precisão da dose medida e simplificam a administração do fármaco às crianças.

Ao avaliar a adesão, com frequência é útil perguntar se houve tentativa de dar uma segunda dose depois de a criança ter cuspido metade da primeira que lhe fora oferecida. Nem sempre os pais serão capazes de afirmar com segurança a dose realmente recebida pela criança. Os pais devem ser instruídos se devem ou não despertar o lactente a cada seis horas, dia ou noite. Essas questões devem ser discutidas e compreendidas, sem que reste qualquer dúvida acerca do que os pais podem ou não fazer. É comum que haja falta de adesão quando se administram antibióticos para tratar otite média ou infecção do trato urinária e a criança se sente melhor após 4 ou 5 dias de tratamento. Os pais podem supor que não há razão para continuar administrando a medicação, mesmo ela tendo sido prescrita por 10 ou 14 dias. Essa situação é comum e deve ser prevista, de modo que os pais sejam informados sobre a importância de manter a medicação por todo o período prescrito, mesmo quando a criança aparente estar "curada".

Deve-se optar por formas de administração e esquemas posológicos práticos e convenientes sempre que possível. Quanto mais fácil for a forma de administração do medicamento e quanto mais simples de seguir for o esquema de doses, maior será a chance de se obter adesão ao tratamento.

De acordo com sua capacidade de compreender e cooperar, deve ser dada à criança alguma responsabilidade sobre o cuidado de sua própria saúde e sobre a administração da medicação. Essa questão deve ser discutida em termos apropriados com a criança e com seus pais. Também devem ser discutidos os possíveis efeitos colaterais e interações farmacológicas com fármacos de venda livre ou alimentos. Sempre que não se obtenha o efeito terapêutico desejado com um fármaco, deve-se considerar a possibilidade de não adesão ao tratamento. Há amplas evidências de que, nesses casos, os relatos dos pais e das crianças podem ser totalmente imprecisos. A contagem randômica de comprimidos e as medições das concentrações séricas podem auxiliar a descobrir casos de não adesão. O uso de frascos computadorizados de comprimidos, que registram cada abertura da tampa, mostrou-se muito efetivo para aferição da conformidade.

Considerando que muitas doses pediátricas são calculadas – por exemplo, usando o peso corporal – e não simplesmente reproduzidas a partir de uma listagem, é possível haver grandes erros de dosagem a partir de cálculos incorretos. É comum haver erros de 10 vezes, pela colocação da vírgula na casa decimal errada. No caso da digoxina, por exemplo, quando a dose pretendida de 0,1 mL contendo 5 mcg do fármaco é substituída por uma dose de 1,0 mL – ainda um volume pequeno –, o resultado pode ser superdosagem fatal. Uma boa regra para evitar erros da "casa decimal" é usar um "0" inicial antes da vírgula ao lidar com doses inferiores a "1" e evitar usar zeros após a vírgula (ver Capítulo 65).

USO DE FÁRMACOS DURANTE A LACTAÇÃO

Independentemente do fato de a maioria dos fármacos ser excretada no leite materno em quantidades muito pequenas para causarem efeitos adversos no neonato, milhares de mulheres que tomam medicações evitam amamentar seus filhos em razão de percepção equivocada sobre o risco. Infelizmente, os médicos contribuem muito para esse preconceito. É importante lembrar que as fórmulas para aleitamento artificial estão associadas a maiores morbidade e mortalidade em todos os grupos socioeconômicos.

Em sua maioria, os fármacos administrados a mães que estejam amamentando aparecem no leite materno. Felizmente, as concentrações dos fármacos no leite materno costumam ser baixas (Tabela 59-5). Portanto, a quantidade total que o lactente receberia em um dia seria substancialmente menor que aquela considerada uma "dose terapêutica". Se a nutriz tiver que tomar medicações e o fármaco for relativamente seguro, o ideal é que a dose seja tomada 30 a 60 minutos após amamentar e 3 a 4 horas antes da próxima amamentação. Em alguns casos isso pode dar tempo para que os medicamentos sejam parcialmente eliminados do sangue materno e, consequentemente, a concentração no leite será relativamente baixa. A maioria dos antibióticos tomados pela mãe é detectada no leite materno. As concentrações de tetraciclina no leite correspondem a cerca de 70% da sérica e representam risco de manchas permanentes nos

booksmedicos.org

TABELA 59-5 Fármacos frequentemente utilizados durante a lactação e possíveis efeitos sobre o lactente amamentado

Fármaco	Efeitos sobre o lactente	Comentários
Ácido acetilsalicílico	Mínimos	Doses ocasionais são seguras; doses elevadas podem produzir concentração significativa no leite materno
Ampicilina	Mínimos	Nenhum efeito colateral significativo; é possível ocorrer diarreia ou sensibilização alérgica
Cafeína	Mínimos	A ingestão moderada é segura; baixa concentração no leite materno
Canamicina	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais
Cloranfenicol	Significativos	Concentrações muito baixas para causar síndrome do bebê cinzento; há possibilidade de supressão da medula óssea; recomenda-se não tomar cloranfenicol na fase de aleitamento
Clorotiazida	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais
Clorpromazina	Mínimos	Parece ser insignificante
Codeína	Variáveis, com base em polimorfismo genético	Segura, na maioria dos casos. Toxicidade neonatal descrita quando a mãe é metabolizadora ultrarrápida do citocromo 2D6, produzindo mais morfina a partir da codeína
Contraceptivos orais	Mínimos	Em doses elevadas, podem suprimir a lactação
Dicumarol	Mínimos	Não há relato de efeitos colaterais; talvez haja indicação para acompanhar o tempo de protrombina do lactente
Digoxina	Mínimos	Quantidades desprezíveis entram no leite materno
Espironolactona	Mínimos	Quantidades muito pequenas presentes no leite materno
Etanol	Moderados	O consumo moderado pela mãe provavelmente não produza efeitos no lactente; o consumo em grande quantidade pela mãe pode produzir efeitos do álcool sobre o lactente
Fenitoína	Moderados	As quantidades presentes no leite materno não são suficientes para causar efeitos colaterais no lactente
Fenobarbital	Moderados	Doses hipnóticas podem causar sedação do lactente
Heroína	Significativos	Presente no leite materno, podendo prolongar a dependência neonatal a narcóticos
Hidrato de cloral	Significativos	Pode causar sonolência caso o lactente seja amamentado no pico da concentração no leite
Iodo (radiativo)	Significativos	Presente no leite materno em quantidade suficiente para supressão da tireoide do lactente
Isoniazida (INH)	Mínimos	Concentração no leite materno igual à plasmática. Possibilidade de deficiência de piridoxina no desenvolvimento do lactente
Lítio	Variáveis	Em alguns casos – mas não em todos – grandes quantidades chegam ao leite materno
Metadona	Significativos	(Ver heroína.) Sob supervisão próxima do médico, é possível manter o aleitamento materno. Pode haver sinais de abstinência no lactente caso a mãe suspenda abruptamente o uso de metadona ou a amamentação
Penicilina	Mínimos	Concentrações muito baixas no leite materno
Prednisona	Moderados	A administração de doses baixas (5 mg/dia) provavelmente é segura. Doses duas ou mais vezes a quantidade fisiológica (> 15 mg/dia) provavelmente devam ser evitadas
Propiltiouracila	Variáveis	Raramente suprime a função tireoidiana dos lactentes
Propranolol	Mínimos	Quantidades muito pequenas presentes no leite materno
Teofilina	Moderados	Presente no leite materno em quantidade moderada, mas é improvável que produza efeitos adversos
Tetraciclinas	Moderados	Podem causar manchas permanentes nos dentes em desenvolvimento do lactente. Devem ser evitadas durante a lactação
Tiroxina	Mínimos	Nenhum efeito colateral nas doses terapêuticas
Tolbutamida	Mínimos	Baixa concentração no leite materno
Varfarina	Mínimos	Quantidades muito baixas no leite materno

dentes do lactente. A isoniazida atinge rapidamente equilíbrio entre o sangue e o leite maternos. As concentrações alcançadas no leite são altas o suficiente para causar sinais de deficiência de piridoxina no lactente caso a mãe não receba suplementação.

A maioria dos sedativos-hipnóticos atinge concentrações no leite materno capazes de produzir efeitos farmacológicos nos lactentes. Os barbitúricos administrados em doses hipnóticas à mãe produzem letargia, sedação e redução do reflexo de sucção no lactente. O hidrato de cloral pode produzir sedação se o lactente for alimentado no momento de concentração máxima no leite materno. O diazepam pode produzir efeito sedativo sobre o lactente amamentado no seio, mas o mais importante é a possibilidade de haver acúmulo significativo em razão de sua meia-vida longa.

Opioides como heroína, metadona e morfina chegam ao leite materno em quantidades potencialmente suficientes para

booksmedicos.org

prolongar o estado neonatal de dependência a narcóticos, caso a mãe tenha feito uso crônico durante a gravidez. Se as condições forem bem controladas e houver uma boa relação entre a mãe e seu médico, o lactente pode ser amamentado enquanto a mãe estiver tomando metadona. Entretanto, ela não poderá suspender o fármaco abruptamente; o lactente deverá ter a dose de metadona reduzida de modo progressivo junto com a mãe. A criança deve ser observada buscando-se por sinais de abstinência de narcótico. Embora se acreditasse que a codeína fosse segura, um caso recente de morte neonatal por toxicidade com opioides revelou que a mãe era uma metabolizadora ultrarrápida de substratos do citocromo 2D6, produzindo quantidades substancialmente maiores de morfina. Assim, o polimorfismo no metabolismo materno de fármacos pode afetar a exposição e a segurança do neonato. Um estudo subsequente de caso-controle demonstrou que essa situação não é rara. A FDA publicou um aviso a mães lactantes para que tenham extrema cautela ao usar analgésicos que contenham codeína.

Doses mínimas de álcool consumidas pela mãe não parecem causar malefícios ao lactente sendo amamentado. Contudo, quantidades excessivas de álcool podem produzir efeitos nocivos sobre a criança. A concentração de nicotina no leite materno de mães fumantes é baixa e não produz efeito sobre os lactentes. A cafeína é excretada em quantidades muito pequenas no leite materno das mães que bebem café.

O lítio ocorre no leite materno em concentração igual à encontrada no soro da mãe. A depuração dessa substância é quase totalmente dependente de eliminação renal, e as mulheres que estejam sendo tratadas com lítio podem expor seus filhos lactentes a grandes quantidades do fármaco.

Substâncias radiativas como albumina com iodo^{125} e iodo radiativo podem causar supressão tireoidiana em lactentes e aumentar em até 10 vezes o risco de câncer subsequente da tireoide. O aleitamento materno está contraindicado após grandes doses, devendo ser suspenso por dias a semanas após doses menores. De forma semelhante, deve-se evitar aleitamento materno em casos de mães que estejam recebendo quimioterapia contra câncer ou sendo tratadas com citotóxicos ou imunomoduladores para doenças do colágeno, como lúpus eritematoso, ou após transplante de órgão.

POSOLOGIA PEDIÁTRICA

Em razão das diferenças na farmacocinética observadas em lactentes e crianças, a simples redução proporcional da dose aplicada a adultos talvez não seja adequada para determinar a posologia segura e efetiva para a população pediátrica. A informação mais confiável sobre a posologia pediátrica é aquela fornecida pelo fabricante na embalagem do produto. Entretanto, essa informação não está disponível na maioria dos produtos, mesmo quando há estudos publicados na literatura médica, o que reflete a relutância por parte dos produtores de comercializar seus produtos para uso em crianças. Recentemente, a FDA manifestou a expectativa de que os fabricantes testem seus novos produtos em lactentes e crianças. Ainda assim, a maioria dos fármacos existentes nos formulários que costumam ser usados por médicos, como o *Physicians' Desk Reference*, não está aprovada especificamente para crianças, em parte porque falta aos fabricantes incentivo econômico para avaliar esses fármacos para uso no mercado pediátrico.

Em sua maioria, os fármacos aprovados para uso em crianças apresentam posologia pediátrica recomendada, em geral formulada em miligramas por quilo. Na ausência de recomendações explícitas sobre a dose pediátrica, é possível fazer um cálculo aproximado com base em um dos diversos métodos que consideram idade, peso ou área de superfície corporal. Essas fórmulas não são precisas e não devem ser usadas nas situações em que o fabricante forneça a posologia pediátrica. Quando a dose pediátrica é calculada (seja por um dos métodos descritos adiante ou de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante), jamais deve ser maior que a dose para adultos.

A atual proporção epidêmica da obesidade infantil demanda atenção particular às posologias pediátricas. Estudos realizados em adultos indicam que a posologia com base no peso corporal em quilos pode produzir superdosagem, uma vez que em indivíduos obesos os medicamentos são distribuídos com base no peso corporal magro.

Área de superfície, idade e peso

Os cálculos de dose realizados com base em idade ou peso (ver adiante) são conservadores e tendem a subestimar a dose necessária. As doses calculadas com base na área de superfície (Tabela 59-6) têm maior chance de serem adequadas.

Idade (fórmula de Young):

$$\textit{Dose} = \text{Dose para adultos} \times \frac{\text{Idade (anos)}}{\text{Idade} + 12}$$

Peso (a fórmula de Clarke é um pouco mais precisa):

$$\textit{Dose} = \text{Dose para adultos} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{70}$$

Independente dessas aproximações, apenas com a condução de ensaios clínicos com crianças é possível determinar as doses seguras e efetivas para cada faixa etária.

TABELA 59-6 Determinação da dose dos medicamentos com base na área de superfície corporal[1]

Peso (kg)	Idade aproximada	Área de superfície (m^2)	Percentual da dose de adultos
3	Recém-nascido	0,2	12
6	3 meses	0,3	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,8	48
30	9 anos	1	60
40	12 anos	1,3	78
50	14 anos	1,5	90
60	Adulto	1,7	102
70	Adulto	1,76	103

[1] Por exemplo, se a dose para adulto for de 1 mg/kg, a dose para um lactente de três meses será de 0,18 mg/kg ou 1,1 mg no total.

Reproduzida, com autorização, de Silver HK, Kempe CH, Bruyn HB: *Handbook of Pediatrics,* 14th ed. Publicado originalmente por Lange Medical Publications. © 1983 by the McGraw-Hill Companies, Inc.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: Pediatric basic life support. Circulation. 2005;112(24 Suppl):IV1.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 9th ed. Williams & Wilkins, 2011.

de Wildt SN et al: Ontogeny of midazolam glucuronidation in preterm infants. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:165.

Gavin PJ, Yogev R: The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. Paediatr Drugs 2002;4:581.

Hansten PD, Horn JR: *Drug Interactions, Analysis and Management*. Facts & Comparisons. [Quarterly.]

Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ: The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. J Toxicol Clin Toxicol 2001;39:381.

Ito S: Drug therapy for breast feeding women. N Engl J Med 2000;343:118.

Kearns GL et al: Developmental pharmacology–drug disposition, action and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157.

Koren G: *Medication Safety during Pregnancy and Breastfeeding; A Clinician's Guide*, 4th ed. McGraw-Hill, 2006.

Koren G, Klinger G, Ohlsson A: Fetal pharmacotherapy. Drugs 2002;62:757.

Koren G, Nordeng H: Antidepressant use during pregnancy: The benefit-risk ratio. Am J Obstet Gynecol 2012;207:157.

Koren G, Pastuszak A: Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counseling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990;41:657.

Koren G, Pastuszak A, Ito E: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128.

Koren G et al: Sex differences in the pharmacokinetics and bioequivalence of the delayed-release combination of doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride; Implications for pharmacotherapy in pregnancy. J Clin Pharmacol 2013;53:1268.

Loebstein R, Koren G: Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. Pediatr Rev 1998;19:423.

Madadi P et al: Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case control study. Clin Pharmacol Ther 2009;85:31.

Namouz-Haddad S, Koren G: Fetal pharmacotherapy 2: Fetal arrhythmia. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:1023.

Neubert D: Reproductive toxicology: The science today. Teratog Carcinog Mutagen 2002;22:159.

Peled N et al: Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. N Engl J Med 1992;327:505.

SickKids Drug Handbook and Formulary 2013/2014. The Hospital for Sick Children, Toronto.

Tetelbaum M et al:. Back to basics: Understanding drugs in children: Pharmacokinetic maturation. Pediatr Rev 2005;26:321.

Van Lingen RA et al: The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. Clin Perinatol 2002;29:511.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

60 Farmacologia geriátrica

Bertram G. Katzung, MD, PhD

ESTUDO DE CASO

Um homem de 77 anos procura atendimento médico por insistência da esposa. Tem hipertensão moderada documentada há 18 anos, porém não gosta de tomar as medicações. Diz não ter qualquer queixa real, contudo a esposa comenta que, ultimamente, está ficando muito mais esquecido, e que quase deixou de ler o jornal e assistir televisão. O Miniexame do Estado Mental (MEM) revela que ele está orientado quanto ao nome e ao local, porém é incapaz de dizer o mês ou o ano em que se encontra. O homem não consegue lembrar os nomes dos três filhos adultos, nem de três palavras aleatórias (p. ex., árvore, bandeira, cadeira) depois de dois minutos. Não há catarata visível, porém ele é incapaz de ler um jornal comum sem uma lupa. Por que ele não toma as medicações anti-hipertensivas? Que medidas terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer? Como a degeneração macular poderia ser tratada?

Tradicionalmente, a sociedade classifica como "idoso" qualquer indivíduo com mais de 65 anos. Entretanto, a maioria das autoridades considera que o campo da geriatria se aplica a indivíduos com mais de 75 anos – embora esta também seja uma definição arbitrária. Além disso, a idade cronológica constitui apenas um determinante das alterações relacionadas com a terapia farmacológica e observadas em indivíduos de idade mais avançada. Além das doenças crônicas do adulto, o idoso apresenta uma incidência aumentada de muitas condições, como doença de Alzheimer; doença de Parkinson; demência vascular; acidente vascular encefálico; comprometimento visual, particularmente cataratas e degeneração macular; aterosclerose, doença coronariana e insuficiência cardíaca; diabetes; artrite, osteoporose e fraturas; câncer; e incontinência. Em consequência, existe uma grande necessidade de tratamento farmacológico nesse grupo etário. E, à medida que o tempo de sobrevida se aproxima dos 80 anos (e, em alguns países, já ultrapassa essa idade), essa necessidade aumenta de forma acentuada.

Quando todos os fatores geradores de confusão são considerados, a idade em si continua sendo o fator de risco mais forte para doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, bem como para a maior parte dos tipos de câncer. As pesquisas relacionadas com a base molecular do envelhecimento responderam a algumas questões e levaram à formulação de muitas outras. Sabe-se, há muito tempo, que a restrição calórica por si só pode prolongar o tempo de vida dos animais, incluindo os mamíferos. Algumas evidências sugerem que os camundongos com restrições calóricas também permanecem mais saudáveis por maior tempo. Os fármacos que simulam uma restrição calórica demonstraram aumentar o tempo de vida do nematódeo *Caenorhabditis elegans*, bem como de outras espécies, incluindo camundongos. A **metformina** e a **rapamicina** aumentam o tempo de vida e parecem exercer efeitos sinérgicos quando são administradas em conjunto. As sirtuínas, uma classe de enzimas desacetilases endógenas, podem estar ligadas ao tempo de vida em algumas espécies, porém não foi demonstrado que ativadores (como o resveratrol) de certas sirtuínas possam prolongar a vida em camundongos. Pressupondo que possam ser encontradas alternativas mais seguras para a metformina ou a rapamicina, alguém com mais de 40 ou 60 anos deveria tomar esse tipo de fármaco? Alguns sustentariam que um simples aumento no número de anos de vida – tempo de vida – só é desejável quando acompanhado por um aumento nos anos de vida saudável – "tempo de vida saudável".

Em muitos indivíduos, surgem alterações importantes nas respostas a alguns fármacos com o aumento da idade. Para outros fármacos, as alterações relacionadas com a idade são mínimas, em especial no "idoso sadio". Os padrões de uso de fármacos também sofrem alterações em consequência da incidência crescente de doença com a idade e da tendência a uma prescrição maciça para pacientes de clínicas geriátricas. As mudanças gerais na vida dos indivíduos mais idosos exercem efeitos significativos sobre o modo como os fármacos são utilizados. Entre essas mudanças, destacam-se o aumento da incidência, com o avanço da idade, de várias doenças simultâneas, problemas nutricionais, diminuição dos recursos financeiros e – em alguns pacientes – menor adesão ao tratamento (*compliance*) por diversas razões. O profissional de saúde deve estar consciente das alterações que podem ocorrer nas respostas farmacológicas de indivíduos mais idosos e saber lidar com essas mudanças.

booksmedicos.org

ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Na população geral, as determinações da capacidade funcional da maioria dos principais sistemas orgânicos exibem um declínio, que começa no adulto jovem e prossegue durante toda a vida do indivíduo. Como mostra a Figura 60-1, não existe um "platô de meia-idade", porém um declínio linear, que começa a partir dos 45 anos. Todavia, esses dados refletem a média e não se aplicam a todas as pessoas depois de uma certa idade; por exemplo, um terço dos indivíduos sadios não exibe qualquer redução da depuração da creatinina relacionada com a idade até os 75 anos. Por conseguinte, os indivíduos idosos não perdem funções específicas em uma taxa acelerada, em comparação com adultos jovens e de meia-idade, porém acumulam mais deficiências com o passar do tempo. Algumas dessas mudanças resultam em alterações da farmacocinética. Para o farmacologista e o médico, a mais importante dessas alterações consiste na redução da função renal. Outras alterações e doenças concomitantes podem alterar as características farmacodinâmicas de determinados fármacos em certos pacientes.

Alterações farmacocinéticas

A. Absorção

Existem poucas provas da ocorrência de qualquer alteração significativa na absorção de fármacos com o envelhecimento. Entretanto, as condições associadas à idade podem modificar a taxa de absorção de alguns fármacos. Essas condições incluem alterações dos hábitos nutricionais, maior consumo de fármacos vendidos sem prescrição médica (p. ex., antiácidos e laxativos) e alterações no esvaziamento gástrico, que com frequência é mais lento nos indivíduos idosos, particularmente em diabéticos idosos.

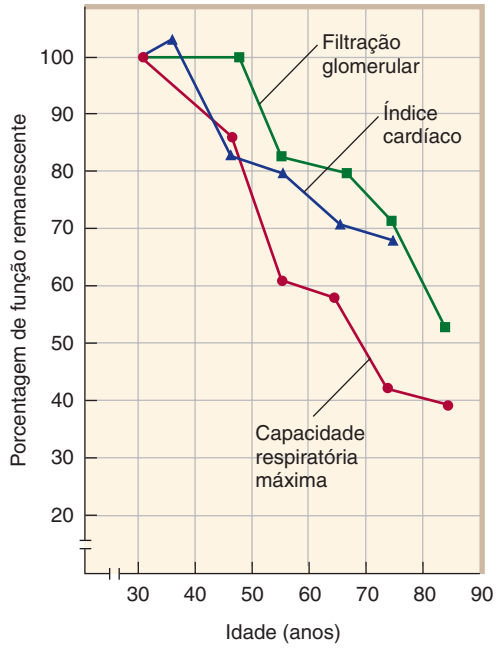


FIGURA 60-1 Efeito da idade sobre algumas funções fisiológicas. (Adaptada, com autorização, de Kohn RR: Principles of Mammalian Aging. Copyright © 1978 by Prentice-Hall, Inc. Usada com autorização de Pearson Education, Inc.).

TABELA 60-1 Algumas alterações relacionadas com o envelhecimento que afetam a farmacocinética dos fármacos

Variável	Adultos jovens (20 a 30 anos)	Adultos de idade mais avançada (60 a 80 anos)
Água corporal (% do peso corporal)	61	53
Massa corporal magra (% do peso corporal)	19	12
Gordura corporal (% do peso corporal)	26-33 (mulheres) 18-20 (homens)	38-45 36-38
Albumina sérica (g/dL)	4,7	3,8
Peso renal (% do adulto jovem)	100	80
Fluxo sanguíneo hepático (% do adulto jovem)	100	55-60

B. Distribuição

Em comparação com adultos jovens, os indivíduos idosos apresentam redução da massa corporal magra, diminuição da água corporal e aumento da gordura como porcentagem da massa corporal. Algumas dessas alterações estão indicadas na Tabela 60-1. Em geral, observa-se uma diminuição da albumina sérica, que se liga a muitos fármacos, em especial a ácidos fracos. Pode ocorrer um aumento concomitante do orosomucoide (α-glicoproteína ácida) sérico, uma proteína que se liga a muitos fármacos básicos. Por conseguinte, a razão entre fármaco ligado e fármaco livre pode estar significativamente alterada. Conforme explicado no Capítulo 3, essas alterações podem modificar a dose de ataque apropriada de um fármaco. Entretanto, tanto a depuração como os efeitos dos fármacos estão relacionados com sua concentração livre, assim, os efeitos de um esquema de dose de manutenção no estado de equilíbrio dinâmico não devem ser alterados apenas por esses fatores. Por exemplo, a dose de ataque da digoxina em um paciente idoso com insuficiência cardíaca deve ser reduzida (ou não utilizada), devido à diminuição do volume aparente de distribuição. Pode ser necessário reduzir a dose de manutenção em virtude da depuração diminuída do fármaco.

C. Metabolismo

A capacidade do fígado de metabolizar fármacos não parece declinar com a idade de modo consistente para todos os fármacos. Estudos realizados em animais e alguns clínicos sugeriram que certos fármacos são metabolizados mais lentamente no idoso; alguns desses fármacos estão relacionados na Tabela 60-2. As maiores alterações são observadas nas reações de fase I, isto é, naquelas efetuadas pelos sistemas P450 microssomais. São observadas alterações muito menores na capacidade do fígado de efetuar reações de conjugação (fase II) (ver Capítulo 4). Algumas dessas alterações podem ser provocadas pela redução do fluxo sanguíneo hepático (Tabela 60-1), uma variável importante na depuração de fármacos que apresentam uma elevada razão de extração hepática. Além disso, com a idade, verifica-se um declínio da capacidade do fígado de se recuperar de alguma lesão, como aquela causada pelo álcool ou pela hepatite viral. Por conseguinte, uma história de doença hepática recente em uma pessoa idosa exige cautela na dosagem de fármacos que são depurados principalmente pelo fígado, mesmo após recuperação aparentemente completa da agressão hepática. Por fim, a desnutrição e as doenças que afetam a função hepática – por

booksmedicos.org

TABELA 60-2 Efeitos da idade sobre a depuração hepática de alguns fármacos

Diminuição da depuração hepática relacionada com a idade	Nenhuma diferença observada relacionada com a idade
Alprazolam	Etanol
Barbitúricos	Isoniazida
Carbenoxolona	Lidocaína
Clordiazepóxido	Lorazepam
Clormetiazol	Nitrazepam
Clobazam	Oxazepram
Desmetildiazepam	Prazosina
Diazepam	Salicilato
Flurazepam	Varfarina
Imipramina	
Petidina	
Nortriptilina	
Fenilbutazona	
Propranolol	
Quinidina, quinina	
Teofilina	
Tolbutamida	

exemplo, insuficiência cardíaca – são mais comuns nos indivíduos idosos. A insuficiência cardíaca pode alterar radicalmente a capacidade do fígado de metabolizar os fármacos ao reduzir o fluxo sanguíneo hepático. De modo semelhante, as deficiências nutricionais graves, que ocorrem com mais frequência na idade avançada, podem comprometer a função hepática.

D. Eliminação

Como o rim é o principal órgão de depuração dos fármacos do corpo, o declínio da capacidade funcional dos rins relacionado com a idade é muito importante. Ocorre redução da depuração da creatinina em cerca de dois terços da população. É importante assinalar que esse declínio não reflete uma elevação equivalente da creatinina sérica, visto que a produção de creatinina também diminui à medida que a massa muscular diminui com a idade. Por conseguinte, o nível sérico de creatinina por si só não constitui uma medida adequada da função renal. O resultado prático dessa alteração consiste em um prolongamento acentuado da meia-vida de muitos fármacos e na possibilidade de acúmulo em níveis tóxicos, se não for feita uma redução no tamanho ou na frequência das doses. As recomendações posológicas para indivíduos idosos costumam apresentar um ajuste para a depuração renal reduzida. Caso se conheça apenas a dosagem para adultos jovens de um fármaco que sofre depuração renal, pode-se efetuar uma correção aproximada utilizando a fórmula de **Cockcroft-Gault**, que pode ser aplicada a pacientes de 40 a 80 anos:

$$\text{Depuração estimada da creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times (\text{Peso em kg})}{72 \times \text{Creatinina sérica em mg/dL}}$$

Para as mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85 (devido à redução da massa muscular). É preciso ressaltar que essa estimativa constitui, na melhor das hipóteses, uma estimativa em relação à *população*, podendo não se aplicar a determinados pacientes. Se o paciente tiver uma função renal normal (até um terço dos pacientes idosos), a dose corrigida com base nessa estimativa será excessivamente baixa – todavia, a administração de uma dose baixa é inicialmente desejável se houver incerteza quanto à função renal do paciente. Dispõe-se de calculadoras *online* simples que utilizam a fórmula mais moderna de modificação da dieta na doença renal (MDRD, de *modification of diet in renal disease*), por exemplo, http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml.

Se houver necessidade de uma medida precisa, deve-se proceder à determinação da depuração-padrão de creatinina de 12 ou de 24 horas. Conforme assinalado anteriormente, as mudanças nutricionais alteram os parâmetros farmacocinéticos. O paciente gravemente desidratado (o que não é incomum em pacientes que sofreram acidente vascular encefálico ou com outro comprometimento motor) pode apresentar uma redução adicional acentuada na depuração renal de fármacos, que é totalmente reversível com a reidratação.

Os pulmões são importantes para a excreção de fármacos voláteis. Em consequência da redução da capacidade respiratória (Figura 60-1) e da incidência aumentada de doença pulmonar ativa no indivíduo idoso, o uso de anestesia por via inalatória é menos comum, sendo mais frequente o uso de agentes parenterais nesse grupo etário. (Ver Capítulo 25.)

Alterações farmacodinâmicas

Durante muito tempo, acreditou-se que os pacientes geriátricos fossem muito mais "sensíveis" à ação de diversos fármacos, implicando uma alteração na interação farmacodinâmica dos fármacos com seus receptores. Hoje, sabe-se que muitas – e talvez a maioria – dessas mudanças aparentes resultam da alteração da farmacocinética ou de uma diminuição das respostas homeostáticas. Estudos clínicos efetuados sustentaram a ideia de que o indivíduo idoso é mais sensível a *alguns* sedativo-hipnóticos e analgésicos. Além disso, existem alguns dados de estudos em animais que sugerem a ocorrência de verdadeiras alterações relacionadas à idade nas características ou no número de alguns receptores. Os estudos mais extensos sugerem uma redução da responsividade a agonistas dos receptores β-adrenérgicos. Outros exemplos são discutidos adiante.

Certos mecanismos de controle homeostático parecem estar atenuados no indivíduo idoso. Como as respostas homeostáticas constituem, com frequência, componentes importantes da resposta global a determinado fármaco, essas alterações fisiológicas podem modificar o padrão ou a intensidade da resposta aos fármacos. No sistema cardiovascular, o aumento do débito cardíaco necessário em razão de um exercício físico leve ou moderado é suprido de forma adequada até pelo menos 75 anos (nos indivíduos sem doença cardíaca evidente); todavia, o aumento resulta principalmente do acréscimo do volume sistólico no idoso, e não de taquicardia, como ocorre nos adultos jovens. A pressão arterial média aumenta com a idade (na maioria dos países ocidentais), porém a incidência de *hipotensão* ortostática sintomática também aumenta acentuadamente. Assim, é importante avaliar a possibilidade de hipotensão ortostática em cada consulta. De modo semelhante, o nível médio de glicemia pós-prandial em duas horas aumenta em cerca de 1 mg/dL a cada ano acima dos 50 anos. A regulação da temperatura também está comprometida, e a hipotermia é pouco tolerada pelo indivíduo idoso.

Alterações no comportamento e no estilo de vida

O processo de envelhecimento é acompanhado por importantes mudanças nas condições de vida diária, o que exerce um

booksmedicos.org

impacto sobre a saúde. Algumas delas (p. ex., esquecer de tomar os comprimidos) resultam de alterações cognitivas associadas a alguma patologia vascular ou outra doença. Uma das alterações mais importantes é a perda do cônjuge. Outras mudanças decorrem de problemas econômicos relacionados com uma acentuada redução da renda e, possivelmente, a um aumento dos gastos em consequência da doença.

PRINCIPAIS GRUPOS DE FÁRMACOS

FÁRMACOS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Sedativos-hipnóticos

As meias-vidas de muitos benzodiazepínicos e barbitúricos aumentam de 50 a 150% entre 30 e 70 anos. Grande parte dessa alteração surge durante a década dos 60 anos. No caso de alguns benzodiazepínicos, tanto a molécula original como seus metabólitos (produzidos no fígado) são farmacologicamente ativos (ver Capítulo 22). O declínio da função renal relacionado com a idade e a presença de doença hepática contribuem para a redução da eliminação desses compostos. Além disso, foi relatado um aumento do volume de distribuição para alguns desses fármacos. O lorazepam e o oxazepam podem ser menos afetados por essas alterações do que os outros benzodiazepínicos. Além desses fatores farmacocinéticos, acredita-se, de modo geral, que o indivíduo idoso também mostre uma sensibilidade mais variável aos agentes sedativos-hipnóticos em uma base farmacodinâmica. Entre os efeitos tóxicos desses fármacos, a ataxia e outros distúrbios da estabilidade levam a um aumento no número de quedas e fraturas.

Analgésicos

Os analgésicos opioides exibem alterações variáveis com a idade em sua farmacocinética. Todavia, os indivíduos idosos são, com frequência, acentuadamente mais sensíveis aos efeitos respiratórios desses fármacos, devido às alterações da função respiratória relacionadas com a idade. Por conseguinte, esse grupo de fármacos deve ser utilizado com cautela, até que se tenha avaliado a sensibilidade particular do paciente, estabelecendo-se, então, a dose apropriada para obter o efeito integral do fármaco. Infelizmente, os estudos realizados mostram que os opioides são consistentemente utilizados de modo *insuficiente* nos pacientes que necessitam de analgésicos fortes para afecções dolorosas e crônicas, como o câncer. Não existe qualquer justificativa para a utilização insuficiente desses fármacos, particularmente nos cuidados de indivíduos idosos, e dispõe-se de planos satisfatórios de controle da dor (ver Morrison, 2006; Rabow, 2011).

Fármacos antipsicóticos e antidepressivos

Os fármacos antipsicóticos tradicionais (fenotiazinas e haloperidol) têm sido intensamente utilizados (e, provavelmente, de modo incorreto) no tratamento de uma variedade de doenças psiquiátricas no idoso. Não há dúvida de que esses fármacos sejam úteis no tratamento da esquizofrenia na idade avançada, sendo também eficazes no tratamento de alguns sintomas associados ao delírio, à demência, à agitação e à agressividade, bem como a uma síndrome paranoide que ocorre em alguns pacientes geriátricos (ver Capítulo 29). Todavia, não são totalmente satisfatórios nessas condições geriátricas, e a dose não deve ser aumentada com base na suposição de que seja possível obter um controle completo. Não há provas de que esses fármacos tenham qualquer efeito benéfico na doença de Alzheimer, e, teoricamente, pode-se esperar que os efeitos antimuscarínicos das fenotiazinas agravem o comprometimento da memória e a disfunção intelectual (ver adiante).

Grande parte da melhora aparente observada em pacientes agitados e agressivos pode refletir simplesmente os efeitos sedativos dos fármacos. Quando se deseja utilizar um sedativo antipsicótico, é apropriado administrar uma fenotiazina, como a tioridazina. Se houver necessidade de evitar sedação, o haloperidol ou um antipsicótico atípico são mais apropriados. Entretanto, o haloperidol apresenta maior toxicidade extrapiramidal, de modo que seu uso deve ser evitado em pacientes com doença extrapiramidal preexistente. As fenotiazinas, particularmente os fármacos mais antigos, como a clorpromazina, costumam induzir hipotensão ortostática, em virtude de seus efeitos de bloqueio dos receptores α-adrenérgicos. Esses efeitos são ainda mais prováveis no indivíduo idoso. A dose inicial desses fármacos em geral deve corresponder a uma fração daquela utilizada em adultos jovens. Os agentes antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol) não parecem ser significativamente superiores aos agentes tradicionais, embora tenham menos efeitos colaterais autônomos. As evidências que sustentam os benefícios da olanzapina são ligeiramente mais fortes do que as dos outros agentes atípicos.

Com frequência, utiliza-se o lítio no tratamento da mania do indivíduo idoso. Como esse fármaco é depurado pelos rins, é preciso efetuar um ajuste apropriado das doses, devendo-se monitorar os níveis sanguíneos. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos diminui a depuração do lítio e deve ser acompanhado de uma redução adicional da dose e determinação mais frequente dos níveis sanguíneos de lítio.

Acredita-se que a depressão psiquiátrica seja subdiagnosticada e tratada de modo insuficiente no idoso. A incidência de suicídio no grupo etário acima de 65 anos (duas vezes maior que a média nacional) sustenta esse ponto de vista. Infelizmente, a apatia, a prostração afetiva e o isolamento social da depressão maior podem ser confundidos com a demência senil. As evidências clínicas sugerem que os indivíduos idosos sejam tão responsivos aos antidepressivos (de todos os tipos) quanto os pacientes mais jovens, porém têm mais tendência a sofrer efeitos tóxicos. Esse fator, juntamente com a diminuição da depuração de alguns desses fármacos, ressalta a importância de uma dosagem cuidadosa e de uma atenção estrita ao aparecimento de efeitos tóxicos. Algumas autoridades preferem os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) aos antidepressivos tricíclicos, visto que os ISRS apresentam menos efeitos adversos autônomos. Se houver necessidade de utilizar um antidepressivo tricíclico, deve-se escolher um fármaco com efeitos antimuscarínicos reduzidos, como a nortriptilina ou a desipramina (ver Tabela 30-2).

Fármacos usados na doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por comprometimento progressivo da memória, demência, disfunção cognitiva e pode levar a um estado completamente vegetativo, resultando em ruptura socioeconômica maciça e morte precoce. A prevalência aumenta com a idade pode alcançar 20% em indivíduos com mais de 85 anos. O custo anual da demência nos Estados Unidos foi estimado em 150 a 215 bilhões de dólares por ano.

booksmedicos.org

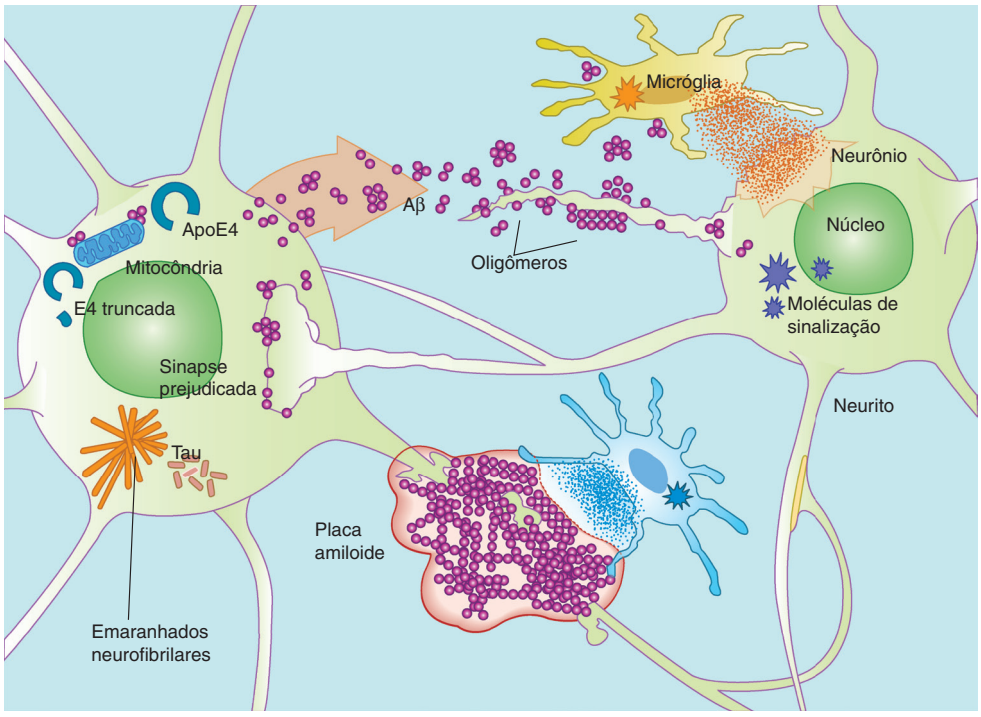


FIGURA 60-2 Alguns processos envolvidos na doença de Alzheimer. A partir da esquerda: disfunção mitocondrial, envolvendo, possivelmente, a utilização da glicose; síntese da proteína tau e agregação em emaranhados filamentosos; síntese de amiloide beta (Aβ) e secreção no espaço extracelular, onde pode interferir na sinalização sináptica, acumulando-se em placas. (Reproduzida, com autorização, de Roberson ED, Mucke L: *100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science* 2006;314:781. Reimpressa com autorização de AAAS.)

Foram identificadas as formas familiar e esporádica. O início precoce da doença de Alzheimer está associado a vários defeitos gênicos, incluindo trissomia do 21 (cromossomo 21), uma mutação do gene da presenilina-1 no cromossomo 14 e um alelo anormal, ε4, para a proteína associada a lipídeos, ApoE, no cromossomo 19. Diferentemente das formas comuns (ApoE ε2 e ε3), a forma ε4 correlaciona-se fortemente com a formação de depósitos amiloides β (ver adiante).

As alterações observadas consistem em aumento dos depósitos do peptídeo **amiloide beta (Aβ)** no córtex cerebral, que finalmente leva à formação de placas extracelulares e lesões vasculares cerebrais, bem como emaranhados fibrilares interneuronais compostos de **proteína tau** (Figura 60-2). Ocorre perda progressiva dos neurônios, particularmente dos neurônios colinérgicos, bem como adelgaçamento do córtex. A perda dos neurônios colinérgicos resulta em diminuição acentuada da colina acetiltransferase e de outros marcadores da atividade colinérgica. Com frequência, os pacientes com doença de Alzheimer mostram-se extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos de fármacos com efeitos antimuscarínicos sobre o sistema nervoso central. Há também algumas evidências implicando uma excitação excessiva pelo glutamato como fator que contribui para a morte neuronal. Além disso, anormalidades da função mitocondrial também podem contribuir para a morte neuronal.

Muitos métodos de tratamento da doença de Alzheimer têm sido explorados (Tabela 60-3). A maior parte das atenções tem sido concentrada nos fármacos colinomiméticos, devido à evidência de perda dos neurônios colinérgicos. Foi sugerido que a inibição da monoaminoxidase (MAO) tipo B com selegilina (L-deprenil) possui alguns efeitos benéficos. Dispõe-se de um fármaco que inibe os receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato (ver adiante), e as "ampacinas", substâncias que facilitam a atividade sináptica nos receptores AMPA de glutamato, estão em fase de estudo intenso. Algumas evidências sugerem que as estatinas que reduzem os lipídeos exerçam um efeito benéfico. Em um estudo preliminar, foi relatado que a rosiglitazona, um agente PPAR-γ (receptor γ ativado por proliferador peroxissômico, de *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*), apresenta efeitos benéficos. Infelizmente, esse fármaco pode estar associado a um aumento do risco cardiovascular, e o seu uso foi restrito (ver Capítulo 41). Os denominados vasodilatadores cerebrais não são eficazes.

A **tacrina** (tetra-hidroaminoacridina, THA), um inibidor da colinesterase de ação longa e modulador muscarínico, foi o primeiro fármaco a apresentar um efeito benéfico na doença de Alzheimer. Em virtude de sua hepatotoxicidade, a tacrina foi substituída, na clínica, por inibidores da colinesterase mais recentes: **donepezila**, **rivastigmina** e **galantamina**. Esses fármacos, que são ativos por via oral, apresentam penetração adequada no SNC e são muito menos tóxicos do que a tacrina. Embora as evidências do benefício dos inibidores da colinesterase (e memantina; ver adiante) sejam estatisticamente significativas, o grau de benefício é modesto e não impede a evolução da doença. Os inibidores da colinesterase produzem efeitos colaterais significativos, como náuseas, vômitos e outros efeitos colinomiméticos periféricos. Esses fármacos devem ser utilizados com cautela em pacientes em uso de outros fármacos que inibem as enzimas do citocromo P450 (p. ex., cetoconazol, quinidina; ver Capítulo 4). As preparações disponíveis estão relacionadas no Capítulo 7.

Foi postulado que a ativação excitotóxica da transmissão do glutamato por intermédio dos receptores NMDA contribui para a fisiopatologia da doença de Alzheimer. A **memantina**

booksmedicos.org

TABELA 60-3 Algumas estratégias potenciais para a prevenção ou o tratamento da doença de Alzheimer

Terapia	Comentário
Inibidores da colinesterase	Aumento da atividade colinérgica; quatro fármacos aprovados
Antagonistas do *N*-metil-D-aspartato glutamato	Inibição da excitotoxicidade do glutamato; um fármaco aprovado
Modificadores da utilização da glicose	Agonistas do PPAR- γ
Fármacos antilipídeos	Estatinas (uso não indicado na bula)
Receptor de retinoide X	Redução transitória do bexaroteno Aβ em camundongos
Anti-inflamatórios não esteroides	Resultados decepcionantes com inibidores da cicloxigenase (COX)-2, porém o interesse continua
Vacinas antiamiloides	Em fase de estudo clínico
Anticorpos antiamiloides	O bapineuzumabe e o solanezumabe não tiveram sucesso em ensaios clínicos, porém modificaram a cinética Aβ; o tratamento deve ser iniciado *antes* do aparecimento dos sintomas?
Inibidores da síntese de Aβ	Estudos de moduladores da γ-secretase em andamento
Estabilizadores dos microtúbulos	Fármacos que inibem a desmontagem dos microtúbulos, reduzem o acúmulo de emaranhados da proteína tau em camundongos
Anticorpos anticitocinas	Anticorpos anti-IL-12 e 23 reverteram o declínio cognitivo e o acúmulo de Aβ relacionados com a idade em camundongos
Antioxidantes	Resultados decepcionantes
Fator de crescimento dos nervos	Um estudo clínico de porte muito pequeno
Inibidor da PERK GSK2606414	Estudo preliminar em camundongos

Aβ, amiloide beta; IL, interleucina; PERK, ER cinase semelhante à proteína-cinase RNA; PPAR-γ, receptor gama ativado por proliferador peroxissômico.

liga-se aos canais dos receptores NMDA de modo dependente do uso e produz um bloqueio não competitivo. Sua eficácia modesta na doença de Alzheimer assemelha-se àquela dos inibidores da colinesterase ou pode ser até menor. Entretanto, esse fármaco pode ser mais bem tolerado e menos tóxico do que os inibidores da colinesterase. A terapia de combinação com memantina e um dos inibidores da colinesterase produziu resultados mistos. A memantina está disponível em comprimidos de 5 e 10 mg.

Pesquisas recentes focalizaram o amiloide beta, uma vez que as placas características são constituídas principalmente desse peptídeo. Infelizmente, dois anticorpos antiamiloide, o **solanezumabe** e o **bapineuzumabe**, não produziram nenhuma melhora da cognição e tampouco retardaram a progressão em ensaios clínicos de fase 2 recentes. Outro estudo sugere que o acúmulo de emaranhados filamentosos de proteína tau constitui um componente de importância crítica da lesão neuronal na doença de Alzheimer e em vários outros distúrbios neurodegenerativos. O acúmulo da proteína tau parece estar associado a uma dissociação dos microtúbulos nos neurônios, o que estimulou o interesse por fármacos capazes de inibir a desmontagem dos microtúbulos, como a **epotilona-D**.

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Fármacos anti-hipertensivos

A pressão arterial, particularmente a pressão sistólica, aumenta com a idade nos países ocidentais e na maioria das culturas nas quais a ingestão de sal é elevada. Nas mulheres, o aumento observado é mais pronunciado depois dos 50 anos. Embora algumas vezes ignorada no passado, a maioria dos médicos hoje acredita que a hipertensão deva ser tratada no indivíduo idoso.

Os princípios básicos do tratamento não diferem no grupo etário geriátrico daqueles descritos no Capítulo 11; todavia, devem-se tomar as precauções habituais em relação à farmacocinética alterada e aos mecanismos compensatórios atenuados. Em virtude de sua segurança, convém estimular o tratamento não farmacológico (redução do peso corporal nos indivíduos obesos e restrição de sal). Os tiazídicos constituem uma primeira etapa razoável no tratamento farmacológico. A hipopotassemia, a hiperglicemia e a hiperuricemia causadas por esses agentes são mais relevantes nos idosos, devido à maior incidência de arritmias, diabetes tipo 2 e gota nesses pacientes. Por conseguinte, é importante utilizar doses baixas de agentes anti-hipertensivos – em vez de doses máximas de diuréticos. Os bloqueadores dos canais de cálcio mostram-se efetivos e seguros quando titulados para a resposta apropriada, e são particularmente úteis para pacientes que também apresentam angina aterosclerótica (ver Capítulo 12). Os β-bloqueadores são potencialmente perigosos para pacientes com doença obstrutiva das vias respiratórias e são considerados menos úteis do que os bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com idade mais avançada, a não ser que tenham insuficiência cardíaca. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina também são considerados menos úteis no idoso, a menos que se verifique a presença de insuficiência cardíaca ou diabetes. Raras vezes há necessidade de fármacos mais potentes, como o minoxidil. Todo paciente em uso de fármacos anti-hipertensivos deve ser submetido a uma avaliação regular à procura de hipotensão ortostática, devido ao risco de isquemia cerebral e quedas.

Fármacos inotrópicos positivos

A insuficiência cardíaca é uma doença comum e particularmente letal no indivíduo idoso. O medo dessa afecção é uma das razões pelas quais os médicos usam os glicosídeos cardíacos em excesso nesse grupo etário. Os efeitos tóxicos da digoxina são perigosos na população geriátrica, visto que o indivíduo idoso é mais suscetível a arritmias. A depuração da digoxina em geral está diminuída no grupo etário mais avançado, e, enquanto o volume de distribuição com frequência também está reduzido, a meia-vida desse fármaco pode aumentar em 50% ou mais. Como o fármaco é depurado, em sua maior parte, pelos rins, é preciso considerar o estado da função renal quando se planeja um esquema de dosagem. Não há evidências de que ocorra qualquer aumento da sensibilidade farmacodinâmica aos efeitos terapêuticos dos glicosídeos cardíacos; de fato, estudos realizados em animais sugerem uma possível diminuição da sensibilidade terapêutica. Por outro lado, é provável ocorrer um aumento da sensibilidade às ações tóxicas arritmogênicas. A hipopotassemia, a hipomagnesemia, a hipoxemia (em decorrência de doença pulmonar) e a aterosclerose coronariana contribuem para a elevada incidência de arritmias induzidas por digitálicos em pacientes geriátricos. Os efeitos tóxicos menos comuns dos digitálicos, como delírio, alterações visuais e anormalidades endócrinas (ver Capítulo 13), também ocorrem com mais frequência nos indivíduos idosos do que nos pacientes mais jovens.

booksmedicos.org

Fármacos antiarrítmicos

O tratamento das arritmias no paciente idoso representa um desafio particular, devido à falta de uma boa reserva hemodinâmica, à frequência de distúrbios eletrolíticos e à elevada prevalência de doença coronariana. As depurações da quinidina e da procainamida diminuem, e suas meias-vidas aumentam com a idade do paciente. A disopiramida deve ser evitada na população geriátrica, visto que seus principais efeitos tóxicos – ação antimuscarínica, resultando em problemas de micção nos homens, e efeitos cardíacos inotrópicos negativos, com consequente desenvolvimento de insuficiência cardíaca – são indesejáveis nesses pacientes. A depuração da lidocaína parece ser pouco alterada; todavia, a meia-vida do fármaco está aumentada no indivíduo idoso. Embora essa observação implique um aumento do volume de distribuição, foi recomendada uma redução da dose de ataque desse fármaco para pacientes geriátricos, em virtude de sua maior sensibilidade aos efeitos tóxicos do fármaco.

Evidências recentes indicam que muitos pacientes com fibrilação atrial – uma arritmia muito comum no indivíduo idoso – respondem igualmente ao simples controle da frequência ventricular e à conversão para um ritmo sinusal normal. É necessário tomar medidas (como o uso de anticoagulantes) para reduzir o risco de tromboembolia na fibrilação atrial crônica.

TERAPIA ANTIMICROBIANA

Diversas alterações relacionadas com a idade contribuem para a elevada incidência de infecções em pacientes geriátricos. Parece haver uma redução das defesas do hospedeiro no indivíduo idoso, manifestada por um aumento tanto das infecções graves como do câncer. Isso pode refletir uma alteração da função dos linfócitos T. Nos pulmões, a redução da depuração mucociliar dependente da idade e do tabagismo aumenta, de forma significativa, a suscetibilidade à infecção. No sistema urinário, a incidência de infecção grave é acentuadamente aumentada pela retenção urinária e pelo uso de cateterização nos homens. As vacinações preventivas devem ser mantidas: a vacina contra *influenza* deve ser administrada anualmente, o toxoide tetânico a cada 10 anos, e as vacinas pneumocócica e contra herpes-zóster uma vez.

Desde 1940, os agentes antimicrobianos têm contribuído mais do que qualquer outro grupo de fármacos para o prolongamento da vida, devido a sua capacidade de compensar, em certo grau, essa deterioração das defesas naturais. Os princípios básicos do tratamento do paciente idoso com esses fármacos não diferem daqueles aplicados a pacientes mais jovens e foram descritos no Capítulo 51. As principais alterações farmacocinéticas relacionam-se com a diminuição da função renal; como os antibióticos β lactâmicos, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas são excretados, em sua maioria, por essa via, pode-se esperar a ocorrência de alterações importantes na meia-vida desses fármacos. Esse aspecto é bastante importante no caso dos aminoglicosídeos, visto que provocam, nos rins e em outros órgãos, toxicidade que depende da concentração e do tempo. Ocorre um aumento de mais de duas vezes nas meias-vidas da gentamicina, da canamicina e da netilmicina. O aumento pode ser menos acentuado no caso da tobramicina.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

A osteoartrite é uma doença muito comum nos idosos. A artrite reumatoide é um problema menos exclusivamente geriátrico, porém a mesma terapia farmacológica é em geral utilizada em ambos os tipos de doença. Os princípios básicos e as propriedades dos fármacos anti-inflamatórios descritos no Capítulo 36 aplicam-se aqui.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) devem ser utilizados com cuidado especial em pacientes geriátricos, visto que provocam efeitos tóxicos aos quais o paciente idoso é muito suscetível. No caso do ácido acetilsalicílico, os efeitos mais importantes consistem em irritação e sangramento gastrintestinais. No caso dos AINE mais recentes, o problema mais importante consiste em lesão renal, que pode ser irreversível. Como sua depuração é efetuada principalmente pelos rins, esses fármacos acumulam-se de modo mais rápido no paciente geriátrico e, sobretudo, no paciente cuja função renal já esteja comprometida além da faixa média para sua idade. Um círculo vicioso é estabelecido com facilidade, no qual o acúmulo de AINE provoca mais lesão renal, que, por sua vez, causa maior acúmulo. Não há evidências de que os AINE cicloxigenase (COX)-2 seletivos sejam mais seguros em relação à função renal. Os pacientes idosos aos quais são administradas altas doses de qualquer AINE devem ser cuidadosamente monitorados quanto a alterações da função renal.

Os corticosteroides são bastante úteis em pacientes idosos que não podem tolerar doses integrais de AINE. Todavia, provocam, de forma consistente, um aumento da osteoporose relacionado com a dose e a duração do tratamento, um efeito tóxico particularmente perigoso no indivíduo idoso. Não se sabe ao certo se esse efeito induzido pelo fármaco pode ser reduzido por um aumento no suprimento de cálcio e vitamina D, contudo parece prudente considerar o uso desses fármacos (e de bifosfonatos se já houver osteoporose), além de estimular a prática de exercícios frequentes em qualquer paciente em uso de corticosteroides.

FÁRMACOS OFTÁLMICOS

Fármacos usados no glaucoma

O glaucoma é mais comum no idoso, porém seu tratamento não difere daquele do glaucoma de início mais precoce. O tratamento do glaucoma é discutido no Capítulo 10.

Degeneração macular

A degeneração macular relacionada com a idade (DMRI) constitui a causa mais comum de cegueira no idoso nos países desenvolvidos. São reconhecidas duas formas de DMRI avançada: a forma "úmida" neovascular, que está associada à intrusão de novos vasos sanguíneos no espaço subretiniano, e uma forma "seca" mais comum, que não está associada a uma vascularização anormal. Embora se desconheça a causa da DMRI, o tabagismo constitui um fator de risco documentado, e acredita-se, há muito tempo, que o estresse oxidativo desempenhe uma função em sua etiologia. Com base nessa premissa, têm sido usados antioxidantes para prevenir ou retardar o início da DMRI. Dispõe-se de formulações orais comerciais de vitaminas C e E, β-caroteno, óxido de zinco e óxido cúprico. As evidências da eficácia desses antioxidantes são modestas ou inexistentes. Os fármacos orais nos estudos clínicos conduzidos incluem os carotenoides luteína e zeaxantina e os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa n-3.

Na DMRI avançada, o tratamento tem sido moderadamente bem-sucedido, porém apenas para a forma neovascular. Hoje, a DMRI neovascular é tratada com fototerapia com laser ou com anticorpos dirigidos contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, de *vascular endothelial growth factor*). Dispõe-se

booksmedicos.org

de dois anticorpos: o bevacizumabe (uso sem indicação na bula) e o ranibizumabe, bem como o oligopeptídeo pegaptanibe. Os últimos dois fármacos estão aprovados para o tratamento da DMRI neovascular. Esses fármacos são injetados no humor vítreo para efeito local. O ranibizumabe é de custo extremamente elevado. Proteínas de fusão e agentes de RNA que se ligam ao VEGF estão em fase de estudo.

■ REAÇÕES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS NO IDOSO

A relação entre o número de fármacos administrados e a incidência de reações medicamentosas adversas já está bem documentada. Em instituições de assistência em longo prazo, em que uma alta porcentagem da população consiste em idosos, o número médio de prescrições por paciente varia de 6 a 8. Estudos realizados mostraram que a porcentagem de pacientes com reações adversas aumenta cerca de 10%, quando o paciente está tomando apenas um fármaco, para quase 100%, quando são utilizados 10 fármacos. Por conseguinte, pode-se esperar que cerca da metade dos pacientes em instituições de assistência em longo prazo irá apresentar reações adversas reconhecidas ou não reconhecidas em algum momento. Os pacientes que vivem em casa podem consultar vários médicos diferentes para condições distintas, acumulando múltiplas prescrições de fármacos com ações superpostas. Nesses pacientes, é conveniente efetuar um exame do "saco de compras". Esse exame consiste em pedir ao paciente que leve ao consultório um saco contendo todas as medicações, suplementos, vitaminas, entre outros, que esteja tomando atualmente. Algumas prescrições estarão duplicadas, outras serão desnecessárias. O número total de medicações com frequência pode ser reduzido em 30 a 50%.

A incidência global de reações medicamentosas em pacientes geriátricos é estimada em pelo menos duas vezes aquela observada na população mais jovem. Os motivos dessa incidência elevada incluem, sem dúvida, erros de prescrição por parte do médico e erros na utilização dos fármacos pelo paciente. Algumas vezes, ocorrem erros profissionais pelo fato de o médico não perceber a importância das alterações da farmacocinética e das doenças relacionadas com a idade. Alguns erros cometidos devem-se ao fato de o médico desconhecer os fármacos incompatíveis prescritos por outros profissionais para o mesmo paciente. Por exemplo, a cimetidina, um fármaco bloqueador H_2 intensamente prescrito a indivíduos idosos (ou recomendado em sua forma de venda livre), produz uma incidência muito maior de efeitos adversos (p. ex., confusão, fala arrastada) na população geriátrica do que em pacientes mais jovens. Além disso, a cimetidina inibe o metabolismo hepático de muitos fármacos, incluindo fenitoína, varfarina, β-bloqueadores e outros fármacos. O paciente que esteve tomando um desses últimos fármacos sem qualquer efeito adverso pode desenvolver níveis sanguíneos acentuadamente elevados e toxicidade grave se a cimetidina for adicionada ao esquema sem qualquer ajuste na dosagem dos outros fármacos. Outros exemplos de fármacos que inibem as enzimas microssomais hepáticas e que resultam em reações adversas são fornecidos nos Capítulos 4 e 66.

Os erros cometidos pelos pacientes podem resultar da não adesão ao tratamento por razões descritas adiante. Além disso, com frequência resultam do uso de fármacos de venda livre, que são tomados sem o conhecimento do médico. Conforme assinalado nos Capítulos 63 e 64, muitos fármacos de venda livre e fitoterápicos contêm "ingredientes ocultos" com efeitos farmacológicos potentes. Por exemplo, muitos anti-histamínicos exercem efeitos sedativos significativos e são inerentemente mais perigosos em pacientes com comprometimento da função cognitiva. De modo semelhante, sua ação antimuscarínica pode precipitar retenção urinária em homens idosos ou glaucoma em pacientes com ângulo estreito da câmara anterior. Se o paciente também estiver utilizando um inibidor do metabolismo, como a cimetidina, a probabilidade de uma reação adversa aumenta acentuadamente. O paciente em uso de fitoterápico contendo *gingko* tem mais tendência a apresentar sangramento se estiver tomando ácido acetilsalicílico em baixas doses.

■ ASPECTOS PRÁTICOS DA FARMACOLOGIA GERIÁTRICA

A qualidade de vida dos pacientes idosos pode ser consideravelmente melhorada, e sua vida prolongada pelo uso inteligente dos fármacos. Entretanto, existem vários obstáculos práticos à adesão do paciente ao tratamento que devem ser identificados pelo médico.

O preço dos fármacos pode representar um importante desestímulo para pacientes que recebem aposentadorias insuficientes e que não estão cobertos ou que estão inadequadamente cobertos pelo seguro-saúde. O médico que prescreve precisa conhecer o custo da prescrição e indicar tratamentos alternativos mais acessíveis. Por exemplo, o custo mensal do tratamento da artrite com AINE mais recentes pode ultrapassar 100 dólares, ao passo que o do ibuprofeno e do naproxeno genéricos, dois AINE mais antigos, porém igualmente eficazes, é de cerca de 20 dólares.

A não adesão do paciente ao tratamento pode resultar de esquecimento ou de confusão, em particular quando existem várias prescrições e diferentes intervalos entre as doses. Uma pesquisa realizada em 1986 mostrou que a população acima de 65 anos foi responsável por 32% dos fármacos prescritos nos Estados Unidos, apesar de representar apenas 11 a 12% da população naquela época. Como as prescrições costumam ser feitas por diversos médicos diferentes, em geral não há qualquer empenho em planejar esquemas "integrados" utilizando fármacos com intervalos semelhantes entre as doses para as doenças que estão sendo tratadas. O paciente pode esquecer as instruções sobre a necessidade de completar o período estabelecido do tratamento quando um curso de fármacos anti-infecciosos está sendo administrado. O desaparecimento dos sintomas com frequência é considerado a melhor razão para suspender o fármaco, sobretudo se a prescrição for de alto custo.

A não adesão ao tratamento também pode ser deliberada. A decisão de não tomar um fármaco pode basear-se em experiências anteriores. Pode haver excelentes motivos para essa não adesão "inteligente", de modo que o médico deve procurar investigá-los. Esses esforços também podem melhorar a aceitação de esquemas de fármacos alternativos, visto que a participação do paciente nas decisões terapêuticas aumenta sua motivação.

Alguns erros na administração de fármacos são causados por incapacidades físicas. A artrite, o tremor e os problemas visuais podem contribuir para esses erros. As medicações líquidas que precisam ser medidas com "colheres" são em geral inapropriadas para pacientes com qualquer tipo de tremor ou incapacidade motora. O uso de seringa para dosagem pode ser útil nesses casos. Devido à produção diminuída de saliva, os pacientes idosos costumam ter dificuldade em deglutir comprimidos grandes. Os frascos "à prova de crianças" frequentemente são "à prova de idosos" caso o paciente tenha artrite. Ocorrem

booksmedicos.org

cataratas e degeneração macular em um grande número de pacientes com mais de 70 anos. Por conseguinte, as letras dos rótulos devem ser grandes o suficiente para que o paciente com visão reduzida possa ler, ou devem ser coloridas, caso o paciente possa enxergar, mas não consiga ler. Em virtude da audição diminuída, até mesmo as instruções cuidadosamente fornecidas sobre o uso dos medicamentos podem não ser compreendidas pelo paciente; pode ser útil fornecer instruções por escrito.

O tratamento farmacológico tem um potencial considerável na produção de efeitos tanto úteis como prejudiciais ao paciente geriátrico. O equilíbrio pode ser direcionado para o caminho correto se forem seguidos alguns princípios:

1. Obter uma história medicamentosa cuidadosa. A doença a ser tratada pode ser induzida por fármacos, ou os fármacos em uso podem resultar em interações com os fármacos a serem prescritos.
2. Prescrever apenas para uma indicação específica e racional. Não prescrever omeprazol para "dispepsia". Diretrizes especializadas são publicadas regularmente por organizações nacionais e websites, como www.uptodate.com.
3. Definir o objetivo do tratamento farmacológico. A seguir, iniciar com pequenas doses e titular para a resposta desejada. Aguardar pelo menos três meias-vidas (ajustadas para a idade) antes de aumentar a dose. Se não ocorrer a resposta esperada com a dose normal para adultos, verificar os níveis sanguíneos. Se não for observada a resposta esperada na presença de níveis sanguíneos apropriados, mudar para outro fármaco.
4. Manter um índice de suspeita elevado quanto a reações e interações medicamentosas. É preciso saber quais os outros fármacos que o paciente está tomando, incluindo aqueles de venda livre e fitoterápicos.
5. Simplificar o esquema o máximo possível. Quando são prescritos múltiplos fármacos, procurar utilizar aqueles que podem ser tomados no mesmo horário. Sempre que possível, reduzir o número de fármacos prescritos.

REFERÊNCIAS

American College of Cardiology Foundation Task Force: ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. J Am Coll Cardiol 2011;57:2037.

Ancolli-Israel S, Ayalon L: Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:95.

Aronow WS: Drug treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly persons. J Gerontol A Biol Med Sci 2005;60:1597.

Calcado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 2009;361:2353.

Chatap G, Giraud K, Vincent JP: Atrial fibrillation in the elderly: Facts and management. Drugs Aging 2002;19:819.

Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31.

Dergal JM et al: Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. Drugs Aging 2002;19:879.

Docherty JR: Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. Auton Neurosci 2002;96:8.

Drugs for cognitive loss and dementia. Treatment Guidelines 2013;11:95.

Ferrari AU: Modifications of the cardiovascular system with aging. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:30.

Gandy S: Lifelong management of amyloid-beta metabolism to prevent Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;367:864.

Guarente L: Sirtuins, aging, and medicine. N Engl J Med 2011;364:2235.

Hubbard BP, Sinclair DA: Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. Trends Pharmacol Sci 2014;35:146.

Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358:2606.

Kennedy BK, Pennypacker JK: Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. Translat Res 2013;163:1.

Kirby J et al: A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. Drugs Aging 2006;23:227.

Lamming DW et al: Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. Science 2012;335:1638.

Levey AS et al: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Int Med 2006;145:247.

Mangoni AA: Cardiovascular drug therapy in elderly patients: Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. Drugs Aging 2005;22:913.

Moreno JA et al: Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. Sci Transl Med 2013;5:206ra138.

Morrison LJ, Morrison RS: Palliative care and pain management. Med Clin N Am 2006;90:983.

Palmer AM: Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: Progress and prospects. Trends Pharmacol Sci 2011;32:141.

Press D, Alexander M: Treatment of dementia. www.uptodate.com 2014; topic 5073.

Qato DM et al: Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA 2008; 300:2867.

Rabow MW, Pantilat SZ: Care at the end of life. In: McPhee SJ, Papadakis MA (editors): *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 50th ed. McGraw-Hill, 2011.

Roberson ED, Mucke L: 100 Years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 2006;314:781.

Rodriguez EG et al: Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: A community-based epidemiological study. J Am Geriatr Soc 2002;50:1852.

Sawhney R, Sehl M, Naeim A: Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J 2005;11:449.

Staskin DR: Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005;22:1013.

Steinman MA, Hanlon JT: Managing medications in clinically complex elders. JAMA 2010;304:1592.

Vik SA et al: Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. Drugs Aging 2006;23:345.

Wade PR: Aging and neural control of the GI tract. I. Age-related changes in the enteric nervous system. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 283:G489.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Esse paciente apresenta várias condições que necessitam de tratamento cuidadoso. A hipertensão é eminentemente tratável; as etapas descritas no Capítulo 11 são apropriadas e eficazes para o idoso, bem como para pacientes jovens. A educação do paciente é de suma importância para vencer sua relutância em tomar as medicações. A doença de Alzheimer pode responder temporariamente a um dos agentes anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina, galantamina). Como alternativa, pode-se tentar a memantina. Infelizmente, a degeneração macular relacionada com a idade (a causa mais provável das dificuldades visuais) não é facilmente tratada; entretanto, a variedade "úmida" (neovascular) pode responder de modo satisfatório a um dos fármacos disponíveis no momento (bevacizumabe, ranibizumabe, pegaptanibe). Todavia, essas terapias são de custo elevado.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

61

Farmacologia dermatológica

Dirk B. Robertson, MD, e Howard I. Maibach, MD

ESTUDO DE CASO

Uma paciente de 22 anos apresenta queixa de agravamento de psoríase. Ela tem uma forte história familiar da doença e apresenta lesões no couro cabeludo e nos cotovelos há vários anos. Recentemente, notou novas lesões surgidas nos joelhos e nas solas dos pés. Ela vem usando um creme tópico de hidrocortisona de venda livre, mas o tratamento não está sendo eficaz. Que opções terapêuticas estão disponíveis para o tratamento dessa doença crônica?

As doenças cutâneas representam oportunidades especiais para o médico clínico. Em particular, a administração por via tópica, é apropriada para as doenças de pele, embora alguns quadros dermatológicos respondam bem ou melhor à administração sistêmica.

Os princípios farmacocinéticos gerais que norteiam o uso de fármacos aplicados à pele são os mesmos envolvidos com as outras vias de administração (ver Capítulos 1 e 3). Embora com frequência seja descrita como uma estrutura simples em três camadas, a pele forma uma série complexa de barreiras à difusão (Figura 61-1). A quantificação do fluxo de fármacos e seus veículos por essas barreiras constituem a base da análise farmacocinética que interessa à terapêutica dermatológica, e as técnicas para essas medições vêm se desenvolvendo com rapidez em número e em sensibilidade.

Entre as principais variáveis que determinam a resposta aos fármacos aplicados à pele, estão as seguintes:

1. **Variação regional na penetração do fármaco:** Por exemplo, saco escrotal, face, axila e couro cabeludo são mais permeáveis do que o antebraço, por isso pode haver necessidade de menor quantidade de medicamento para se obter efeito equivalente.
2. **Gradiente de concentração:** Quanto maior for o gradiente de concentração, maior será a massa de fármaco transferida por unidade de tempo, exatamente como ocorre no processo de difusão por meio de outras barreiras (ver Capítulo 1). Assim, a resistência aos corticosteroides tópicos algumas vezes pode ser sobrepujada com o uso de maior concentração do fármaco.
3. **Esquema de administração:** Em razão de suas propriedades físicas, a pele age como um reservatório para muitos fármacos. Em consequência, a "meia-vida local" pode ser suficientemente longa para permitir aplicação uma vez ao dia em casos de fármacos com meia-vida sistêmica curta. Por exemplo, em muitos quadros, a aplicação de corticosteroides uma vez ao dia parece tão eficaz quando diversas aplicações.
4. **Veículo e oclusão:** O uso de veículo apropriado maximiza a possibilidade do fármaco penetrar as camadas externas da pele. Além disso, por meio de suas propriedades físicas (ação de hidratação ou de ressecamento), os veículos podem ter, eles próprios, efeitos terapêuticos. A oclusão (aplicação de envoltório plástico para manter o fármaco e seu veículo em contato direto com a pele) é extremamente efetiva na maximização da eficácia.

■ REAÇÕES AOS MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS

A pele reage a muitos medicamentos sistêmicos com uma grande variedade de respostas e sintomas. Além disso, alguns medicamentos dermatológicos causam, eles próprios, reações cutâneas. Os principais tipos de reação estão resumidos na Tabela 61-1.

■ VEÍCULOS DERMATOLÓGICOS

Os fármacos tópicos em geral são formados por ingredientes ativos incorporados a um veículo que facilita a aplicação na pele. As considerações mais importantes acerca da escolha do veículo incluem solubilidade do agente ativo no veículo; taxa de liberação do agente pelo veículo; capacidade do veículo de

booksmedicos.org

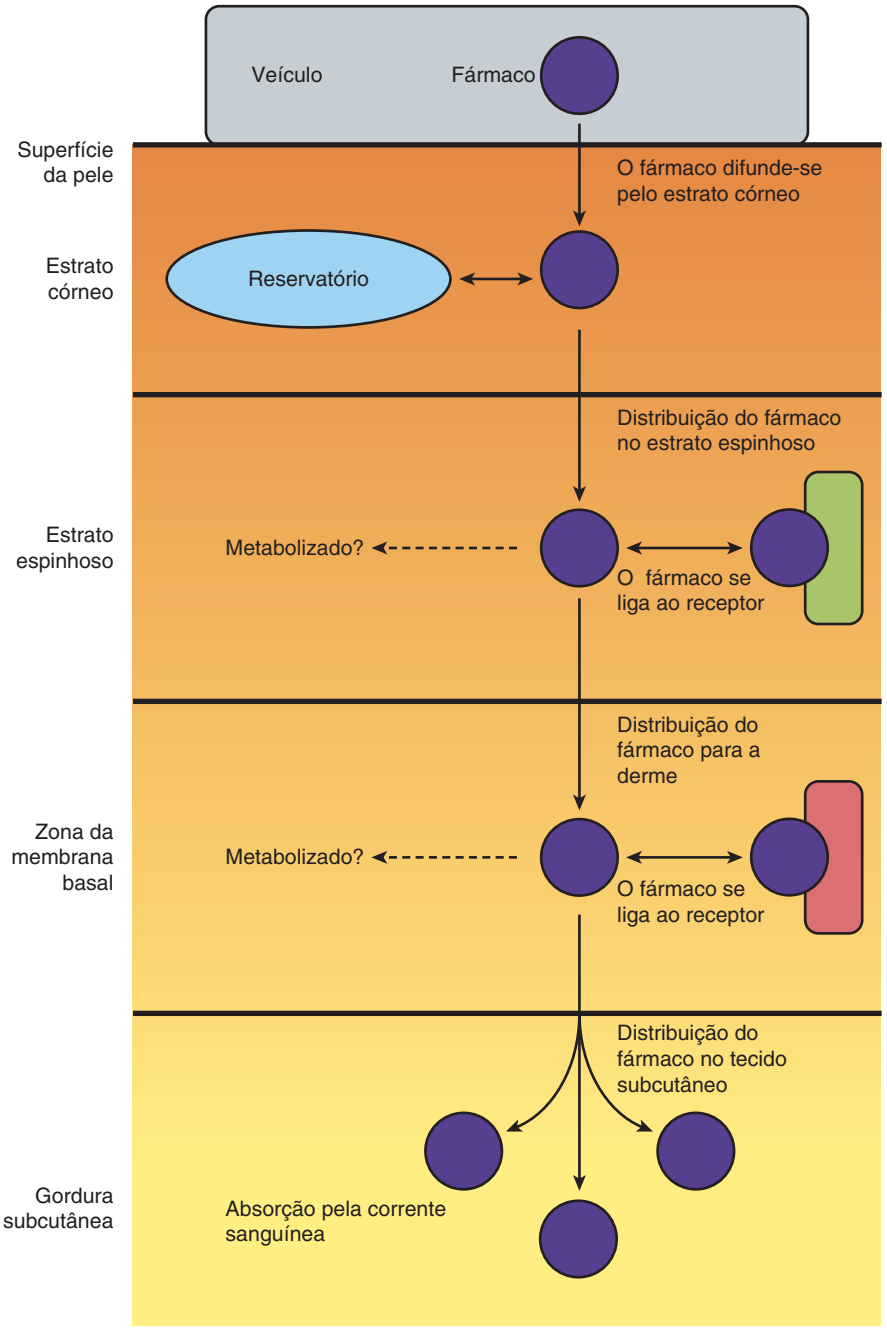


FIGURA 61-1 Diagrama esquemático da absorção percutânea. (Redesenhada a partir de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV: *Dermatology*. Appleton & Lange, 1991.)

hidratar o estrato córneo, aumentando, assim, a penetração; estabilidade do agente terapêutico no veículo; interações químicas e físicas entre veículo, estrato córneo e agente ativo.

Dependendo do veículo, as formulações dermatológicas podem ser classificadas em tinturas, curativos úmidos, loções, géis, aerossóis, pós, pastas, cremes, espumas e pomadas. A capacidade do veículo de retardar a evaporação da superfície da pele aumenta sequencialmente, sendo menor nas tinturas e nos curativos úmidos e maior nas pomadas. De modo geral, a inflamação aguda com secreção, vesículas e crostas é mais bem tratada com preparações que produzem ressecamento, como tinturas, curativos úmidos e loções, ao passo que a inflamação crônica com xerose, descamação e liquenificação é mais bem tratada com preparações lubrificantes, como cremes e pomadas. Tinturas, loções, géis, espumas e aerossóis são convenientes para aplicação no couro cabeludo ou em outras regiões com pelos. Os cremes emulsificados evanescentes podem ser usados nas regiões intertriginosas sem causar maceração.

Agentes emulsificadores asseguram formulações estáveis quando misturas de líquidos imiscíveis, como óleo e água, são combinados. Alguns pacientes desenvolvem irritação causada por esses agentes. A substituição por uma formulação que não os contenha ou a redução na sua concentração são medidas que talvez resolvam o problema.

booksmedicos.org

TABELA 61-1 Reações cutâneas locais a medicações tópicas

Tipo de reação	Mecanismo	Comentário
Irritação	Não alérgico	A reação local mais comum
Fotoirritação	Não alérgico	Fototoxicidade; geralmente requer exposição a UVA
Dermatite de contato alérgica	Alérgico	Hipersensibilidade tardia tipo IV
Dermatite de contato fotoalérgica	Alérgico	Hipersensibilidade tardia tipo IV; geralmente requer exposição a UVA
Urticária de contato imunológica	Alérgico	Hipersensibilidade imediata tipo I mediada por IgE; pode resultar em anafilaxia
Urticária de contato não imunológica	Não alérgico	Urticária de contato mais comum; ocorre sem sensibilização prévia

AGENTES ANTIBACTERIANOS

PREPARAÇÕES ANTIBACTERIANAS TÓPICAS

Os agentes antibacterianos tópicos podem ser úteis para prevenção de infecção em feridas limpas, no tratamento inicial de dermatoses e feridas infectadas, para redução da colonização das narinas por estafilococos, para desodorização das axilas e no controle da acne vulgar. A eficácia dos antibióticos nessas aplicações tópicas não é uniforme. A farmacologia geral dos fármacos antimicrobianos é discutida nos Capítulos 43 a 51.

Alguns agentes tópicos contêm corticosteroides em adição ao antibiótico. Não há evidências convincentes de que os corticosteroides tópicos inibam o efeito antibacteriano dos antibióticos, quando ambos são incorporados na mesma formulação. No tratamento das dermatoses com infecção secundária, geralmente colonizadas por estreptococos, estafilococos ou ambos, a terapia combinada pode se provar superior ao tratamento apenas com corticosteroide. As associações combinando antibiótico e corticosteroide são úteis para o tratamento de dermatite das fraldas, otite externa e eczema com impetigo.

A escolha de um antibiótico específico depende de diagnóstico e, quando indicado, de cultura *in vitro* e testes de sensibilidade de amostras clínicas. O patógeno isolado na maioria das dermatoses infectadas são os estreptococos β-hemolíticos do grupo A, o *Staphilococcus aureus* ou ambos. Os patógenos presentes nas feridas operatórias serão aqueles residentes no ambiente. As informações sobre os padrões regionais de resistência farmacológica são, portanto, importantes para a seleção do agente terapêutico. Formulações tópicas pré-embaladas contendo múltiplos antibióticos estão disponíveis em doses fixas bem acima do limiar terapêutico. Essas formulações oferecem vantagens, como eficácia nas infecções mistas, cobertura mais ampla para infecções causadas por patógenos indeterminados e retardo na resistência do microrganismo a qualquer componente isolado.

BACITRACINA E GRAMICIDINA

A bacitracina e a gramicidina são antibióticos peptídeos ativos contra microrganismos Gram-positivos, como estreptococos, pneumococos e estafilococos. Além disso, a maioria dos cocos anaeróbios, as neisserias, o bacilo do tétano e o bacilo da difteria são sensíveis. A bacitracina é formulada como pomada isoladamente ou em combinação com neomicina, polimixina B, ou ambas. O uso de bacitracina na região anterior das narinas pode reduzir temporariamente a colonização por estafilococos patogênicos. Com o uso prolongado, é possível que haja desenvolvimento de resistência microbiana. A síndrome da urticária de contato induzida por bacitracina, que inclui anafilaxia, ocorre raramente. A dermatite alérgica de contato ocorre com frequência, e a urticária de contato alérgica imunológica é rara. A bacitracina é mal absorvida pela pele; assim, é raro haver efeitos tóxicos sistêmicos.

A gramicidina está disponível apenas para uso tópico, em combinação com outros antibióticos, como neomicina, polimixina, bacitracina e nistatina. A toxicidade sistêmica limita sua aplicação ao uso tópico. Em concentrações terapêuticas, a incidência de sensibilização após aplicação tópica é extremamente baixa.

MUPIROCINA

A mupirocina (ácido pseudomônico A) não é estruturalmente relacionada com outros agentes antibacterianos tópicos disponíveis. A maioria das bactérias aeróbias Gram-positivas, inclusive o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), é sensível à mupirocina (ver Capítulo 50). Esse fármaco é efetivo no tratamento do impetigo causado por *S. aureus* e por estreptococo β-hemolítico do grupo A.

A aplicação intranasal de pomada de mupirocina para tratamento do estado de portador de *S. aureus* pode estar associada à irritação da mucosa causada pelo polietilenoglicol existente no veículo. Após aplicação tópica à pele intacta, a absorção sistêmica da mupirocina é desprezível.

RETAPAMULINA

A retapamulina é um derivado semissintético da pleromutilina eficaz no tratamento de infecção cutânea não complicada causada por estreptococo β-hemolítico do grupo A e por *S. aureus*, exceto o MRSA. O uso tópico de retapamulina em pomada a 1% está indicado em pacientes adultos ou pediátricos a partir dos 9 meses, para tratamento de impetigo. O esquema recomendado é de duas aplicações diárias durante 5 dias. A retapamulina é bem tolerada, com possibilidade apenas de irritação ocasional no local do tratamento. Até o momento, foram citados apenas quatro casos de dermatite de contato alérgica.

SULFATO DE POLIMIXINA B

A polimixina B é um peptídeo antibiótico efetivo contra microrganismos Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* e *Klebsiella*. Em sua maioria, as cepas de *Proteus* e *Serratia* são resistentes, assim como todos os Gram-positivos. As formulações tópicas podem ser feitas em solução ou pomada. Estão disponíveis diversas preparações

booksmedicos.org

contendo associações de antibióticos incluindo polimixina B. É difícil obter concentrações séricas detectáveis a partir de aplicação tópica, mas a dose diária total aplicada à pele desnuda ou a feridas abertas não deve exceder 200 mg a fim de se reduzir a probabilidade de neurotoxicidade e nefrotoxicidade. É rara a ocorrência de dermatite de contato alérgica com o uso tópico de sulfato de polimixina B.

NEOMICINA E GENTAMICINA

Neomicina e gentamicina são antibióticos aminoglicosídeos ativos contra microrganismos Gram-negativos, inclusive *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterobacter*. A gentamicina geralmente apresenta maior atividade contra a *P. aeruginosa* do que a neomicina. A gentamicina também é mais ativa contra estafilococos e contra o estreptococo β-hemolítico do grupo A. Deve-se evitar o uso amplo de gentamicina tópica, especialmente no ambiente hospitalar, a fim de reduzir o surgimento de organismos resistentes.

A neomicina está disponível em diversas formulações tópicas, tanto isoladamente como em associação com polimixina, bacitracina e outros antibióticos. Também está disponível em pó estéril para uso tópico. A gentamicina encontra-se disponível como pomada ou creme.

Raramente, a aplicação tópica de neomicina resulta em concentrações séricas detectáveis. Entretanto, no caso da gentamicina, é possível haver concentração sérica entre 1 e 18 mcg/mL quando o fármaco é aplicado por meio de preparação miscível em água a grandes áreas de pele exposta, como ocorre em pacientes queimados. Ambos os fármacos são hidrossolúveis e excretados primariamente na urina. Nos pacientes com insuficiência renal, há acúmulo desses antibióticos, com possibilidade de haver nefrotoxicidade, neurotoxicidade e ototoxicidade.

A neomicina com frequência causa dermatite de contato alérgica, particularmente se aplicada a dermatoses eczematosas ou se formulada em veículo oleoso. Quando ocorre sensibilização, é possível haver reação cruzada com estreptomicina, canamicina, paromomicina e gentamicina.

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS NA ACNE

Vários antibióticos sistêmicos tradicionalmente usados com sucesso no tratamento da acne vulgar mostraram-se eficazes quando aplicados topicamente. Atualmente, quatro desses antibióticos são usados: fosfato de clindamicina, eritromicina base, metronidazol e sulfacetamida. A efetividade do tratamento tópico é menor do que com o mesmo antibiótico por via sistêmica. Portanto, o tratamento tópico é indicado apenas para os casos leves a moderados de acne inflamatória.

Clindamicina

A clindamicina tem ação *in vitro* contra o *Propionibacterium acnes*; postulou-se que esse seria o mecanismo de sua ação benéfica no tratamento da acne. Aproximadamente 10% da dose aplicada é absorvida. Foram relatados casos raros de diarreia com sangue e colite pseudomembranosa após a aplicação tópica de clindamicina. A preparação em veículo hidroalcoólico e em espuma pode causar ressecamento e irritação da pele, com queixas de queimação e sensação de picadas. As formulações em gel e loção à base de água são bem toleradas e têm menor probabilidade de causarem irritação. É raro haver dermatite de contato alérgica. A clindamicina também se encontra disponível em gel em associação fixa com peróxido de benzoíla e com tretinoína.

Eritromicina

Nas preparações tópicas, utiliza-se eritromicina base, e não seus sais, para facilitar a penetração. O mecanismo de ação da eritromicina tópica na acne vulgar inflamatória é desconhecido, mas presume-se que esteja relacionado com seus efeitos inibitórios sobre o *P. acnes*. Uma das possíveis complicações do tratamento tópico é o desenvolvimento de cepas resistentes a antibióticos, inclusive de estafilococos. Se isso ocorrer em associação com infecção clínica, a eritromicina tópica deve ser suspensa e iniciado tratamento sistêmico apropriado. Entre as possíveis reações locais à solução de eritromicina estão sensação de ardência no momento da aplicação, ressecamento e irritação da pele. O gel com base em água resseca menos e é mais bem tolerado. É raro haver dermatite de contato alérgica. A eritromicina também encontra-se disponível em preparações com associação fixa com peróxido de benzoíla para tratamento tópico de acne vulgar.

Metronidazol

A aplicação tópica de metronidazol é eficaz no tratamento da rosácea. O mecanismo de ação é desconhecido, mas talvez esteja relacionado com seus efeitos inibitórios sobre o *Demodex brevis*; alternativamente, o fármaco talvez atue como agente anti-inflamatório por efeito direto sobre a função dos neutrófilos. O metronidazol oral mostrou-se carcinogênico em roedores e, portanto, não se recomenda seu uso tópico durante a gravidez nem em mães que estejam amamentando ou em crianças.

Entre os efeitos adversos locais da formulação em gel à base de água estão ressecamento, queimação e ardência. As formulações que produzem menos ressecamento talvez sejam mais bem toleradas. Deve-se ter cautela ao se aplicar o metronidazol próximo dos olhos a fim de se evitar lacrimejamento excessivo.

Sulfacetamida sódica

A sulfacetamida está disponível para uso tópico isoladamente na forma de loção a 10% ou solução a 10%, e em várias formulações associadas a enxofre para tratamento de acne vulgar e rosácea. Acredita-se que o mecanismo de ação consista na inibição do *P. acnes* por competição inibitória para utilização do ácido *p*-aminobenzoico. Aproximadamente 4% da sulfacetamida aplicada topicamente é absorvida por via percutânea, e seu uso, portanto, está contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas.

Dapsona

A dapsona para uso tópico está disponível em gel a 5% e é usada no tratamento da acne vulgar. O mecanismo de ação é desconhecido. O uso tópico em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) não causou hemólise clínica ou anemia clinicamente relevantes. Contudo, observou-se uma pequena redução na concentração de hemoglobina em pacientes com deficiência de G6PD, sugerindo hemólise leve.

booksmedicos.org

Até o momento não houve relatos das reações adversas descritas no Capítulo 47 e relacionadas com o uso de dapsona por via oral com a dapsona aplicada topicamente. Entre os efeitos colaterais locais estão ressecamento leve, eritema, oleosidade e descamação da pele. A aplicação de gel de dapsona seguido por peróxido de benzoíla pode resultar em coloração amarelada temporária da pele e do cabelo.

AGENTES ANTIFÚNGICOS

O tratamento das infecções fúngicas superficiais causadas por fungos dermatófitos pode ser realizado (1) com agentes antifúngicos tópicos, como clotrimazol, miconazol, cetoconazol, oxiconazol, sulconazol, sertaconazol, ciclopirox olamina, naftifina, terbinafina, butenafina, e tolnaftato; ou (2) com agentes administrados oralmente, ou seja, griseofulvina, terbinafina, fluconazol e itraconazol. Seus mecanismos de ação são descritos no Capítulo 48. As infecções superficiais causadas por espécies de *Candida* podem ser tratadas com aplicações tópicas de clotrimazol, miconazol, econazol, cetoconazol, oxiconazol, ciclopirox olamina, nistatina ou anfotericina B.

PREPARAÇÕES ANTIFÚNGICAS TÓPICAS

DERIVADOS AZÓLICOS TÓPICOS

Os imidazólicos tópicos, que atualmente incluem clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol e sertaconazol, possuem amplo espectro de ação contra dermatófitos (*Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*) e leveduras, inclusive *Candida albicans* e *Pityrosporum orbiculare* (ver Capítulo 48).

O miconazol está disponível na forma de creme ou loção para aplicação tópica e de cremes ou supositórios vaginais para uso nas vulvovaginites causadas por *C. albicans*. O clotrimazol está disponível para aplicação tópica como creme ou loção e na forma de creme ou comprimidos vaginais para uso nos casos de vulvovaginites causadas por *C. albicans*. O econazol está disponível na forma de creme para uso tópico. O oxiconazol encontra-se na forma de creme e loção para uso tópico. O cetoconazol está disponível na forma de creme para tratamento tópico de dermatofitoses ou candidíase e de xampu ou espuma para tratamento de dermatite seborreica. O sulconazol encontra-se na forma de creme ou solução. O sertaconazol está disponível em creme. Combinações fixas de antifúngico tópico e corticosteroides foram introduzidas com vistas à melhoria sintomática mais rápida do que a alcançada com agente antifúngico isoladamente. O creme de clotrimazol-dipropionato de betametasona é uma dessas combinações.

A aplicação uma ou duas vezes ao dia na região afetada geralmente resulta no desaparecimento da infecção superficial por dermatófito em 2 a 3 semanas, embora a medicação deva ser mantida até que se confirme a erradicação no organismo. A paroníquia e a candidíase intertriginosas podem ser tratadas efetivamente com qualquer um desses agentes quando aplicados 3 ou 4 vezes por dia. A dermatite seborreica deve ser tratada com aplicações de cetoconazol duas vezes ao dia até que se obtenha cura clínica.

Reações adversas locais aos imidazólicos incluem ardência, prurido, eritema e irritação local. É raro haver dermatite de contato alérgica.

CICLOPIROX OLAMINA

O ciclopirox olamina é um agente antifúngico sintético de amplo espectro com atividade inibitória contra dermatófitos, espécies de *Candida* e *P. orbiculare*. Esse agente parece inibir a recaptação de precursores da síntese de macromoléculas; provavelmente age na membrana celular do fungo.

Estudos farmacocinéticos indicam que 1 a 2% da dose são absorvidos quando aplicado em solução sobre o dorso sob curativo oclusivo. O ciclopirox olamina está disponível em creme e loção a 1% para tratamento tópico de dermatomicose, candidíase e pitiríase versicolor. A incidência de reações adversas é baixa. Foram relatados prurido e agravamento de doença clínica. A possibilidade de ocorrer dermatite de contato alérgica é baixa.

O ciclopirox olamina a 8% para uso tópico (em esmalte para unhas) foi aprovado para tratamento de onicomicose leve a moderada em mãos e pés. Embora bem tolerado e com efeitos colaterais mínimos, a taxa global de cura nos ensaios clínicos é inferior a 12%.

ALILAMINAS: NAFTIFINA E TERBINAFINA

O cloridrato de naftifina e a terbinafina são alilaminas altamente ativas contra dermatófitos, mas menos ativas contra leveduras. A atividade antifúngica deriva da inibição seletiva da esqualeno-epoxidase, uma enzima-chave para a síntese de ergosterol (Figura 48-1).

Estão disponíveis na forma de cremes a 1% e em outras formulações para tratamento tópico de dermatofitoses, com aplicação duas vezes ao dia. Entre as reações adversas estão irritação local, queimação e eritema. Deve-se evitar contato com mucosas.

BUTENAFINA

O cloridrato de butenafina é uma benzilamina com estrutura relacionada com as alilaminas. Assim como ocorre com as alilaminas, a butenafina inibe a epoxidação do esqualeno, bloqueando, assim, a síntese de ergosterol, um componente essencial da membrana celular dos fungos. A butenafina está disponível em creme a 1% a ser aplicado uma vez ao dia para o tratamento de dermatofitoses superficiais.

TOLNAFTATO

O tolnaftato é um antifúngico sintético efetivo topicamente para infecções por dermatófitos como *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Também é efetivo contra *P. orbiculare*, mas não contra *Candida*.

O tolnaftato está disponível em creme, solução, pó, ou pó aerossol para aplicação duas vezes ao dia nas regiões infectadas.

booksmedicos.org

É comum haver recorrência após a suspensão do tratamento, e as infecções de palmas, solas e unhas geralmente não respondem ao tratamento apenas com tolnaftato. O pó e o pó aerossol podem ser usados cronicamente após tratamento inicial em pacientes suscetíveis a infecções por tinha. O tolnaftato em geral é bem tolerado e raramente causa irritação ou dermatite de contato alérgica.

NISTATINA E ANFOTERICINA B

A nistatina e a anfotericina B são úteis para tratamento tópico de infecções por *C. albicans*, mas ineficazes contra dermatófitos. O uso de nistatina está limitado ao tratamento tópico de infecções cutâneas e da mucosa por *Candida* em razão do seu espectro de ação restrito e absorção desprezível pelo trato gastrintestinal quando administrada por via oral. A anfotericina B tem espectro de ação antifúngica mais amplo e pode ser usada por via intravenosa no tratamento de diversas micoses sistêmicas (ver Capítulo 48) e, em menor extensão, de infecções cutâneas por *Candida*.

O esquema recomendado para as formulações tópicas de nistatina no tratamento da paroníquia por *Candida* e candidíase intertriginosa é a aplicação 2 a 3 vezes ao dia. A candidíase oral (sapinho) é tratada mantendo-se 5 mL de nistatina oral (2 mL em lactentes) na boca por vários minutos antes de ser engolida, quatro vezes ao dia. Uma forma alternativa de tratamento é manter um comprimido vaginal na boca até que esteja totalmente dissolvido, quatro vezes ao dia. Os casos recalcitrantes ou recorrentes de candidíase perianal, vaginal, vulvar e na região da fralda talvez respondam ao uso de nistatina oral, 0,5 a 1 milhão de unidades em adultos (100.000 unidades nas crianças) quatro vezes ao dia, além da terapia local. A candidíase vulvovaginal pode ser tratada com a inserção de um comprimido vaginal duas vezes ao dia durante 14 dias e, a seguir, uma vez à noite por mais 14 a 21 dias.

A anfotericina B encontra-se disponível para uso tópico na forma de creme ou de loção. A posologia recomendada no tratamento de paroníquia por *Candida* e candidíase intertriginosa é uma aplicação 2 a 4 vezes ao dia na região afetada.

Entre os efeitos adversos associados à administração oral de nistatina, estão náuseas leves, diarreia e, ocasionalmente, vômitos. A aplicação tópica não produz irritação, e a dermatite de contato alérgica é rara. A anfotericina B tópica é bem tolerada e apenas ocasionalmente causa irritação local. O fármaco pode causar manchas amareladas temporárias na pele, sobretudo quando usado na forma de creme.

AGENTES ANTIFÚNGICOS ORAIS

DERIVADOS AZÓLICOS POR VIA ORAL

Os derivados azólicos atualmente disponíveis para tratamento de infecções por *Candida* e dermatófitos por via oral são fluconazol e itraconazol. Conforme discutido no Capítulo 48, os derivados imidazólicos atuam alterando a permeabilidade da membrana celular das células sensíveis por meio de modificações na biossíntese de lipídeos, especialmente esteroides, na célula fúngica.

O fluconazol e o itraconazol são efetivos no tratamento de infecções cutâneas por espécies de *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*, assim como de *Candida*. A pitiríase versicolor responde a cursos breves de azois por via oral.

O fluconazol é bem absorvido após administração oral, com meia-vida plasmática de 30 horas. Considerando essa meia-vida longa, doses diárias de 100 mg serão suficientes no tratamento de candidíase cutâneo-mucosa; na infecção por dermatófitos, será suficiente a mesma dose em dias alternados. A meia-vida plasmática do itraconazol é semelhante à do fluconazol, e as concentrações terapêuticas são mantidas no estrato córneo por até 28 dias após o término do tratamento. O itraconazol é efetivo no tratamento de onicomicoses na dosagem de 200 mg por dia, a serem ingeridos com alimentos para assegurar absorção máxima, durante 3 meses consecutivos. Relatos recentes de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com itraconazol em casos de onicomicose resultaram na recomendação de não se utilizar o medicamento para essa finalidade em pacientes com disfunção ventricular. Além disso, recomenda-se avaliação rotineira da função hepática de pacientes com onicomicose tratados com itraconazol.

A administração de azois por via oral junto com midazolam ou triazolam resultou em aumento de sua concentração plasmática e possível potencialização e prolongamento dos seus efeitos hipnóticos e sedativos. Demonstrou-se que a administração junto com inibidores da HMG-CoA-redutase está associada a risco significativo de rabdomiólise. *Consequentemente, a administração de azois por via oral junto com midazolam, triazolam ou inibidores da HMG-CoA está contraindicada.*

GRISEOFULVINA

A griseofulvina por via oral é eficaz no tratamento de infecções pelos dermatófitos *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Tricophyton*. Não é eficaz contra *Candida* e *P. orbiculare*. O mecanismo da ação antifúngica da griseofulvina não está totalmente esclarecido, mas o medicamento é ativo apenas contra células em crescimento.

Após a administração oral de 1 g de griseofulvina micronizada, é possível detectar o fármaco no estrato córneo em 4 a 8 horas. A redução no tamanho da partícula do medicamento aumentou muito sua absorção. As formulações que contêm as menores partículas são rotuladas como "ultramicronizadas". A griseofulvina ultramicronizada atinge níveis plasmáticos bioequivalentes com metade da dose do fármaco micronizado. Além disso, a solubilização da griseofulvina em polietilenoglicol aumenta ainda mais a absorção. A griseofulvina micronizada encontra-se disponível em comprimidos com 250 mg e 500 mg e na forma ultramicronizada em comprimidos de 125 mg, 165 mg, 250 mg e 330 mg, e cápsulas de 250 mg.

A posologia comum em adultos da forma micronizada do fármaco é de 500 mg por dia, em dose única, ou em frações tomadas durante as refeições; ocasionalmente, indica-se 1 g/dia no tratamento de infecções recalcitrantes. A posologia pediátrica é 10 mg/kg de peso corporal/dia, em dose única, ou em frações tomadas durante as refeições. O medicamento está disponível em suspensão oral para uso pediátrico.

A griseofulvina é mais eficaz no tratamento de infecções por tinha do couro cabeludo e da pele glabra (sem pelos). Em geral, as infecções do couro cabeludo respondem ao tratamento durante 4 a 6 semanas, e aquelas em pele glabra, 3 ou 4 semanas.

booksmedicos.org

As infecções ungueais por dermatófitos respondem apenas à administração prolongada de griseofulvina. Nas unhas das mãos, é possível que haja resposta com 6 meses de tratamento, enquanto que as unhas dos pés são muito recalcitrantes, podendo haver necessidade de 8 a 18 meses de tratamento; observa-se recidiva quase invariavelmente.

Entre os efeitos adversos observados com o uso de griseofulvina estão cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, fotossensibilização, neurite periférica e, ocasionalmente, confusão mental. A griseofulvina é derivada do bolor de *Penicillium*, podendo haver sensibilidade cruzada com a penicilina. Está contraindicada em pacientes com porfiria ou insuficiência hepática ou naqueles que tiveram reações de hipersensibilidade no passado. A segurança da utilização durante a gravidez não foi estabelecida. Houve relatos ocasionais de leucopenia e proteinúria. Portanto, os pacientes submetidos a tratamento em longo prazo devem ter suas funções renais e hepáticas avaliadas rotineiramente, assim como seu sistema hematopoietico. A atividade anticoagulante da cumarina pode ser alterada pela griseofulvina, havendo necessidade de ajuste da dose do anticoagulante.

TERBINAFINA

A terbinafina (descrita anteriormente) é muito eficaz quando administrada por via oral no tratamento de onicomicoses. A posologia recomendada por via oral é 250 mg diariamente durante 6 semanas em casos de infecções nas unhas das mãos, e durante 12 semanas para infecções nas unhas dos pés. Os pacientes tratados com terbinafina devem ser monitorados, realizando exames laboratoriais periódicos para se detectar disfunção hepática.

AGENTES ANTIVIRAIS TÓPICOS

ACICLOVIR, VALACICLOVIR, PENCICLOVIR E FANCICLOVIR

Aciclovir, valaciclovir, penciclovir e fanciclovir são análogos sintéticos de guanina com ação inibitória contra membros da família do herpes-vírus, inclusive do herpes simples dos tipos 1 e 2. Seus mecanismos de ação, indicações e posologia no tratamento das infecções cutâneas foram discutidos no Capítulo 49.

O aciclovir tópico está disponível em pomada a 5%; o penciclovir tópico, em creme a 1%, para tratamento de herpes simples labial recorrente em adultos imunocompetentes. As reações adversas locais ao aciclovir e ao penciclovir incluem prurido e dor leve com queimação ou ardência transitória.

IMUNOMODULADORES

IMIQUIMODE

O imiquimode está disponível em creme a 5% para o tratamento de verrugas perianais e genitais em adultos, ceratose actínica da face e couro cabeludo e carcinoma basocelular comprovado por biópsia de tronco, pescoço e membros. Outro creme com concentração menor (3,75%) está disponível para tratamento de ceratose actínica de face e couro cabeludo. Acredita-se que o mecanismo de ação esteja relacionado com sua capacidade de estimular células mononucleares periféricas a liberar interferona α e de estimular os macrófagos a produzirem interleucinas 1, 6 e 8 e fator de necrose tumoral α (TNF-α).

O imiquimode deve ser aplicado na verruga três vezes por semana e deixado sobre a pele por 6 a 10 horas antes de ser lavado com água e sabão neutro. O tratamento deve prosseguir até o desaparecimento total das verrugas, mas sem exceder 16 semanas. O tratamento recomendado para ceratose actínica consiste em aplicações duas vezes por semana de creme a 5% na região contígua ou aplicações noturnas do creme a 3,75%. O creme deve ser removido após aproximadamente 8 horas com água e sabão neutro. O tratamento de carcinomas basocelulares superficiais é feito com uma aplicação sobre o tumor 5 vezes por semana, incluindo margem de 1 cm na pele circundante, durante 6 semanas.

A absorção percutânea é mínima, inferior a 0,9% após aplicação em dose única. Entre os efeitos adversos estão inflamação local, com prurido, eritema e erosão superficial.

TACROLIMO E PIMECROLIMO

O tacrolimo e o pimecrolimo são macrolídeos imunossupressores que se mostraram capazes de produzir benefícios significativos no tratamento de dermatite atópica. Ambos inibem a ativação de linfócitos T e previnem a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios por mastócitos após estimulação *in vitro* com complexos de antígeno IgE. O tacrolimo encontra-se disponível na forma de pomada a 0,03 e 0,1%, e o pimecrolimo na forma de creme a 1%. Ambos são indicados em casos de dermatite atópica leve a moderada para tratamento em curto prazo ou intermitente em longo prazo. A pomada de tacrolimo a 0,03% e o creme de pimecrolimo a 1% estão aprovados para uso em crianças com mais de 2 anos, ao passo que todas as potências são aprovadas para uso em adultos. Para ambos os agentes, recomenda-se aplicações duas vezes ao dia na pele afetada até que se evidencie o desaparecimento da lesão. Nenhum dos dois medicamentos deve ser usado com curativo oclusivo. O efeito colateral mais comum para ambos é sensação de queimação na região tratada que melhora com o uso continuado. A FDA introduziu um alerta com tarja preta acerca da segurança do uso tópico em longo prazo do tacrolimo e do pimecrolimo em razão de dados sobre tumorigenicidade em animais.

ECTOPARASITICIDAS

PERMETRINA

A permetrina é tóxica para *Pediculus humanus* e *Sarcoptes scabiei*. Menos de 2% da dose aplicada é absorvida pela pele. Resíduos do fármaco persistem por até 10 dias após a aplicação. A resistência à permetrina tem aumentado.

Recomenda-se a aplicação de creme de permetrina a 1% não diluído nas regiões afetadas por pediculose durante 10 minutos para só então se enxaguar com água morna. Para o tratamento de escabiose, recomenda-se a aplicação de creme a 5% ao corpo, do pescoço para baixo, a ser mantido por 8 a 14 horas e lavado

booksmedicos.org

após esse período. Entre as reações adversas estão queimação, ardência e prurido transitórios. Há relato inadequadamente documentado de sensibilidade cruzada entre piretrinas e crisântemos.

ESPINOSADE

A suspensão de espinosade foi aprovada para tratamento tópico da pediculose em pacientes com idade igual ou superior a 4 anos. O espinosade é tóxico para o *P. humanus* sem absorção considerável a partir da aplicação tópica. Recomenda-se que a suspensão a 0,9% seja aplicada aos cabelos e ao couro cabeludo por 10 minutos para então ser enxaguada. Pode-se repetir a aplicação uma semana depois caso sejam encontrados piolhos vivos.

IVERMECTINA

A loção de ivermectina a 0,5% foi aprovada para tratamento de pediculose em pacientes com idade igual ou superior a 6 meses. A ivermectina é tóxica para o *P. humanus,* resultando em paralisia e morte do parasita. A loção deve ser aplicada aos cabelos e ao couro cabeludo e enxaguada após 10 minutos. A ivermectina é para ser usada em dose única e não deve ser repetida sem recomendação de profissional de saúde.

LINDANO (HEXACLOROCICLOEXANO)

O isômero gama do hexaclorocicloexano era comumente denominado hexacloreto de gama benzeno, um termo equivocado, considerando-se que o composto não contém anel benzeno. Em pesquisas sobre a absorção percutânea com solução de lindano em acetona, demonstrou-se que quase 10% da dose aplicada no antebraço é absorvida e depois excretada na urina ao longo de 5 dias. Após a absorção, o lindano concentra-se no tecido gorduroso, inclusive cerebral.

O lindano está disponível na forma de xampu ou loção a 1%. Para o tratamento de pediculose do couro cabeludo ou pubiana, aplicam-se 30 mL do xampu ao cabelo seco no couro cabeludo ou aos pelos pubianos, deixando agir por 4 minutos antes do enxágue. Não há indicação para aplicação adicional a menos que haja piolhos vivos 1 semana após o tratamento. Neste caso, uma reaplicação talvez seja necessária.

Preocupações recentes acerca da toxicidade do lindano alteraram as diretrizes de tratamento em casos de escabiose; as recomendações atuais são para uma aplicação em todo o corpo, do pescoço para baixo, deixando o medicamento agir por 8 a 12 horas para depois ser removido com água. Os pacientes devem receber nova aplicação apenas se forem identificados ácaros ativos e jamais antes de 1 semana após a aplicação inicial.

Preocupações sobre toxicidade neural e hematológica resultaram em avisos de que o lindano deve ser usado com cautela em lactentes, crianças e gestantes. Nos Estados Unidos, a bula contida no medicamento recomenda que não seja usado em lactentes prematuros e em pacientes reconhecidamente com distúrbios convulsivos. É possível haver irritação local, e deve-se evitar contato com olhos e mucosas.

CROTAMITONA

A crotamitona, ou *N*-etil-*o*-crotonotoluidina, é um escabicida com algumas propriedades antipruriginosas. Seu mecanismo de ação não é conhecido. Pesquisas sobre absorção percutânea revelaram níveis detectáveis de crotamitona na urina após uma única aplicação no antebraço.

A crotamitona está disponível na forma de creme ou de loção a 10%. Para tratamento de escabiose, recomendam-se duas aplicações em todo o corpo a partir do queixo para baixo com intervalo de 24 horas, e banho de limpeza 48 horas após a última aplicação. A crotamitona é um agente eficaz que pode ser usado alternativamente ao lindano. É possível haver dermatite de contato e irritação primária, implicando suspensão do tratamento. Deve-se evitar aplicação à pele muito inflamada ou aos olhos ou, ainda, às mucosas.

ENXOFRE

O enxofre tem uma longa história de uso como escabicida. Embora não cause irritação, seu odor é desagradável, produz manchas e, portanto, é desagradável de usar. Foi substituído por escabicidas mais práticos e efetivos, mas se mantém como possível alternativa para ser usado em lactentes e gestantes. A formulação frequente é enxofre precipitado a 5% em vaselina.

MALATIONA

A malationa é um organofosforado inibidor da colinesterase, hidrolisado e inativado no plasma por carboxilesterases muito mais rapidamente em humanos do que em insetos, o que representa uma vantagem terapêutica no tratamento de pediculose (Capítulo 7). A malationa está disponível em loção a 0,5% que deve ser aplicada ao cabelo ainda seco e 4 a 6 horas depois o cabelo deve ser penteado para remoção de piolhos e lêndeas.

ÁLCOOL BENZÍLICO

O álcool benzílico está disponível na forma de loção a 5% para tratamento de pediculose do couro cabeludo em pacientes com mais de 6 anos. A loção deve ser aplicada ao cabelo seco e deixada por 10 minutos antes de ser retirada com água. Como o fármaco não é ovicida, o tratamento deve ser repetido após 1 semana. Há relatos de irritação nos olhos e dermatite de contato.

■ AGENTES QUE AFETAM A PIGMENTAÇÃO

HIDROQUINONA, MONOBENZONA E MEQUINOL

Hidroquinona, monobenzona (éter monobenzílico de hidroquinona) e mequinol (éter monometílico de hidroquinona) são usados para reduzir a hiperpigmentação da pele. O uso tópico de hidroquinona e mequinol geralmente resulta em clareamento temporário, ao passo que a monobenzona produz despigmentação irreversível.

O mecanismo de ação desses compostos parece estar relacionado com a inibição da enzima tirosinase, interferindo, assim, na biossíntese da melanina. Além disso, a monobenzona talvez seja tóxica aos melanócitos, resultando em perda permanente dessas células. Há algum grau de absorção percutânea desses compostos, considerando que a monobenzona

booksmedicos.org

pode causar hipopigmentação em locais distantes do ponto de aplicação. Tanto a hidroquinona como a monobenzona podem causar irritação local. É possível haver dermatite de contato alérgica com esses compostos. As associações combinando hidroquinona, acetonido de fluocinolona e ácido retinoico e mequinol e ácido retinoico são mais efetivas do que cada componente individualmente.

TRIOXISSALENO E METOXISSALENO

Trioxissaleno e metoxissaleno são psoralenos usados para repigmentação das máculas despigmentadas do vitiligo. Com o desenvolvimento recente de lâmpadas fluorescentes ultravioletas de ondas longas e alta intensidade, a fotoquimioterapia com metoxissaleno oral para psoríase e com trioxissaleno por via oral para vitiligo passou a ser bastante investigada.

Os psoralenos devem ser fotoativados por luz ultravioleta de comprimento de onda longo na faixa de 320 a 400 nm (ultravioleta A [UVA]) para que produzam efeitos benéficos. Os psoralenos se intercalam com o DNA e, após irradiação subsequente com UVA, formam-se adutos de ciclobutano com bases de pirimidina. Podem-se formar adutos monofuncionais ou bifuncionais, sendo que os últimos produzem ligações cruzadas entre os filamentos. Esses fotoprodutos de DNA podem inibir a síntese de DNA. Os principais riscos em longo prazo do uso da fototerapia com psoralenos são catarata e câncer de pele.

PROTETORES SOLARES

Os medicamentos tópicos úteis para proteção contra raios solares contêm compostos químicos que absorvem luz ultravioleta, denominados filtros solares, ou materiais opacos, como o dióxido de titânio, que refletem a luz, denominados bloqueadores solares. As três classes de compostos químicos mais usados como filtro solar são o ácido *p*-aminobenzoico (PABA) e seus ésteres, as benzofenonas e os dibenzoilmetanos.

A maioria das formulações de filtro solar é criada para absorver luz ultravioleta no espectro B (UVB) de comprimento de onda na faixa entre 280 a 320 nm, responsável pela maior parte dos eritemas e das queimaduras associados à exposição ao sol e ao bronzeamento. A exposição crônica à luz nesta faixa de ondas induz envelhecimento de pele e fotocarcinogênese. O ácido *p*-aminobenzoico e seus ésteres são os absorventes mais eficazes na região B disponíveis. O ultravioleta na faixa mais longa UVA, entre 320 a 400 nm, também está associado a fotoenvelhecimento e câncer.

Entre as benzofenonas estão a oxibenzona, dioxibenzona e sulisobenzona. Esses compostos fornecem um espectro mais amplo de absorção entre 250 a 360 nm, mas sua efetividade na faixa do UVB é inferior à do PABA. Os dibenzoilmetanos absorvem comprimentos de onda no espectro do UVA, com absorção máxima em 360 nm. Entre os pacientes particularmente sensíveis ao espectro dos raios UVA estão aqueles com erupção polimorfa à luz, lúpus eritematoso cutâneo e fotossensibilidade induzida por fármaco. Nesses pacientes, os filtros solares contendo dibenzoilmetanos garantem melhor fotoproteção. O ecansule parece prover maior proteção contra UVA do que os dibenzoilmetanos e tem menor tendência à fotodegradação.

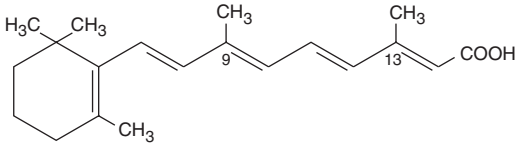
O fator de proteção solar (FPS) de um determinado filtro solar é uma medida de sua efetividade na absorção de radiação ultravioleta eritrogênica. O fator é determinado medindo-se a dose mínima para produzir eritema com e sem o filtro solar em um grupo de indivíduos normais. O FPS é, então, fornecido pela razão entre a dose mínima para eritema com filtro solar e sem filtro solar.

As normas recentemente atualizadas da FDA limitam o valor máximo para o FPS nos rótulos dos filtros solares a 50+, uma vez que os dados disponíveis são insuficientes para demonstrar que produtos com FPS acima de 50 produzam maior proteção aos usuários. Essas normas requerem que os filtros solares rotulados como de "amplo espectro" sejam aprovados em teste-padrão, comparando o grau de proteção contra radiação UVA em relação ao grau de proteção contra radiação UVB. Os filtros solares de amplo espectro com FPS 15 ou superior ajudam a proteger não apenas contra queimaduras de sol, mas também contra câncer de pele e fotoenvelhecimento precoce, quando utilizados de acordo com as instruções. Os filtros solares com FPS entre 2 e 14 só ajudam na prevenção de queimadura de sol. Além disso, os produtos que afirmem ser resistentes à água devem indicar se permanecem efetivos por 40 minutos ou por 80 minutos de natação ou de transpiração, com base em testes padronizados.

FORMULAÇÕES PARA ACNE

ÁCIDO RETINOICO E DERIVADOS

O ácido retinoico, também conhecido como *tretinoína* ou ácido *all-trans*-retinoico, é a forma ácida da vitamina A. É um produto efetivo para tratamento tópico da acne vulgar. Diversos análogos da vitamina A, como o ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína), mostraram-se efetivos em várias doenças dermatológicas quando administrados por via oral. O álcool da vitamina A é a forma fisiológica. O agente terapêutico tópico, **ácido retinoico**, é formado pela oxidação do grupo álcool, com todas as quatro ligações duplas na cadeia lateral na configuração *trans*, como mostrado a seguir.



Ácido retinoico

O ácido retinoico é insolúvel em água, mas solúvel em muitos solventes orgânicos. Quando aplicado topicamente, o ácido retinoico permanece principalmente na epiderme, e menos de 10% é absorvido para a circulação. A pequena quantidade absorvida após aplicações tópicas é metabolizada no fígado e excretada na bile e na urina.

O ácido retinoico produz diversos efeitos sobre os tecidos epiteliais. Estabiliza lisossomos, aumenta a atividade da ácido ribonucleico polimerase, aumenta os níveis de prostaglandina E_2, AMPc e GMPc, e a incorporação de timidina ao DNA. Sua ação na acne foi atribuída à redução da coesão entre as células epidérmicas e ao aumento da renovação das células epidérmicas. Supõe-se que isso resulte em expulsão dos comedões abertos e em transformação de comedões fechados em abertos.

O ácido retinoico tópico é inicialmente aplicado em concentração suficiente para induzir eritema e descamação leves.

booksmedicos.org

A concentração e a frequência de aplicações podem ser reduzidas se houver irritação excessiva. A aplicação tópica de ácido retinoico deve ser feita apenas sobre a pele seca, com cuidado para evitar contato com os ângulos do nariz, olhos, boca e membranas mucosas. Nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento, comedões anteriormente não evidentes podem surgir, dando a impressão de agravamento da acne. Contudo, mantido o tratamento, as lesões irão desaparecer e, em 8 a 12 semanas, chegar-se-á à melhoria clínica ideal. Para pacientes mais sensíveis há uma formulação de liberação controlada contendo microesferas de tretinoína liberando a medicação progressivamente.

Os efeitos da tretinoína sobre ceratinização e descamação são benéficos para pacientes cuja pele apresente lesões causadas pela luz. O uso prolongado de tretinoína estimula a síntese do colágeno dérmico, formação de novos vasos sanguíneos e espessamento da epiderme, o que reduz rugas e linhas de expressão. Cremes hidratantes especialmente formulados a 0,05% são vendidos com esse objetivo.

Os efeitos colaterais mais comuns do uso tópico do ácido retinoico são eritema e secura, que ocorrem nas primeiras semanas de uso, mas que se espera sejam resolvidos mantendo-se o tratamento. Estudos em animais sugerem que esse fármaco talvez aumente o potencial tumorigênico da radiação ultravioleta. Em razão disso, os pacientes em uso do ácido retinoico devem ser orientados a evitar ou reduzir a exposição ao sol e a utilizar filtro solar como proteção. É raro haver dermatite de contato produzida por ácido retinoico tópico.

O **adapaleno** é um derivado do ácido naftoico que se parece com o ácido retinoico em estrutura e efeitos. Encontra-se disponível para aplicação diária na forma de gel, creme ou loção a 0,1% e gel a 0,3%. Diferentemente da tretinoína, o adapaleno é fotoquimicamente estável e apresenta pequena redução de eficácia quando usado em associação com peróxido de benzoíla. O adapaleno produz menos irritação do que a tretinoína e é mais eficaz em pacientes com acne vulgar leve a moderada. O adapaleno também se encontra disponível em combinação fixa com o peróxido de benzoíla.

O **tazaroteno** é um retinoide acetilênico disponível na forma de gel ou creme a 0,1% para tratamento de acne facial leve a moderadamente grave. Nas mulheres em idade fértil, o tazaroteno somente deve ser usado após aconselhamento de métodos contraceptivos. Não se recomenda o uso de tazaroteno em gestantes.

ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína é um retinoide sintético restrito ao uso oral para tratamento de acne cística grave que seja recalcitrante às terapias convencionais. O mecanismo de ação preciso da isotretinoína na acne cística não está esclarecido, embora pareça atuar inibindo a função e reduzindo o tamanho das glândulas sebáceas. O fármaco é bem absorvido, extensivamente ligado a proteínas plasmáticas e tem meia-vida de eliminação de 10 a 20 horas. Há pouco tempo, uma preparação solubilizada em lipídeo, a CIP-isotretinoína, foi aprovada, com absorção mais consistente e que pode ser administrada com ou sem alimentos.

A maioria dos pacientes com acne cística responde a 1 a 2 mg/kg fracionados em duas doses diárias durante 4 a 5 meses. Se a acne cística grave persistir após tratamento inicial durante dois meses, um segundo curso pode ser iniciado. Os efeitos colaterais mais comuns são semelhantes aos da hipervitaminose A, com secura e prurido na pele e mucosas. Entre os efeitos colaterais menos comuns estão cefaleia, opacidade da córnea, pseudotumor cerebral, doença inflamatória intestinal, anorexia, alopecia e dor nos músculos e articulações. Esses efeitos são todos reversíveis com a suspensão do tratamento. Observou-se hiperostose esquelética em pacientes tratados com isotretinoína e fechamento prematuro das epífises em crianças que usaram o medicamento. Anormalidades lipídicas (triglicerídeos, lipoproteínas de alta densidade) são frequentes; sua importância clínica não foi determinada.

A teratogenicidade é um risco significativo para pacientes que usam isotretinoína; assim, as mulheres em idade fértil devem fazer uso de método contraceptivo eficaz no mínimo um mês antes, durante todo o período de tratamento e por um ou dois ciclos menstruais após a suspensão do medicamento. Além disso, a paciente deve ter um teste de gravidez negativo duas semanas antes de iniciar o tratamento o que deve ocorrer apenas no segundo ou terceiro dias da menstruação seguinte. Nos Estados Unidos, profissionais de saúde, farmacêuticos e pacientes devem utilizar o registro obrigatório iPLEDGE, além do sistema de acompanhamento.

PERÓXIDO DE BENZOÍLA

O peróxido de benzoíla é um agente tópico eficaz para o tratamento da acne vulgar. Ele penetra no estrato córneo ou nos orifícios foliculares e é metabolizado a ácido benzoico dentro da epiderme e da derme. Menos de 5% da dose aplicada é absorvida pela pele em um período de 8 horas. Postulou-se que o mecanismo de ação do peróxido de benzoíla na acne esteja relacionado com sua atividade antimicrobiana contra o *P. acnes*, além dos seus efeitos descamativos e comedolíticos.

Para reduzir a probabilidade de irritação, a aplicação deve se limitar a formulações com baixa concentração (2,5%), uma vez ao dia na primeira semana de tratamento, com aumento da intensidade e da frequência caso o medicamento seja bem tolerado. As formulações em combinações fixas com peróxido de benzoíla a 5% e eritromicina base a 3% ou clindamicina a 1%, e peróxido de benzoíla a 2,5% com clindamicina a 1,2% ou, ainda, com adapaleno a 0,1%, parecem mais efetivas do que cada agente isoladamente.

Em estudos experimentais, o peróxido de benzoíla mostrou-se um sensibilizante potente de contato, e este efeito colateral pode ocorrer em até 1% dos pacientes com acne. Deve-se ter cuidado para evitar contato com olhos e mucosas. O peróxido de benzoíla é um oxidante e raramente causa branqueamento do cabelo ou de tecidos coloridos.

ÁCIDO AZELAICO

O ácido azeláico é um ácido dicarboxílico saturado de cadeia linear eficaz no tratamento da acne vulgar e na acne rosácea. Seu mecanismo de ação não foi totalmente determinado, mas os estudos preliminares demonstraram atividade antimicrobiana para *P. acnes*, assim como efeitos inibitórios *in vitro* sobre a conversão de testosterona a di-hidrotestosterona. O tratamento é iniciado com uma aplicação diária de creme a 20% ou de gel a 15% nas regiões afetadas por uma semana, e aplicações duas vezes por dia daí em diante. A maioria dos pacientes se queixa

booksmedicos.org

de irritação leve com hiperemia e secura da pele na primeira semana de tratamento. Observa-se melhoria clínica em 6 a 8 semanas de tratamento contínuo.

BRIMONIDINA

A brimonidina é um agonista α_2-adrenérgico indicado para tratamento tópico do eritema facial persistente da rosácea em adultos com idade igual ou superior a 18 anos. A aplicação tópica diária do gel de brimonidina a 0,33% reduz o eritema por meio de vasoconstrição direta. É possível haver intensificação do eritema facial, variando de 30 minutos a várias horas após a aplicação. Os agonistas α_2 podem reduzir a pressão arterial (ver Capítulo 11); portanto, a brimonidina deve ser usada com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave, instável ou não controlada.

FÁRMACOS PARA PSORÍASE

ACITRETINA

A acitretina, um metabólito do retinoide aromático etretinato, é bastante eficaz no tratamento de psoríase, especialmente das formas pustulosas. Deve ser administrada por via oral na dosagem de 25 a 50 mg/dia. Os efeitos adversos atribuídos à acitretina assemelham-se aos observados com a isotretinoína e lembram os da hipervitaminose A. Observa-se aumento do colesterol e dos triglicerídeos com a acitretina, e há relato de hepatotoxicidade com elevação das enzimas hepáticas. Nos estudos em animais, a acitretina mostrou-se mais teratogênica do que a isotretinoína, o que preocupa quando se considera seu longo período de eliminação (mais de 3 meses) após administração crônica. Nos casos em que há formação de etretinato por administração concomitante de acitretina e etanol, o etretinato pode ser encontrado no plasma e na gordura subcutânea durante muitos anos.

A acitretina não deve ser usada em gestantes ou em mulheres que possam engravidar durante o tratamento ou, ainda, a qualquer momento nos três anos seguintes à sua suspensão. O consumo de etanol deve ser estritamente proibido durante o tratamento com acitretina e nos dois meses que se seguem ao final da terapia. Os pacientes não devem doar sangue durante o tratamento e nos três anos seguintes ao seu final.

TAZAROTENO

O tazaroteno é um profármaco retinoide acetilênico tópico hidrolisado a sua forma ativa por uma esterase. O metabólito ativo, ácido tazarotênico, se liga a receptores do ácido retinoico e produz modificações da expressão gênica. O mecanismo de ação preciso na psoríase não é conhecido, mas talvez esteja relacionado com suas ações anti-inflamatória e antiproliferativa. O tazaroteno é absorvido por via percutânea, sendo possível atingir concentração sistêmica teratogênica caso aplicado a mais de 20% da área corporal total. As mulheres em idade fértil devem, portanto, ser avisadas sobre o risco antes de iniciarem o tratamento, assim como devem ser usadas medidas de controle de natalidade durante o curso da terapia.

Para o tratamento da psoríase, deve ser feita apenas uma aplicação por dia de gel a 0,05% ou a 0,1%, sem exceder 20% da área corporal total. Os efeitos adversos locais incluem queimação ou ardência (irritação sensitiva) e descamação, eritema e edema localizado da pele (dermatite irritativa). É possível haver potencialização da fotossensibilização do medicamento, e os pacientes devem ser alertados a reduzir a exposição ao sol e a usar filtro solar e roupas protetoras.

CALCIPOTRIENO E CALCITRIOL

O calcipotrieno é um derivado sintético da vitamina D_3 (disponível na forma de creme, loção capilar e espuma a 0,005%), efetivo no tratamento de psoríase vulgar em placa de intensidade moderada. Em geral, observa-se melhora após duas semanas de tratamento, crescente por até oito semanas. Entretanto, menos de 10% dos pacientes apresentam desaparecimento total das lesões com uso apenas de calcipotrieno. Os efeitos adversos incluem queimação, prurido e irritação leve, com secura e eritema na região tratada. Deve-se ter cuidado para evitar contato com a face, pois poderia causar irritação ocular. Encontra-se disponível uma pomada, combinando calcipotrieno e dipropionato de betametasona, para uso uma vez ao dia. Essa associação é mais eficaz do que cada componente de forma isolada, e é bem tolerada, com perfil de segurança semelhante ao do dipropionato de betametasona.

O calcitriol contém a 1,25-di-hidroxicolecalciferol, a forma hormonal ativa da vitamina D_3. A pomada com 3 mcg/g de calcitriol tem eficácia semelhante à da pomada de calcipotrieno a 0,005% no tratamento da psoríase em placa, e é mais bem tolerada na região intertriginosa e em áreas sensíveis da pele. Nos ensaios clínicos, os dados sobre segurança comparando os efeitos adversos cutâneos e reações sistêmicas de calcitriol tópico e pomada de calcipotrieno foram semelhantes.

AGENTES BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos utilizados no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa moderada a grave são o modulador de células T (alefacepte), os inibidores do TNF-α (etanercepte, infliximabe e adalimumabe), além do inibidor de citocina (ustequinumabe). Os inibidores do TNF-α também são discutidos nos Capítulos 36 e 55.

ALEFACEPTE

O alefacepte é uma proteína de fusão dimérica imunossupressora composta pela porção extracelular ligante de CD2 do antígeno 3 do leucócito humano funcional ligado à porção Fc da IgG_1 humana. O alefacepte interfere na ativação de linfócitos, que tem função importante na fisiopatologia da psoríase, e produz redução dos subtipos CD2 de linfócitos T e na contagem total de CD4 e CD8 circulantes. A dosagem recomendada é 7,5 mg uma vez por semana, administrados em bolo intravenoso, ou 15 mg uma vez por semana em injeção intramuscular, em curso de 12 semanas de tratamento. Os pacientes devem ter a população de linfócitos CD4 monitorada semanalmente, enquanto estiverem usando o alefacepte. A administração deve ser interrompida caso a contagem se mantenha abaixo de 250 células/μL. O medicamento deve ser suspenso se a contagem se mantiver abaixo de 250 células/μL por 1 mês. O alefacepte é um

booksmedicos.org

agente imunossupressor e não deve ser administrado a pacientes com infecção clinicamente significativa. Em razão da possibilidade de aumento no risco de neoplasia, o medicamento não deve ser administrado em pacientes com história de neoplasia sistêmica.

INIBIDORES DO TNF: ETANERCEPTE, INFLIXIMABE E ADALIMUMABE

O etanercepte é uma proteína de fusão dimérica composta de uma porção extracelular ligante do receptor do TNF humano, ligada à porção Fc da IgG_1 humana. O etanercepte liga-se seletivamente ao TNF-α e β e bloqueia a interação com receptores do TNF na superfície celular, com função importante no processo inflamatório da placa psoriásica. A posologia recomendada nos casos de psoríase é de 50 mg, em injeção subcutânea administrada duas vezes por semana durante três meses, seguidos por dose de manutenção de 50 mg por semana.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG_1 composto por regiões humanas constantes e murinas variáveis. O infliximabe liga-se às formas solúvel e transmembrana do TNF-α e inibe sua ligação com seus receptores. A posologia recomendada para o infliximabe é de 5 mg/kg administrados por infusão intravenosa, seguidos por doses semelhantes nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, a partir de então, a cada 8 semanas.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante IgG_1 que se liga especificamente ao TNF-α e bloqueia sua interação com os receptores específicos na superfície celular. A posologia recomendada para o adalimumabe no tratamento de psoríase é uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea seguida por 40 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial.

Foram relatadas infecções graves potencialmente letais, inclusive sepse e pneumonia, com o uso dos inibidores do TNF. Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco de tuberculose e testados para se verificar se a doença está latente antes de se iniciar o tratamento. Deve-se evitar o uso concomitante de outros fármacos imunossupressores. Em ensaios clínicos avaliando todos os agentes bloqueadores do TNF, foram observados mais casos de linfoma do que nos controles. Os pacientes com história de fototerapia prolongada devem ser monitorados quanto a cânceres de pele não melanoma.

USTEQUINUMABE

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano do tipo $IgG_1κ$ que se liga com altas afinidade e especificidade à interleucina-12 (IL-12) e à IL-23, inibindo as reações mediadas por células TH1 e TH17, envolvidas na patogênese da psoríase. O protocolo de tratamento recomendado é de 45 mg para os pacientes com menos de 100 kg e 90 mg para aqueles com peso acima de 100 kg, administrados inicialmente por via subcutânea, mantendo-se a mesma dose 4 semanas depois e, a seguir, uma dose a cada 12 semanas. Ocorreram reações alérgicas graves, como angioedema e anafilaxia, razão pela qual se deve ter cautela em pacientes que estejam realizando imunoterapia para alergia. É possível haver infecções graves, especialmente por micobactérias, e os pacientes devem ser investigados sobre tuberculose antes de se iniciar o tratamento. Vacinas com organismos vivos, inclusive bacilo de Calmette-Guérin (BCG), não devem ser administradas junto com o ustequinumabe. Foi relatado um caso reversível de síndrome de leucoencefalopatia posterior.

ÉSTERES DO ÁCIDO FUMÁRICO

Os ésteres do ácido fumárico estão licenciados na Alemanha para tratamento por via oral da psoríase. Nos Estados Unidos eles são considerados tratamento homeopático e não estão aprovados ou regulamentados pela FDA para tratamento da psoríase. O fumarato de dimetila foi recentemente aprovado pela FDA para tratamento de esclerose múltipla. O mecanismo de ação do fumarato de dimetila na psoríase pode estar relacionado com efeitos imunomoduladores sobre linfócitos e ceratinócitos resultando em afastamento do perfil citocínico psoriásico. Observe que foram relatados quatro casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com psoríase tratados com ésteres do ácido fumárico.

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

A impressionante eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento de dermatoses inflamatórias foi percebida logo após a introdução da hidrocortisona em 1952. Atualmente, há diversos análogos disponíveis que oferecem muitas opções de potência, concentração e veículos. A efetividade terapêutica dos corticosteroides tópicos baseia-se principalmente em sua atividade anti-inflamatória. Ainda aguardamos esclarecimentos experimentais definitivos acerca dos efeitos dos corticosteroides sobre os mediadores endógenos. Os efeitos antimitóticos dos corticosteroides na epiderme humana talvez façam parte do mecanismo de ação na psoríase e em outras doenças dermatológicas associadas a aumento da renovação celular. A farmacologia geral desses agentes endócrinos é discutida no Capítulo 39.

Química e farmacocinética

O glicocorticoide tópico original foi a hidrocortisona, o glicocorticoide natural produzido pelo córtex da suprarrenal. O derivado 9α-fluoro da hidrocortisona mostrou-se ativo para uso tópico, mas suas propriedades retentoras de sal o tornaram impróprio até mesmo para esse uso. A prednisolona e a metilprednisolona são tão ativas topicamente quanto a hidrocortisona (Tabela 61-2). Os esteroides 9α-fluorados dexametasona e betametasona não apresentaram qualquer vantagem sobre a hidrocortisona. Entretanto, triancinolona e fluocinolona, derivados acetonida dos esteroides fluorados, apresentam eficácia com vantagem distinta para tratamento tópico. De forma semelhante, a betametasona não é muito ativa topicamente, mas a ligação de um valerato com cadeia de cinco carbonos na hidroxila de posição 17 resulta em um composto 300 vezes mais ativo do que a hidrocortisona para uso tópico. A fluocinonida é um derivado com acetato na posição 21 da fluocinolona acetonida; a adição do acetato na posição 21 aumenta a atividade tópica em cerca de cinco

booksmedicos.org

vezes. Não há necessidade de fluoração do corticoide para se aumentar a potência.

Após a aplicação à pele normal, a absorção dos corticoides é mínima; por exemplo, aproximadamente 1% da dose de solução de hidrocortisona aplicada à face ventral do antebraço é absorvida. A oclusão em longo prazo com filme impermeável, como um envoltório plástico, é um método efetivo para aumentar a penetração, permitindo o incremento de dez vezes na absorção. Há variações anatômicas regionais notáveis na penetração dos corticosteroides. Comparada à absorção no antebraço, a hidrocortisona é absorvida 0,14 vezes mais no arco plantar do pé, 0,83 na palma da mão e 3,5 no couro cabeludo, 6 vezes mais na região da fronte, 9 na pele vulvar e 42 na pele do saco escrotal. A penetração aumenta várias vezes na pele inflamada da dermatite atópica; em doenças esfoliativas graves, como a psoríase eritrodérmica, parece haver redução das barreiras à penetração.

Estudos experimentais sobre a absorção percutânea de hidrocortisona não revelaram aumento significativo na absorção quando o fármaco foi aplicado de forma repetitiva, e uma aplicação diária parece efetiva na maioria dos casos. As pomadas parecem produzir maior atividade do corticosteroide do que veículos como cremes ou loções. O aumento na concentração de corticosteroides aumenta a absorção, mas não de forma proporcional. Por exemplo, aproximadamente 1% de solução de hidrocortisona a 0,25% é absorvido no antebraço. O aumento de 10 vezes na concentração produz aumento de apenas 4 vezes na absorção. A solubilidade no veículo é um determinante importante para a absorção percutânea de corticosteroides tópicos. Observa-se aumento acentuado da eficácia quando são usados veículos ideais, como demonstrado com as novas formulações de dipropionato de betametasona e diacetato de diflorasona.

A Tabela 61-2 agrupa as formulações de corticoides de acordo com sua eficácia relativa aproximada. A Tabela 61-3 lista as principais doenças dermatológicas na ordem de sua responsividade a esses fármacos. No primeiro grupo de doenças, corticosteroides de eficácia baixa a média, com frequência produzem remissão clínica. No segundo grupo, geralmente há necessidade de preparações de alta eficácia, terapia oclusiva, ou ambas. Uma vez obtida a remissão, todos os esforços

TABELA 61-2 Eficácia relativa de alguns corticosteroides tópicos em diversas formulações

Concentração nas preparações comumente usadas	Fármaco
Eficácia mínima	
0,25-2,5%	Hidrocortisona
0,25%	Acetato de metilprednisolona
0,1%	Dexametasona[1]
1,0%	Acetato de metilprednisolona
0,5%	Prednisolona
0,2%	Betametasona[1]
Baixa eficácia	
0,01%	Fluocinolona acetonida[1]
0,01%	Valerato de betametasona[1]
0,025%	Fluorometolona[1]
0,05%	Dipropionato de alclometasona
0,025%	Triancinolona acetonida[1]
0,1%	Pivalato de clocortolona[1]
0,03%	Pivalato de flumetasona[1]
Eficácia intermediária	
0,2%	Valerato de hidrocortisona
0,1%	Furoato de mometasona
0,1%	Butirato de hidrocortisona
0,1%	Probutato de hidrocortisona
0,025%	Benzoato de betametasona[1]
0,025%	Flurandrenolida[1]
0,1%	Valerato de betametasona[1]
0,1%	Prednicarbato
0,05%	Propionato de fluticasona
0,05%	Desonida
0,025%	Halcinonida[1]
0,05%	Desoximetasona[1]
0,05%	Flurandrenolida[1]
0,1%	Triancinolona acetonida[1]
0,025%	Fluocinolona acetonida[1]
Alta eficácia	
0,05%	Fluocinonida[1]
0,05%	Dipropionato de betametasona[1]
0,1%	Ancinonida[1]
0,25%	Desoximetasona[1]
0,5%	Triancinolona acetonida[1]
0,2%	Fluocinolona acetonida[1]
0,05%	Diacetato de diflorasona[1]
0,1%	Halcinonida[1]
Eficácia máxima	
0,05%	Betametasona dipropionato em veículo otimizado[1]
0,05%	Diacetato de diflorasona[1] em veículo otimizado
0,05%	Propionato de halobetasol[1]
0,05%	Propionato de clobetasol[1]

[1] Corticosteroides fluorados.

booksmedicos.org

TABELA 61-3 Distúrbios dermatológicos responsivos a corticosteroides tópicos distribuídos segundo a ordem de sensibilidade

Muito responsivos
Dermatite atópica
Dermatite seborreica
Líquen simples crônico
Prurido anal
Fase tardia de dermatite de contato alérgica
Fase tardia de dermatite irritante
Dermatite eczematosa numular
Dermatite de estase
Psoríase, especialmente na genitália e na face
Menos responsivos
Lúpus eritematoso discoide
Psoríase de palmas das mãos e plantas do pé
Necrobiose lipoídica do diabetes
Sarcoidose
Líquen estriado
Pênfigo
Pênfigo benigno familiar
Vitiligo
Granuloma anular
Os menos responsivos: necessidade de infiltração intralesional
Queloide
Cicatriz hipertrófica
Líquen plano hipertrófico
Alopecia areata
Acne cística
Prurigo nodular
Condrodermatite nodular crônica da hélice

devem ser envidados para se manter a melhora com corticosteroide de baixa eficácia.

A penetração limitada dos corticosteroides tópicos pode ser sobrepujada em determinadas circunstâncias clínicas pela injeção intralesional de corticosteroides relativamente insolúveis, como triancinolona acetonida, diacetato de triancinolona, triancinolona hexacetonida e acetato-fosfato de betametasona. Quando esses agentes são injetados no interior da lesão, quantidades mensuráveis permanecem no local e são gradualmente liberadas ao longo de 3 a 4 semanas. Essa forma de tratamento com frequência é efetiva nas lesões listadas na Tabela 61-3, que geralmente não apresentam resposta ao uso tópico de corticosteroides. A dose dos sais de triancinolona deve ser limitada a 1 mg por local de tratamento, ou seja, 0,1 mL de suspensão com 10 mg/mL, para se reduzir a incidência de atrofia local (ver adiante).

Efeitos colaterais

Todos os corticosteroides tópicos absorvíveis têm potencial de supressão do eixo hipófise-suprarrenal (ver Capítulo 39). Embora a maioria dos pacientes com supressão do eixo hipófise-suprarrenal apresente apenas alteração laboratorial, é possível haver casos de supressão grave da reação ao estresse. É possível haver síndrome de Cushing como resultado do uso prolongado de corticosteroides tópicos em grande quantidade. A aplicação de corticosteroides potentes a grandes áreas do corpo por períodos prolongados, com ou sem oclusão, aumenta a probabilidade de efeitos sistêmicos. Em crianças, poucos desses fatores são necessários para que haja sintomas adversos sistêmicos, e o retardo no crescimento é uma preocupação específica na população pediátrica.

Entre os efeitos colaterais locais dos corticosteroides tópicos estão: atrofia, que pode se apresentar como pele com aspecto achatado, brilhante, com frequência enrugada "em papel de cigarro" com telangiectasias proeminentes e tendência a evolução com púrpura e equimoses; rosácea, com eritema persistente, telangiectasias, pústulas e pápulas com distribuição na região central da face; dermatite perioral, acne, infecções cutâneas, hipopigmentação, hipertricose; aumento da pressão intraocular; e dermatite de contato alérgica. Essa última pode ser confirmada por teste cutâneo com altas concentrações de corticosteroides, isto é, a 1% em vaselina, porque os corticosteroides tópicos não são irritantes. A triagem quanto à dermatite de contato alérgica é feita com pivalato de tixocortol, budesonida e valerato ou butirato de hidrocortisona. Os corticosteroides tópicos estão contraindicados em pacientes com hipersensibilidade a essas substâncias. Alguns indivíduos sensibilizados desenvolvem exantema generalizado quando recebem doses de hormônio adrenocorticotrófico ou prednisona oral.

COMPOSTOS DE ALCATRÃO

As formulações à base de alcatrão são usadas principalmente no tratamento de psoríase, dermatite e líquen simples crônico. Os constituintes fenólicos dotam esses compostos de ação antipruriginosa, tornando-os particularmente valiosos no tratamento de dermatite crônica com liquenificação. Nos casos de dermatite aguda com vesículas e secreção, é possível haver irritação até mesmo com formulações fracas de alcatrão, que devem ser evitadas. Contudo, nos estágios subagudo e crônico de dermatite e psoríase, essas formulações são muito úteis e se oferecem como alternativas aos corticosteroides tópicos.

A reação adversa mais comum ao uso do alcatrão de hulha é uma foliculite irritativa, com necessidade de suspensão do tratamento nas regiões afetadas por 3 a 5 dias. Também podem ocorrer fotoirritação e dermatite de contato alérgica. As formulações com alcatrão devem ser evitadas naqueles pacientes que demonstrem sensibilidade à substância.

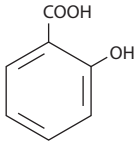
■ AGENTES CERATOLÍTICOS E DESTRUTIVOS

ÁCIDO SALICÍLICO

O ácido salicílico tem sido bastante usado em terapia dermatológica como agente ceratolítico. O mecanismo por meio do qual o fármaco produz seus efeitos ceratolíticos e outros efeitos

booksmedicos.org

terapêuticos não está bem compreendido. O fármaco talvez solubilize proteínas na superfície celular que mantêm o estrato córneo intacto, produzindo, assim, descamação de restos ceratóticos. O ácido salicílico é ceratolítico em concentrações entre 3 e 6%. Em concentrações acima de 6%, é capaz de destruir tecidos.



Ácido salicílico

Há relatos de salicilismo e morte após aplicação tópica. Em um adulto, 1g de ácido salicílico a 6% aplicado topicamente aumentará em não mais de 0,5 mg/dL a concentração sérica de salicilato; o limiar de toxicidade é 30 a 50 mg/dL. Podem ocorrer níveis séricos mais altos em crianças, que, portanto, correm mais risco de salicilismo. Nos casos de intoxicação grave, a hemodiálise é o tratamento preferencial (ver Capítulo 58). É prudente limitar a quantidade total de ácido salicílico aplicado e a frequência de aplicação. Podem ocorrer reações urticariformes e anafiláticas, além de eritema multiforme em pacientes alérgicos a salicilatos. O uso tópico pode estar associado a irritação local em inflamações agudas e até mesmo ulceração com o uso em altas concentrações. Deve-se ter cuidado especial ao se usar o fármaco nos membros de pacientes com diabetes melito ou doença vascular periférica.

PROPILENOGLICOL

O propilenoglicol é bastante usado em formulações tópicas por ser um veículo excelente para compostos orgânicos. Tem sido usado isoladamente como agente ceratolítico em concentrações entre 40 e 70%, com oclusão plástica ou em gel com ácido salicílico a 6%.

Quantidades mínimas da dose aplicada topicamente são absorvidas pelo estrato córneo normal. O propilenoglicol absorvido por via percutânea é oxidado no fígado a ácido láctico e pirúvico, com utilização subsequente no metabolismo geral do organismo. Aproximadamente 12 a 45% do agente absorvido é excretado inalterado na urina.

O propilenoglicol é um ceratolítico eficaz na remoção de fragmentos hiperceratóticos. Também é um umectante efetivo e aumenta a proporção de água no estrato córneo. Suas características higroscópicas ajudam-no a produzir um gradiente osmótico no estrato córneo e, assim, maior hidratação das camadas mais externas, retirando água das camadas mais internas da pele.

O propilenoglicol é aplicado sob oclusão por polietileno ou com ácido salicílico a 6% para tratamento de ictiose, ceratodermias palmar e plantar, psoríase, pitiríase rubra pilar, ceratose pilar e líquen plano hipertrófico.

Em concentrações acima de 10%, o propilenoglicol pode ter efeito irritante em alguns pacientes; aqueles com dermatite eczematosa talvez sejam mais sensíveis. É possível haver dermatite de contato alérgica com o propilenoglicol, e recomenda-se solução aquosa a 4% de propilenoglicol para teste cutâneo.

UREIA (CARBAMIDA)

A ureia preparada na forma de creme ou de pomada tem efeito amaciante e hidratante sobre o estrato córneo, torna cremes e loções menos oleosos, e essa propriedade tem sido usada em fórmulas dermatológicas para reduzir a sensação de oleosidade que de outra forma as tornaria desagradáveis. Trata-se de pó branco cristalino com odor de amônia quando umedecido.

A ureia é absorvida por via percutânea, embora em quantidade mínima. Distribui-se predominantemente no espaço extracelular e é excretada na urina. A ureia é um produto natural do metabolismo, e não há possibilidade de toxicidade sistêmica com a aplicação tópica.

A ureia aumenta o conteúdo de água no estrato córneo, presumivelmente como resultado de características higroscópicas dessa molécula de ocorrência natural. A ureia também é ceratolítica. O mecanismo de ação parece envolver alterações na pré-ceratina e na ceratina, levando a aumento da solubilização. Além disso, a ureia é capaz de quebrar ligações de hidrogênio que mantêm intacto o estrato córneo.

Como umectante, a ureia é usada em concentrações entre 2 e 20% na forma de creme ou loção. Como agente ceratolítico, é usada a 20% em doenças como ictiose vulgar, hiperceratose de palmas das mãos e solas dos pés, xerose e ceratose pilar. A ureia tem sido usada em concentrações entre 30 e 50% aplicada à lâmina ungueal para amolecimento da unha antes de avulsão.

RESINA PODOFÍLICA E PODOFILOX

A resina do podofilo, um extrato alcoólico de *Podophyllum peltatum*, também conhecida como raiz de mandrágora ou maçã-de-maio, é usada no tratamento do condiloma acuminado e outras verrugas. Trata-se de uma mistura de podofilotoxina, peltatina-α e β, desoxipodofilotoxina, di-hidropodofilotoxina e outros compostos. É solúvel em álcool, éter, clorofórmio e no composto tintura de benjoim.

A absorção percutânea da resina de podofilo ocorre, particularmente nas áreas intertriginosas e quando aplicada em grandes condilomas úmidos. É lipossolúvel e, portanto, distribuída em todo o organismo, inclusive no sistema nervoso central.

A principal utilidade da resina de podofilo é no tratamento do condiloma acuminado. A podofilotoxina e seus derivados são agentes citotóxicos ativos com afinidade específica para a proteína dos microtúbulos do fuso mitótico. A formação normal do fuso é impedida e a mitose suspensa na metáfase. Para o tratamento do condiloma acuminado, recomenda-se a concentração de 25% da resina de podofilo em tintura de benjoim. A aplicação deve ser restrita às verrugas, para limitar a quantidade total de medicamento usada e para evitar que haja erosão intensa nos tecidos adjacentes. Ao tratar casos com condilomas volumosos, é prudente limitar a aplicação a seções da área afetada para reduzir a absorção sistêmica. O paciente deve ser orientado a remover a formulação 2 a 3 horas após a aplicação, uma vez que a reação irritante varia. Dependendo da reação individual, esse período poderá ser estendido a 6 ou 8 horas nas aplicações subsequentes. Se com 3 a 5 aplicações não se tiver obtido resolução significativa, deve-se considerar outros métodos de tratamento.

booksmedicos.org

Os sintomas tóxicos associados a aplicações muito amplas incluem náuseas, vômitos, alterações sensoriais, fraqueza muscular, neuropatia com redução dos reflexos tendíneos, coma, podendo chegar a morte. A irritação local é comum, e o contato inadvertido com os olhos pode causar conjuntivite grave. A utilização durante a gravidez está contraindicada, tendo em vista os possíveis efeitos citotóxicos sobre o feto.

A podofilotoxina pura (podofilox) está aprovada para uso em solução ou gel a 5% para aplicação pelo próprio paciente no tratamento de condiloma genital. Sua baixa concentração reduz significativamente o risco de toxicidade sistêmica. A maioria dos homens com verrugas no pênis pode ser tratada com menos de 70 μL por aplicação. Nesta dosagem, o podofilox não é rotineiramente detectado no soro. O tratamento é autoadministrado em ciclos de aplicações duas vezes ao dia por três dias consecutivos, seguidos por quatro dias sem tratamento. Entre os efeitos adversos locais estão inflamação, erosão, dor em queimação e prurido.

SINECATEQUINAS

A pomada de sinecatequina a 15% é um produto fitoterápico de uma fração parcialmente purificada do extrato em água de folhas do chá verde (*Camellia sinensis*) contendo um conjunto de catequinas. A pomada de sinecatequina é indicada para tratamento tópico de verrugas genitais e perianais externas em pacientes imunocompetentes com 18 anos ou mais. O mecanismo de ação é desconhecido. A pomada deve ser aplicada três vezes ao dia às verrugas até seu total desaparecimento, sem que ultrapasse 16 semanas de tratamento.

FLUORURACILA

A fluoruracila é um antimetabólito pirimidínico fluorado semelhante à uracila, com um átomo de flúor substituindo um grupo metila na posição 5. Sua farmacologia sistêmica é descrita no Capítulo 54. A fluoruracila é usada topicamente para o tratamento de ceratose actínica múltipla.

Cerca de 6% da dose aplicada topicamente é absorvida – uma quantidade insuficiente para produzir efeitos colaterais sistêmicos. A maior parte do fármaco absorvido é metabolizada e excretada na forma de dióxido de carbono, ureia e α-fluoro-β-alanina. Uma pequena porcentagem é eliminada inalterada na urina. A fluoruracila inibe a atividade de timidilato-sintetase, interferindo na síntese de DNA e, em menor extensão, de RNA. Esses efeitos são mais acentuados em células atípicas com proliferação rápida.

A fluoruracila encontra-se disponível em múltiplas formulações nas concentrações 0,5%, 1%, 2% e 5%. A resposta ao tratamento inicia-se com eritema e evolui com vesículas, erosão, ulceração superficial, necrose e, finalmente, reepitelização. O tratamento com fluoruracila deve ser mantido até que a reação inflamatória atinja os estágios de ulceração e necrose, geralmente após 3 a 4 semanas, quando as aplicações são suspensas. O processo de cicatrização persiste por 1 a 2 meses após a suspensão das aplicações. As reações adversas locais podem incluir dor, prurido, queimação, sensibilidade à palpação e hiperpigmentação pós-inflamatória residual. A exposição excessiva à luz do sol durante o tratamento pode aumentar a intensidade da reação, razão pela qual deve ser evitada. Há relatos de dermatite de contato alérgica decorrente da fluoruracila, e seu uso está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida.

MEBUTATO DE INGENOL

O mebutato de ingenol é derivado do seiva da planta *Euphorbia peplus* e foi recentemente aprovado para tratamento tópico da ceratose actínica. O mecanismo por meio do qual o mebutato de ingenol induz a morte de ceratinócitos não foi esclarecido. Para tratamento da ceratose actínica na face e no couro cabeludo, o gel a 0,015% deve ser aplicado uma vez ao dia durante três dias consecutivos. Para a ceratose actínica em tronco e membros, o gel a 0,05% deve ser aplicado à área afetada diariamente por dois dias consecutivos. Esperam-se reações cutâneas locais com formação de crostas, edema, vesículas e, possivelmente, ulceração. Deve-se ter cautela para prevenir exposição ocular. Os pacientes devem lavar bem as mãos após aplicar o gel e evitar transferir o medicamento à região periocular durante e após a aplicação.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Uma formulação em gel a 3% do anti-inflamatório não esteroide (AINE) diclofenaco para uso tópico demonstrou efetividade moderada no tratamento de ceratose actínica. O mecanismo de ação é desconhecido. Assim como com outros AINE, podem ocorrer reações anafilactoides em decorrência do diclofenaco, que deve ser usado com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 36).

ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO

O ácido aminolevulínico (ALA) é um precursor endógeno de metabólitos fotossensibilizantes da porfirina. Quando se administra ALA exógeno à célula por meio de aplicação tópica, há acúmulo de protoporfirina IX (PpIX) na célula. Quando exposta a luz com comprimento de onda e energia apropriados, a PpIX acumulada produz uma reação fotodinâmica que resulta na formação de superóxido e radicais hidroxila citotóxicos. A fotossensibilização da ceratose actínica usando ALA e terapia fotodinâmica com luz azul (BLU-U) é base da terapia fotodinâmica com ALA.

O tratamento consiste em aplicação do ALA em solução tópica a 20% a cada ceratose actínica seguida por iluminação fotodinâmica com luz azul 14 a 18 horas mais tarde. Durante o período de exposição à luz, é possível haver queimação ou ardência transitórias no local tratado. Os pacientes devem evitar exposição à luz solar ou artificial intensa no mínimo por 40 horas após a aplicação de ALA. Haverá eritema, edema e crostas nas lesões de ceratose actínica com resolução gradual ao longo de 3 a 4 semanas. É possível haver dermatite de contato alérgica ao éster metílico.

AGENTES ANTIPRURIGINOSOS

DOXEPINA

Com o uso tópico de creme de cloridrato de doxepina a 5%, é possível obter efeito antipruriginoso significativo em casos de dermatite atópica ou líquen simples crônico. O mecanismo exato de ação é desconhecido, mas talvez esteja relacionado com a potente propriedade antagonista de receptores H_1 e H_2 dos compostos tricíclicos dibenzoxepinas. A absorção percutânea

booksmedicos.org

é variável e pode resultar em sonolência significativa. Em vista dos efeitos anticolinérgicos da doxepina, seu uso tópico está contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não tratado ou tendência a retenção urinária.

Níveis plasmáticos de doxepina semelhantes aos atingidos com tratamento oral podem ser obtidos com aplicação tópica; é possível haver as interações medicamentosas associadas aos antidepressivos tricíclicos. Portanto, os inibidores da monoaminoxidase devem ser suspensos no mínimo duas semanas antes de se iniciar a aplicação de creme de doxepina. A aplicação tópica do creme deve ser feita quatro vezes por dia por até oito dias. A segurança e a eficácia do uso crônico não foram estabelecidas. Entre os efeitos adversos estão queimação e ardência intensas no local tratado com possível necessidade de suspensão das aplicações em alguns pacientes. A dermatite de contato alérgica parece frequente, e os pacientes devem ser acompanhados, buscando-se por sintomas de hipersensibilidade.

PRAMOXINA

O cloridrato de pramoxina é um anestésico tópico com o qual se obtém alívio temporário do prurido associado à dermatose eczematosa leve. A pramoxina está disponível na forma de creme, loção ou gel a 1% e em associação com acetato de hidrocortisona. A aplicação na região afetada 2 a 4 vezes ao dia proporciona alívio do prurido em curto prazo. Os efeitos colaterais locais incluem queimação e ardência transitórias. Deve-se ter cuidado para se evitar contato com os olhos.

AGENTES ANTISSEBORREICOS

A Tabela 61-4 lista as formulações tópicas para o tratamento da dermatite seborreica. Sua eficácia é variável, e nos casos mais graves pode haver necessidade de tratamento concomitante com corticosteroides tópicos.

AGENTES TRICOGÊNICOS E ANTITRICOGÊNICOS

MINOXIDIL

O minoxidil tópico é efetivo na reversão da miniaturização capilar terminal do couro cabeludo associada à alopecia androgênica. A alopecia no vértice é mais responsiva do que a frontal. O mecanismo de ação do minoxidil sobre os folículos pilosos é desconhecido. Estudos de aplicação crônica demonstraram que o efeito do fármaco não é permanente, e a interrupção do tratamento leva à perda de cabelo em 4 a 6 meses. A absorção percutânea do minoxidil no couro cabeludo normal é mínima, mas em pacientes cardíacos os possíveis efeitos sistêmicos sobre a pressão arterial (ver Capítulo 11) devem ser monitorados.

TABELA 61-4 Agentes antisseborreicos

Ingrediente ativo
Espuma de valerato de betametasona
Xampu de clorexidina
Xampu de alcatrão de hulha
Xampu de fluocinolona acetonida
Xampu e gel de cetoconazol
Xampu de sulfato de selênio
Xampu de piritionato de zinco

FINASTERIDA

A finasterida é um inibidor da 5α-redutase que bloqueia a conversão de testosterona a di-hidrotestosterona (ver Capítulo 40), o androgênio responsável pela alopecia androgênica em homens geneticamente predispostos. A finasterida oral, 1 mg/dia, promove crescimento capilar e previne queda de cabelo em uma proporção significativa de homens com alopecia androgênica. Há necessidade de tratamento pelo período mínimo de 3 a 6 meses para se perceber aumento do crescimento capilar ou para prevenir queda adicional. É necessário tratamento continuado para se manter o benefício. Entre os efeitos adversos relatados estão redução da libido, distúrbios da ejaculação e disfunção erétil que se resolvem na maioria dos pacientes que persistem no tratamento e em todos aqueles que suspendem a finasterida.

Não há dados que corroborem o uso de finasterida em mulheres com alopecia androgênica. As gestantes não devem se expor à finasterida, seja para uso, seja para manuseio de comprimidos esmagados, em razão do risco de hipospadia em fetos masculinos.

BIMATOPROSTA

A bimatoprosta é um análogo da prostaglandina que se encontra disponível em solução oftálmica a 0,03% para o tratamento de hipotricose dos cílios. O mecanismo de ação é desconhecido. O tratamento consiste em aplicações noturnas na pele da margem palpebral superior na base dos cílios utilizando um aplicador descartável específico para cada pálpebra. As lentes de contato devem ser removidas antes de sua aplicação. Os efeitos colaterais incluem prurido, hiperemia conjuntival, pigmentação da pele e eritema das pálpebras. Embora não haja relato de escurecimento da íris com aplicação restrita à pele da pálpebra superior, observou-se pigmentação castanha da íris, provavelmente permanente, quando a solução oftálmica de bimatoprosta foi instilada dentro do olho.

EFLORNITINA

A eflornitina é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, enzima que catalisa a etapa limitadora da velocidade da biossíntese de poliaminas. As poliaminas são necessárias para a divisão e diferenciação celular, e a inibição da ornitina descarboxilase afeta a velocidade de crescimento capilar. Demonstrou-se que a eflornitina tópica é efetiva na redução de pelos faciais em aproximadamente 30% das mulheres quando aplicada duas vezes ao dia durante 6 meses. Observou-se retorno do crescimento capilar aos níveis pré-tratamento 8 semanas após sua suspensão. Entre os efeitos adversos locais estão ardência, queimação e foliculite.

booksmedicos.org

AGENTES PARA MELANOMA

INIBIDORES DE BRAF: VEMURAFENIBE, DABRAFENIBE E TRAMETINIBE

Os inibidores de BRAF estão indicados para tratamento de melanoma inoperável ou metastático com mutações em BRAF detectadas por testes aprovados pela FDA. Esses agentes não estão aprovados para tratamento de melanomas com BRAF do tipo selvagem. O vemurafenibe e o dabrafenibe são inibidores da cinase da mutação V600E em BRAF. O trametinibe é um inibidor da cinase das mutações V600E e V600K em BRAF. Vemurafenibe e dabrafenibe aumentam o risco de novos cânceres cutâneos primários, incluindo carcinoma espinocelular, ceratoacantoma e novos melanomas primários. O uso de trametinibe foi associado a risco de miocardiopatia. Todos os inibidores do BRAF estão associados a reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações dermatológicas graves além de complicações oftalmológicas.

IPILIMUMABE

O ipilimumabe é um anticorpo bloqueador do antígeno 4 do linfócito T citotóxico, recentemente aprovado para tratamento de melanoma inoperável ou metastático. O ipilimumabe talvez atue aumentando as respostas imunes antitumorais mediadas por células T (ver Capítulo 55). Seu uso pode resultar em reações adversas imunomediadas graves e fatais em razão da ativação e proliferação de células T. As reações adversas mais comuns são enterocolite, hepatite, dermatite, neuropatia e endocrinopatia.

INTERFERONA PEGUILADA

A interferona alfa-2b peguilada foi recentemente aprovada pela FDA como agente adjuvante no tratamento de pacientes com melanoma em estágio III linfonodo-positivo. A efetividade da interferona peguilada uma vez por semana em comparação com o esquema padrão com doses altas de interferona ainda deve ser comprovada. A FDA não aprovou especificamente o uso de interferona peguilada em substituição à terapia padrão com interferona. Estão em curso ensaios clínicos para determinar os parâmetros ideais para tratamento com interferona do melanoma em estágio III.

OUTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

A **alitretinoína** é uma formulação tópica para o ácido 9-cis-retinoico aprovada para o tratamento de lesões cutâneas em pacientes com sarcoma de Kaposi relacionado com Aids. As reações locais podem incluir eritema intenso, edema e vesículas com necessidade de interrupção do tratamento. Os pacientes tratados com alitretinoína não devem usar concomitantemente produtos com DEET, um componente comum nos produtos repelentes de insetos.

O **bexaroteno** faz parte de uma subclasse de retinoides que se liga seletivamente e ativa os receptores do subtipo X do retinoide. Está disponível em apresentação para administração por via oral e na forma de gel para uso tópico para tratamento de linfoma cutâneo de células T. A teratogenicidade é um risco significativo relacionado com os tratamentos sistêmico e tópico com bexaroteno, e as pacientes em idade fértil devem evitar engravidar durante todo o período de tratamento e no mínimo por um mês após a suspensão do medicamento. O bexaroteno pode aumentar os níveis de triglicerídeos e do colesterol; portanto, os lipídeos devem ser monitorados durante o tratamento.

O **vismodegibe** é o primeiro inibidor da via *hedgehog* disponível para tratamento por via oral do carcinoma basocelular metastático ou de carcinoma basocelular localmente avançado em adultos que não sejam candidatos a cirurgia ou a irradiação. A posologia recomendada para o vismodegibe é 150 mg por dia. Os efeitos adversos mais comuns são disgeneusia e ageusia, alopecia, fadiga e espasmos musculares. O medicamento é altamente efetivo em pacientes com síndrome do nevo basocelular.

O **vorinostate** e a **romidepsina** são inibidores da histona-deacetilase aprovados para tratamento do linfoma cutâneo de

TABELA 61-5 Miscelânea de medicamentos e quadros dermatológicos em que são usados

Fármaco ou grupo	Quadros
Alitretinoína	Sarcoma de Kaposi relacionado com Aids
Anti-histamínicos	Prurido (qualquer causa), urticária
Antimaláricos	Lúpus eritematoso, fotossensibilização
Antimetabólitos	Psoríase, pênfigo, penfigoide
Becaplermina	Úlcera neuropática do diabetes
Belimumabe	Lúpus eritematoso sistêmico
Bexaroteno	Linfoma cutâneo de células T
Capsaicina	Neuralgia pós-herpética
Corticosteroides	Pênfigo, penfigoide, lúpus eritematoso, dermatose de contato alérgica e algumas outras dermatoses
Ciclosporina	Psoríase
Dabrafenibe	Melanoma
Dapsona	Dermatite herpetiforme, eritema *elevatum diutinum*, pênfigo, penfigoide, lúpus eritematoso bolhoso
Denileucina diftitox	Linfoma cutâneo de células T
Drospirenona/etinilestradiol	Acne moderada no sexo feminino
Interferona alfa-2b peguilada	Melanoma
Ipilimumabe	Melanoma
Mecloretamina em gel	Linfoma cutâneo de células T
Micofenolato mofetila	Doença bolhosa
Romidepsina	Linfoma cutâneo de células T
Talidomida	Eritema nodoso da hanseníase
Trametinibe	Melanoma
Vemurafenibe	Melanoma
Vorinostate	Linfoma cutâneo de células T

booksmedicos.org

células T em pacientes com doença progressiva, persistente ou recorrente após tratamento sistêmico. Entre os efeitos colaterais estão trombocitopenia, anemia e distúrbios gastrintestinais. A embolia pulmonar foi uma complicação relatada com o uso de vorinostate, mas até o momento não foi associada ao uso de romidepsina.

MISCELÂNEA

Alguns fármacos usados primariamente para outras condições também podem ser usados por via oral no tratamento de doenças dermatológicas. Algumas dessas formulações estão listadas na Tabela 61-5.

REFERÊNCIAS

Gerais

Bronaughs R, Maibach HI: *Percutaneous Penetration: Principles and Practices*, 4th ed. Taylor & Francis, 2005.
Wakelin S, Maibach HI: *Systemic Drugs in Dermatology*. Manson, 2004.
Wolverton S: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Saunders, 2007.

Fármacos antibacterianos, antifúngicos e antivirais

Baddour LM: Skin abscesses, furuncles, and carbuncles. UpToDate 2014; topic 7656.
James WD: Clinical practice. Acne. N Engl J Med 2005;352:1463.

Ectoparasiticidas

Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis. 2007;44 (Suppl 3):S153.

Agentes que afetam a pigmentação

Levitt J: The safety of hydroquinone. J Am Acad Dermatol 2007;57:854.
Stolk LML, Siddiqui AH: Biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacology of psoralens. Gen Pharmacol 1988;19:649.

Retinoides e outras preparações para acne

Tzellos T et al: Topical retinoids for the treatment of acne vulgaris. Cochrane Database Syst Rev 2013;(8):CD009470.
Shalita AR et al: Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Cutis 1999; 63:349.
Thami GP, Sarkar R: Coal tar: Past, present and future. Clin Exp Dermatol 2002;27:99.

Agentes anti-inflamatórios

Brazzini B, Pimpinelli N: New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol 2002;3:47.
Williams JD, Griffiths CE: Cytokine blocking agents in dermatology. Clin Exp Dermatol 2002;27:585.

Ceratolíticos e agentes destrutivos

Samarasekera EJ et al: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analyses. Br J Dermatol 2013;168:954.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

O tratamento inicial com duas aplicações diárias de um corticosteroide tópico de potência média e uma aplicação diária de calcipotrieno ou calcitriol deve manter a psoríase localizada da paciente sob controle. Deve-se iniciar tratamento com xampu de alcatrão como auxiliar na psoríase do couro cabeludo, associado a uma aplicação noturna de solução de corticosteroide nas placas recalcitrantes.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

62 Fármacos usados nas doenças gastrintestinais

Kenneth R. McQuaid, MD

ESTUDO DE CASO

Uma mulher de 21 anos procura atendimento médico, acompanhada dos pais, para discutir as opções de tratamento da doença de Crohn. A paciente foi diagnosticada há dois anos, e, com base na colonoscopia e na radiografia do intestino delgado, foi confirmado o comprometimento do íleo terminal e da parte proximal do cólon. Ela foi inicialmente tratada com mesalazina e budesonida com resposta satisfatória; entretanto, nos últimos dois meses, sofreu recidiva dos sintomas. Está com queixas de fadiga, cólica, dor abdominal e diarreia não sanguinolenta com até 10 evacuações por dia, tendo perdido 6,8 kg de peso.

A paciente não apresenta nenhuma outra história clínica ou cirúrgica significativa. As medicações atuais consistem em mesalazina, 2,4 g/dia, e budesonida, 9 mg/dia. Está magra e com aparência cansada. O exame abdominal revela sensibilidade dolorosa à palpação sem defesa no quadrante inferior direito; não há massas palpáveis. No exame perianal, não há sensibilidade dolorosa à palpação, nem fissuras ou fístulas. Os exames laboratoriais são notáveis pela presença de anemia e níveis elevados de proteína C-reativa. Quais as opções para o controle imediato dos sintomas e da doença? Quais as opções de tratamento em longo prazo?

INTRODUÇÃO

Muitos dos grupos de fármacos discutidos em outros capítulos deste livro têm aplicações importantes no tratamento de doenças do trato gastrintestinal e de outros órgãos. Outros grupos são utilizados quase exclusivamente pelos seus efeitos sobre o trato gastrintestinal, esses fármacos são discutidos a seguir, de acordo com seus usos terapêuticos.

■ FÁRMACOS USADOS NAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

As doenças ácido-pépticas incluem o refluxo gastresofágico, a úlcera péptica (gástrica e duodenal) e a lesão da mucosa relacionada com estresse. Em todas essas afecções, surgem erosões ou ulceração da mucosa quando os efeitos cáusticos dos fatores agressivos (ácido, pepsina, bile) sobrepujam os fatores de defesa da mucosa gastrintestinal (secreção de muco e de bicarbonato, prostaglandinas, fluxo sanguíneo e processos de restauração e regeneração após lesão celular). Mais de 90% das úlceras pépticas decorrem da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, ou do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Os fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos podem ser divididos em duas classes: fármacos que reduzem a acidez intragástrica e fármacos que promovem a defesa da mucosa.

FÁRMACOS QUE REDUZEM A ACIDEZ INTRAGÁSTRICA

FISIOLOGIA DA SECREÇÃO ÁCIDA

A célula parietal contém receptores de gastrina (CCK-B), histamina (H_2) e acetilcolina (ACh) (muscarínicos, M_3) (Figura 62-1). Quando a acetilcolina (dos nervos pós-ganglionares vagais) ou a gastrina (liberada das células G do antro no sangue) ligam-se aos receptores das células parietais, provocam aumento do cálcio citosólico, que, por sua vez, estimula as proteínas-cinase que promovem a secreção de ácido a partir de uma H^+/K^+-ATPase (bomba de prótons) na superfície canalicular.

booksmedicos.org

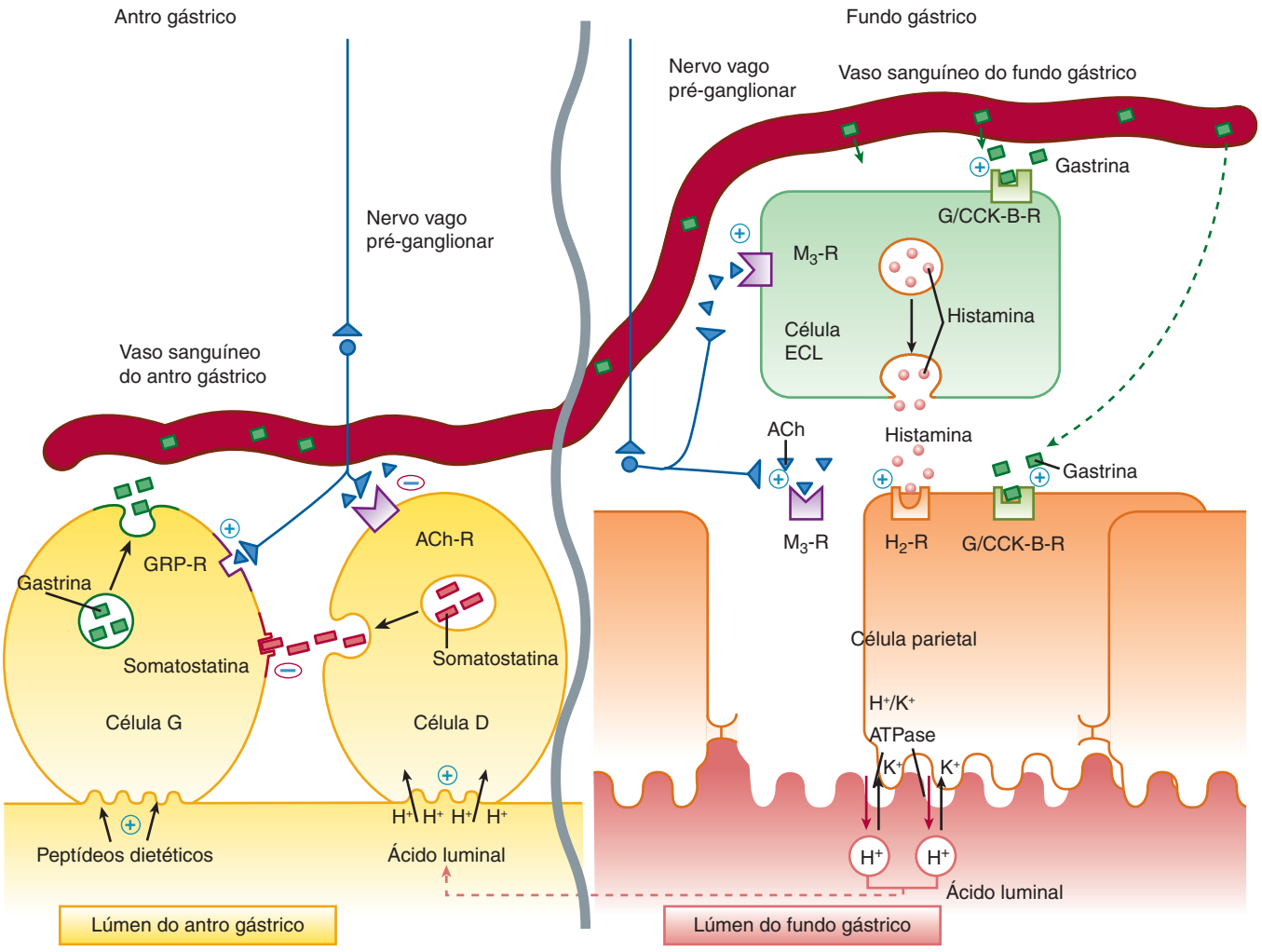


FIGURA 62-1 Modelo esquemático do controle fisiológico da secreção de íons de hidrogênio (ácido) pelas células parietais das glândulas do fundo gástrico. As células parietais são estimuladas a secretar ácido (H^+) pela gastrina (que atua no receptor de gastrina/CCK-B), acetilcolina (receptor M_3) e histamina (receptor H_2). O ácido é secretado por meio da membrana canalicular da célula parietal pela bomba de prótons H^+/K^+-ATPase no lúmen gástrico. A gastrina é secretada pelas células G do antro gástrico nos vasos sanguíneos, em resposta à presença de peptídeos dietéticos intraluminais. No corpo gástrico, a gastrina passa dos vasos sanguíneos para o tecido submucoso das glândulas do fundo gástrico, onde se liga a receptores de gastrina/CCK-B nas células parietais e nas células semelhantes às enterocromafins (ECL). O nervo vago estimula os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso entérico para a liberação de acetilcolina (ACh), que se liga aos receptores M_3 existentes nas células parietais e nas células ECL. A estimulação das células ECL pela gastrina (receptor de CCK-B) ou pela acetilcolina (receptor de M_3) estimula a liberação de histamina. No antro gástrico, a estimulação vagal dos neurônios entéricos pós-ganglionares intensifica a liberação de gastrina diretamente pela estimulação das células G do antro (por meio do peptídeo de liberação de gastrina, GRP) e indiretamente pela inibição da secreção de somatostatina das células D do antro. A secreção de ácido deve ser finalmente suspensa. As células D do antro são estimuladas a liberar somatostatina por intermédio da elevação da concentração intraluminal de H^+ e da liberação de CCK na corrente sanguínea pelas células I duodenais, em resposta à presença de proteínas e gorduras (não ilustradas). A ligação da somatostatina aos receptores nas células G adjacentes do antro inibe a liberação adicional de gastrina. ATPase, bomba de prótons H^+/K^+-ATPase; CCK, colecistocinina; M_3-R, receptores muscarínicos.

Em estreita proximidade com as células parietais, encontram-se as células endócrinas intestinais denominadas **células semelhantes às enterocromafins (ECL)**. As células ECL também possuem receptores de gastrina e de acetilcolina, que estimulam a liberação de histamina. A histamina liga-se ao receptor H_2 sobre a célula parietal, resultando em ativação da adenililciclase, que aumenta a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e ativa proteínas-cinase, que estimulam a secreção de ácido pela H^+/K^+. Nos seres humanos, acredita-se que o principal efeito da gastrina sobre a secreção ácida seja mediado, indiretamente, pela liberação de histamina das células ECL, mais do que pela estimulação direta das células parietais. Além disso, a acetilcolina proporciona uma poderosa estimulação direta das células parietais.

ANTIÁCIDOS

Os **antiácidos** são utilizados há séculos no tratamento de pacientes com dispepsia e doenças ácido-pépticas. Constituíram a base do tratamento dos distúrbios ácido-pépticos até o advento

booksmedicos.org

dos antagonistas dos receptores H_2 e dos inibidores da bomba de prótons (IBP). Continuam sendo usados como remédios de venda livre para tratamento da pirose e da dispepsia intermitentes.

Os antiácidos são bases fracas que reagem com o ácido clorídrico gástrico, formando sal e água. Seu principal mecanismo de ação consiste em reduzir a acidez intragástrica. Depois de uma refeição, são secretados cerca de 45 mEq/h de ácido clorídrico. Uma dose única de 156 mEq de antiácido, administrada 1 hora depois de uma refeição, neutraliza efetivamente o ácido gástrico por um período de até 2 horas. Entretanto, a capacidade de neutralização do ácido entre diferentes formulações comerciais de antiácidos é bastante variável, dependendo de sua velocidade de dissolução (comprimido *versus* líquido), hidrossolubilidade, taxa de reação com ácido e taxas de esvaziamento gástrico.

O **bicarbonato de sódio** reage rapidamente com o ácido clorídrico (HCl), produzindo dióxido de carbono e cloreto de sódio. A formação de dióxido de carbono resulta em distensão gástrica e eructações. O álcali que não reage é absorvido de imediato, podendo causar alcalose metabólica quando administrado em altas doses ou a pacientes com insuficiência renal. A absorção de cloreto de sódio pode exacerbar a retenção de líquido em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão e insuficiência renal. O **carbonato de cálcio** é menos solúvel e reage com mais lentidão do que o bicarbonato de sódio com HCl, formando dióxido de carbono e cloreto de cálcio ($CaCl_2$). À semelhança do bicarbonato de sódio, o carbonato de cálcio pode causar eructação ou alcalose metabólica. O carbonato de cálcio é utilizado para diversas outras indicações, além de suas propriedades antiácidas (ver Capítulo 42). O uso de doses excessivas de bicarbonato de sódio ou de carbonato de cálcio com derivados do leite contendo cálcio pode levar ao desenvolvimento de hipercalcemia, insuficiência renal e alcalose metabólica (síndrome do leite-álcali).

As formulações que contêm **hidróxido de magnésio** ou **hidróxido de alumínio** reagem lentamente com o HCl, formando cloreto de magnésio ou cloreto de alumínio e água. Como não há produção de gás, não ocorre eructação. A alcalose metabólica também é incomum, devido à eficiência da reação de neutralização. Como os sais de magnésio não absorvidos podem causar diarreia osmótica, e os sais de alumínio podem provocar constipação intestinal, esses fármacos costumam ser administrados juntos em formulações comerciais para minimizar o impacto sobre a função intestinal. Tanto o magnésio como o alumínio são absorvidos e excretados pelos rins. Por conseguinte, os pacientes com insuficiência renal não devem tomar esses fármacos por um longo período de tempo.

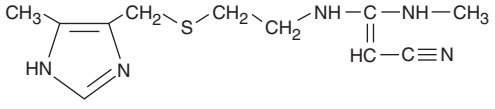
Todos os antiácidos podem afetar a absorção de outras medicações por causa de sua ligação ao fármaco (reduzindo a sua absorção) ou do aumento do pH intragástrico, com consequente alteração na dissolução ou solubilidade do fármaco (em particular os fármacos pouco básicos ou ácidos). Por conseguinte, não se devem administrar antiácidos dentro de 2 horas após a ingestão de doses de tetraciclinas, fluoroquinolonas, itraconazol e ferro.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_2

Desde a sua introdução, na década de 1970, até o início da década de 1990, os antagonistas dos receptores H_2 (comumente designados como H_2-bloqueadores) foram os fármacos mais prescritos no mundo inteiro (ver "Usos clínicos"). Com o reconhecimento da função desempenhada pelo *H. pylori* na doença ulcerosa (que pode ser tratada com terapia antibacteriana apropriada) e o advento dos IBP, houve um acentuado declínio na prescrição dos bloqueadores H_2.

Química e farmacocinética

São utilizados clinicamente quatro H_2-antagonistas: a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina. Esses quatro agentes são absorvidos com rapidez pelo intestino. A cimetidina, a ranitidina e a famotidina sofrem metabolismo hepático de primeira passagem, resultando em biodisponibilidade de cerca de 50%. A nizatidina exibe pouco metabolismo de primeira passagem. A meia-vida sérica dos quatro fármacos varia de 1,1 a 4 horas; entretanto, a duração de ação depende da dose administrada (Tabela 62-1). Os H_2-antagonistas são depurados por uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção tubular renal. É necessário reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (e, possivelmente, insuficiência hepática grave). No indivíduo idoso, observa-se um declínio de até 50% na depuração dos fármacos, bem como redução significativa no volume de distribuição.



Cimetidina

TABELA 62-1 Comparações clínicas entre bloqueadores dos receptores H_2

Fármaco	Potência relativa	Dose para obter uma inibição de ácido de > 50% durante 10 h	Dose habitual em caso de úlcera duodenal ou gástrica aguda	Dose habitual em caso de doença do refluxo gastresofágico	Dose habitual para se prevenir o sangramento relacionado com estresse
Cimetidina	1	400-800 mg	800 mg ao deitar ou 400 mg, 2 ×/dia	800 mg, 2 ×/dia	Infusão contínua de 50 mg/h
Ranitidina	4-10	150 mg	300 mg ao deitar ou 150 mg, 2 ×/dia	150 mg, 2 ×/dia	Infusão contínua de 6,25 mg/h ou 50 mg, IV, a cada 6-8 h
Nizatidina	4-10	150 mg	300 mg ao deitar ou 150 mg, 2 ×/dia	150 mg, 2 ×/dia	Não disponível
Famotidina	20-50	20 mg	40 mg ao deitar ou 20 mg, 2 ×/dia	20 mg, 2 ×/dia	20 mg, IV, a cada 12 h

booksmedicos.org

Farmacodinâmica

Os antagonistas dos receptores H_2 exibem inibição competitiva nos receptores H_2 das células parietais e suprimem a secreção ácida tanto basal como estimulada por uma refeição (Figura 62-2) de modo linear e dependente da dose. São altamente seletivos e não afetam os receptores H_1 ou H_3 (ver Capítulo 16). Ocorre também redução do volume de secreção gástrica e da concentração de pepsina.

Os antagonistas dos receptores H_2 reduzem a secreção de ácido estimulada pela histamina, bem como pela gastrina e pelos fármacos colinomiméticos, por meio de dois mecanismos. Em primeiro lugar, a histamina liberada das células ECL pela gastrina ou por estimulação vagal tem a sua ligação ao receptor H_2 da célula parietal bloqueada. Em segundo lugar, a estimulação direta da célula parietal pela gastrina ou pela ACh exerce um efeito diminuído sobre a secreção de ácido na presença de bloqueio dos receptores H_2.

A potência dos quatro antagonistas dos receptores H_2 varia em mais de 50 vezes (Tabela 62-1). Entretanto, quando administrados em doses habituais de prescrição, todos inibem 60 a 70% da secreção total de ácido em 24 horas. Os antagonistas H_2 mostram-se particularmente efetivos na inibição da secreção ácida noturna (que depende, em grande parte, da histamina), ao passo que exercem impacto moderado sobre a secreção de ácido estimulada pelo alimento (que é estimulada pela gastrina, pela acetilcolina e pela histamina). Por conseguinte, o pH intragástrico noturno e em jejum aumenta para 4 a 5, já o impacto sobre o perfil do pH diurno estimulado pelo alimento é menor. As doses recomendadas mantêm uma inibição do ácido de mais de 50% durante 10 horas; por esse motivo, esses fármacos costumam ser administrados 2 vezes ao dia. Nas doses disponíveis em formulações de venda livre, a duração da inibição do ácido é de menos de 6 horas.

Usos clínicos

Os antagonistas dos receptores H_2 continuam sendo prescritos, porém estão sendo substituídos, de maneira uniforme, por IBP (ver adiante) na maioria das indicações clínicas. Entretanto, as preparações de H_2-antagonistas de venda livre ainda são muito usadas pelo público.

1. Doença do refluxo gastresofágico (DRGE) – Os pacientes com pirose ou dispepsia pouco frequentes (menos de 3 vezes por semana) podem tomar antiácidos ou antagonistas H_2 de modo intermitente. Como proporcionam uma rápida neutralização do ácido, os antiácidos produzem alívio sintomático mais rápido do que os antagonistas dos receptores H_2. Todavia, o efeito dos antiácidos é de curta duração (1 a 2 horas) em comparação com os antagonistas H_2 (6 a 10 horas). Os antagonistas dos receptores H_2 podem ser tomados de modo profilático antes das refeições com o intuito de reduzir a probabilidade de pirose. A pirose de ocorrência frequente é mais bem tratada com antagonistas H_2, duas vezes ao dia (Tabela 62-1) ou IBP. Em pacientes com esofagite erosiva (cerca de 50% dos pacientes com DRGE), os antagonistas dos receptores H_2 pruduzem cicatrização em menos de 50% dos pacientes. Por esse motivo, os IBP são preferidos, devido à sua inibição ácida superior.

2. Doença ulcerosa péptica – Os IBP substituíram, em grande parte, os antagonistas dos receptores H_2 no tratamento da doença ulcerosa péptica aguda. Entretanto, os H_2-antagonistas ainda são utilizados algumas vezes. A supressão noturna da secreção de ácido pelos H_2-antagonistas permite uma cicatrização efetiva da úlcera na maioria dos pacientes com úlceras gástricas e duodenais não complicadas. Por conseguinte, todos os fármacos podem ser administrados uma vez ao dia, ao deitar, resultando em taxas de cicatrização das úlceras de cerca de 80 a 90% depois de 6 a 8 semanas de terapia. Para os pacientes com úlceras

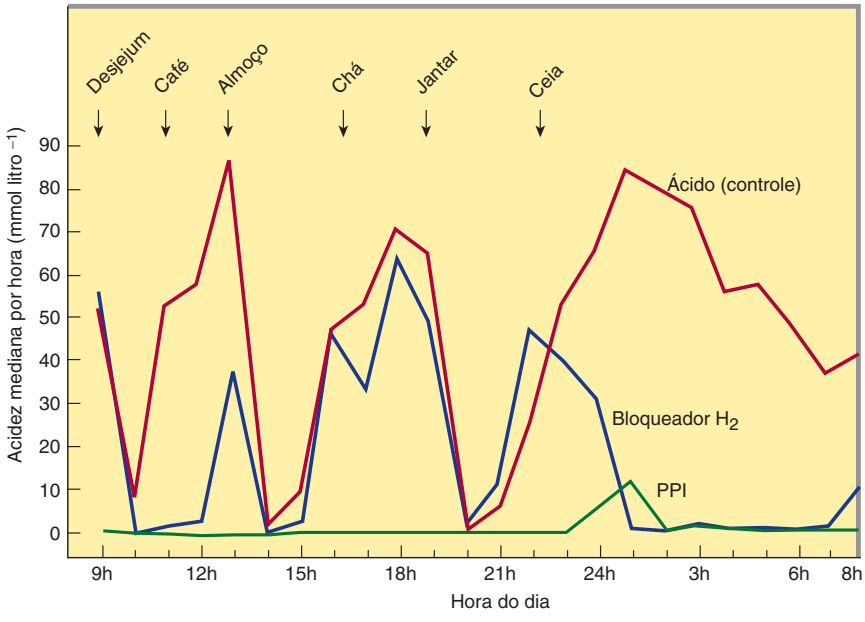


FIGURA 62-2 Acidez intragástrica mediana de 24 horas antes do tratamento (em vermelho) e depois de 1 mês de tratamento com ranitidina, 150 mg, 2 vezes ao dia (em azul, bloqueador H_2), ou omeprazol, 20 mg 1 vez ao dia (na cor verde, IBP). Os antagonistas dos receptores H_2 exercem acentuado efeito sobre a secreção noturna de ácido, porém têm apenas efeito modesto sobre a secreção estimulada por uma refeição. Os inibidores da bomba de prótons (IBP) suprimem bastante a secreção de ácido noturna e estimulada por uma refeição. (Dados de Lanzon-Miller S et al: Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1987;1:239.)

booksmedicos.org

causadas por ácido acetilsalicílico ou outros AINE, o AINE deve ser interrompido. Se houver necessidade de continuar a administração de AINE por razões clínicas, apesar de ulceração ativa, deve-se administrar um IBP em lugar de uma antagonista H_2 para promover de modo mais seguro a cicatrização da úlcera. Para pacientes com úlceras pépticas agudas causadas pelo *H. pylori*, os antagonistas dos receptores H_2 não desempenham mais uma função terapêutica significativa. O *H. pylori* deve ser tratado com um ciclo de terapia de 10 a 14 dias, incluindo um IBP e dois antibióticos (ver adiante).

3. Dispepsia não ulcerosa – Os antagonistas dos receptores H_2 são comumente usados como fármacos de venda livre ou adquiridos com prescrição para o tratamento da dispepsia intermitente não causada por úlcera péptica. Entretanto, nunca foi possível demonstrar de modo convincente o benefício desses fármacos em comparação com o placebo.

4. Prevenção do sangramento da gastrite relacionada com estresse – Ocorre sangramento clinicamente importante de erosões ou úlceras do trato gastrintestinal superior em 1 a 5% dos pacientes em estado crítico, devido ao comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa causado pela perfusão deficiente. Embora a maioria dos pacientes em estado crítico tenha uma secreção de ácido normal ou diminuída, numerosos estudos mostraram que os agentes que aumentam o pH intragástrico (antagonistas dos receptores H_2 ou IBP) reduzem a incidência de sangramento clinicamente significativo. Todavia, o fármaco ideal ainda não está bem definido. Para pacientes sem sonda nasoentérica ou com íleo significativo, os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa são preferíveis aos IBP intravenosos, devido à sua eficácia comprovada e menor custo. As infusões contínuas de antagonistas dos receptores H_2 são, em geral, preferidas às infusões em bolo, visto que produzem uma elevação mais consistente e duradoura do pH intragástrico.

Efeitos colaterais

Os antagonistas dos receptores H_2 são fármacos extremamente seguros. São observados efeitos colaterais em menos de 3% dos pacientes, que consistem em diarreia, cefaleia, fadiga, mialgias e constipação intestinal. Alguns estudos sugerem que os antagonistas dos receptores H_2 intravenosos (ou os IBP) podem aumentar o risco de pneumonia hospitalar em pacientes em estado crítico.

Podem ocorrer alterações do estado mental (confusão, alucinações, agitação) com a administração de antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa, particularmente em pacientes na unidade de terapia intensiva, ou que são idosos ou que apresentam disfunção renal ou hepática. Esses eventos podem ser mais comuns com o uso de cimetidina. Raramente, ocorrem alterações do estado mental em pacientes ambulatoriais.

A cimetidina inibe a ligação da di-hidrotestosterona aos receptores de androgênio, inibe o metabolismo do estradiol e aumenta os níveis séricos de prolactina. Quando usada em longo prazo ou em altas doses, pode causar ginecomastia ou impotência nos homens e galactorreia nas mulheres. Esses efeitos são específicos da cimetidina e não ocorrem com os outros antagonistas dos receptores H_2.

Embora não exerçam nenhum efeito prejudicial conhecido sobre o feto, os H_2-antagonistas atravessam a placenta. Por conseguinte, não devem ser administrados a mulheres grávidas, a não ser que isso seja absolutamente necessário. Os antagonistas dos receptores H_2 são secretados no leite materno e, por isso, podem afetar os lactentes amamentados ao seio.

Os antagonistas dos receptores H_2 raramente podem causar discrasias sanguíneas. O bloqueio dos receptores H_2 cardíacos pode causar bradicardia, porém esse evento raras vezes tem importância clínica. A infusão intravenosa rápida pode causar bradicardia e hipotensão por meio do bloqueio dos receptores H_2 cardíacos. Por esse motivo, as injeções intravenosas devem ser administradas durante 30 minutos. Os antagonistas dos receptores H_2 quase nunca causam anormalidades reversíveis na bioquímica hepática.

Interações medicamentosas

A cimetidina interfere em diversas vias hepáticas importantes do metabolismo de fármacos pelo citocromo P450, inclusive as catalisadas por CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 (ver Capítulo 4). Por conseguinte, as meias-vidas dos fármacos metabolizados por essas vias podem ser prolongadas. A ranitidina liga-se com uma afinidade 4 a 10 vezes menor do que a cimetidina ao citocromo P450. Observa-se uma interação insignificante com a nizatidina e com a famotidina.

Os antagonistas dos receptores H_2 competem com a creatinina e com certos fármacos (p. ex., procainamida) por sua secreção tubular renal. Todos esses fármacos, à exceção da famotidina, inibem o metabolismo gástrico de primeira passagem do etanol, particularmente nas mulheres. Embora a importância disso seja controversa, o aumento da biodisponibilidade do etanol pode resultar em níveis sanguíneos aumentados de etanol.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP)

Desde a sua introdução no final da década de 1980, esses agentes inibidores eficazes da secreção de ácido assumiram a principal função no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos. Hoje em dia, os IBP estão entre os fármacos mais amplamente prescritos no mundo inteiro, em virtude de sua notável eficácia e segurança.

Química e farmacocinética

Seis IBP estão disponíveis para uso clínico: **omeprazol**, **esomeprazol**, **lansoprazol**, **dexlansoprazol**, **rabeprazol** e **pantoprazol**. Todos são benzimidazólicos substituídos, que se assemelham aos antagonistas dos receptores H_2 na sua estrutura (Figura 62-3), mas que apresentam um mecanismo de ação totalmente diferente. O omeprazol e o lanzoprazol são misturas racêmicas dos isômeros *R* e *S*. O esomeprazol é o isômero *S* do omeprazol, ao passo que o dexlansoprazol é o isômero *R* do lansoprazol. Todos esses fármacos estão disponíveis em formulações orais. O esomeprazol e o pantoprazol também estão disponíveis em formulações intravenosas (Tabela 62-2).

Os IBP são administrados como profármacos inativos. Para proteger o profármaco ácido-lábil de sua rápida destruição no lúmen gástrico, os produtos orais são formulados para liberação tardia, na forma de cápsulas ou comprimidos de revestimento entérico, resistentes a ácido. Após passar pelo estômago e alcançar o lúmen intestinal alcalino, o revestimento entérico dissolve-se, e o profármaco é absorvido. Para crianças ou pacientes com disfagia ou com sondas de alimentação enteral, as formulações em cápsulas (mas não os comprimidos) podem ser abertas, e os microgrânulos misturados com suco de maçã ou de laranja ou com alimentos moles. O esomeprazol, o omeprazol e o pantoprazol também estão disponíveis em suspensões orais. O lansoprazol está disponível na forma de comprimido, que se desintegra na

booksmedicos.org

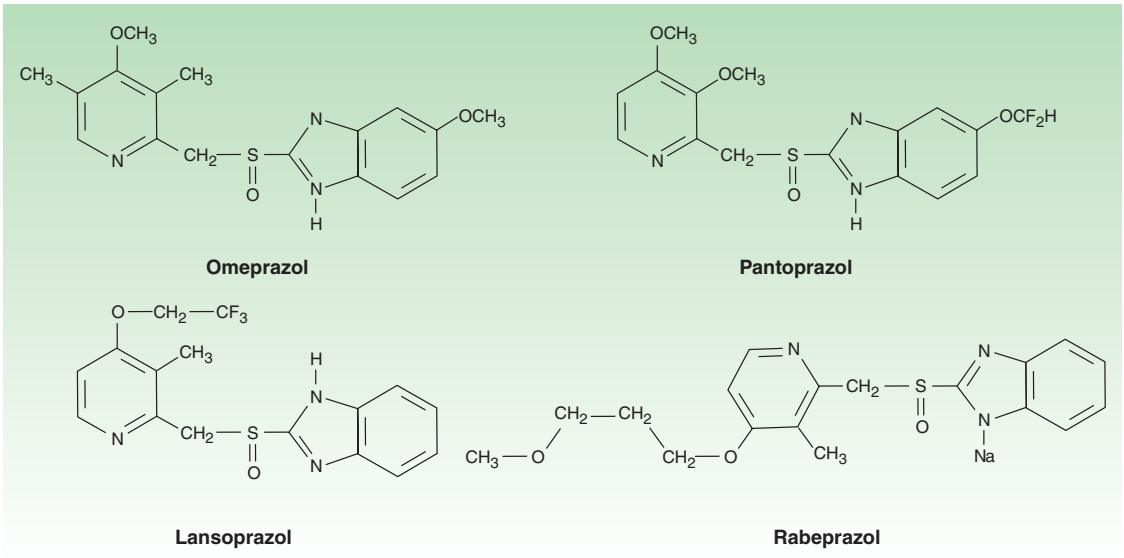


FIGURA 62-3 Estrutura molecular dos inibidores da bomba de prótons: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e sal sódico do rabeprazol. O omeprazol e o esomeprazol possuem a mesma estrutura química (ver texto).

boca, já o rabeprazol está disponível em uma formulação que pode ser polvilhada no alimento. O omeprazol também está disponível em pó (cápsula ou envelope) contendo bicarbonato de sódio (1.100 a 1.680 de $NaHCO_3$; 304 a 460 mg de sódio) para proteger o fármaco desnudo (sem revestimento entérico) da degradação pelo ácido. Quando administrada com estômago vazio por via oral ou tuboenteral, essa suspensão tem "liberação imediata", resultando em rápida absorção do omeprazol ($T_{máx.}$ < 30 minutos) e início da inibição do ácido.

Os IBP são bases fracas lipofílicas (pK_a de 4 a 5) que, após absorção intestinal, sofrem rápida difusão pelas membranas lipídicas para dentro dos compartimentos acidificados (p. ex., canalículo das células parietais). O profármaco é protonado com rapidez no interior do canalículo e concentrado em mais de 1.000 vezes por retenção de Henderson-Hasselbalch (ver Capítulo 1). Nesse local, sofre rápida conversão molecular na forma ativa, um cátion de sulfonamida tiofílico reativo, que estabelece uma ligação de dissulfeto covalente com a H^+/K^+-ATPase, inativando de modo irreversível a enzima.

A farmacocinética dos IBP disponíveis é apresentada na Tabela 62-2. O omeprazol de liberação imediata tem um início mais rápido de inibição do ácido do que outras formulações orais. Embora as diferenças nos perfis farmacocinéticos possam afetar a velocidade de início e a duração da inibição do ácido nos primeiros dias de terapia, são de pouca importância clínica com a administração diária contínua. A biodisponibilidade de todos os fármacos é reduzida a aproximadamente 50% pelo alimento; por conseguinte, os fármacos devem ser administrados com o estômago vazio. Em jejum, apenas 10% das bombas de prótons secretam ativamente ácido e são suscetíveis à inibição. Os IBP devem ser administrados cerca de 1 hora antes de uma refeição (normalmente no desjejum), de modo que a concentração sérica máxima coincida com a atividade máxima de secreção da bomba de prótons. Os fármacos apresentam meia-vida sérica curta de cerca de 1,5 hora; todavia, a duração da inibição da secreção de ácido alcança 24 horas, em virtude da inativação irreversível da bomba de prótons. São necessárias pelo menos 18 horas para a síntese de novas moléculas da bomba de H^+/K^+-ATPase. Como nem todas as bombas de prótons são inativadas com a primeira dose da medicação, são necessários 3 a 4 dias de medicação diária para se alcançar todo o potencial inibidor de ácido. De forma semelhante, após a interrupção do uso do fármaco, o retorno completo da secreção de ácido leva 3 a 4 dias.

Os IBP sofrem rápido metabolismo hepático e sistêmico de primeira passagem, e apresentam depuração renal insignificante. Não há necessidade de redução da dose em pacientes com insuficiência renal ou com doença hepática leve a moderada; entretanto, deve ser considerada em pacientes que apresentam grave

TABELA 62-2 Farmacocinética dos inibidores da bomba de prótons

Fármaco	pK_a	Biodisponibilidade (%)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{máx}$ (h)	Dose habitual em caso de úlcera péptica ou DRGE
Omeprazol	4	40-65	0,5-1	1-3	20-40 mg/dia
Esomeprazol	4	> 80	1,5	1,6	20-40 mg/dia
Lansoprazol	4	> 80	1-2	1,7	30 mg/dia
Dexlansoprazol	4	ND	1-2	5	30-60 mg/dia
Pantoprazol	3,9	77	1-1,9	2,5-4	40 mg/dia
Rabeprazol	5	52	1-2	3,1	20 mg/dia

DRGE, doença do refluxo gastresofágico; ND, dados não disponíveis.

booksmedicos.org

comprometimento hepático. Apesar da existência de outras bombas de prótons no organismo, a H^+/K^+-ATPase parece ocorrer apenas nas células parietais e mostra-se distinta de outras enzimas transportadoras de H^+ em nível tanto estrutural como funcional.

As formulações intravenosas de esomeprazol e pantoprazol possuem características semelhantes às dos fármacos orais. Quando administrados a um paciente em jejum, esses fármacos inativam as bombas de ácido que estão em secreção ativa, porém não exercem nenhum efeito sobre as bombas que se encontram em vesículas não secretoras quiescentes. Como a meia-vida de uma única injeção da formulação intravenosa é curta, a secreção de ácido retorna dentro de várias horas, à medida que as bombas passam das tubulovesículas para a superfície canalicular. Por conseguinte, para se obter uma inibição máxima durante as primeiras 24 a 48 horas de tratamento, as formulações intravenosas precisam ser administradas na forma de infusão contínua ou de injeções intravenosas diretas repetidas. Ainda não foi estabelecida a dose ideal dos IBP por via intravenosa para obter um bloqueio máximo nos pacientes em jejum.

Do ponto de vista farmacocinético, os IBP são fármacos ideais: apresentam meia-vida sérica curta, são concentrados e ativados próximo de seu local de ação e têm longa duração de ação.

Farmacodinâmica

Diferentemente dos antagonistas dos receptores H_2, os IBP inibem a secreção tanto em jejum como estimulada por uma refeição, visto que eles bloqueiam a via comum final de secreção de ácido, a bomba de prótons. Quando administrados em doses convencionais, os IBP inibem 90 a 98% da secreção de ácido em 24 horas (Figura 62-2). Quando administrados em doses equivalentes, os diferentes agentes exibem pouca diferença na sua eficácia clínica. Em um estudo cruzado de pacientes submetidos a terapia em longo prazo com cinco IBP, o pH intragástrico médio de 24 horas variou de 3,3 (pantoprazol, 40 mg) a 4 (esomeprazol, 40 mg), e o número médio de horas durante as quais o pH foi superior a 4 variou de 10,1 (pantoprazol, 40 mg) a 14 (esomeprazol, 40 mg). Embora se disponha de uma formulação de liberação tardia do dexlansoprazol que resulta em $T_{máx.}$ mais longo e maior AUC do que outros IBP, ele parece ser comparável a outros agentes na sua capacidade de suprimir a secreção de ácido. Isso se deve ao fato de que a supressão de ácido depende mais da inativação irreversível da bomba de prótons do que da farmacocinética dos diferentes agentes.

Usos clínicos

1. Doença do refluxo gastresofágico – Os IBP constituem os agentes mais eficazes para o tratamento da doença do refluxo não erosiva e erosiva, das complicações esofágicas da doença do refluxo (estenose péptica ou esôfago de Barrett) e das manifestações extraesofágicas da doença do refluxo.

A administração de uma única dose ao dia proporciona alívio efetivo dos sintomas e leva à cicatrização tecidual em 85 a 90% dos pacientes. Até 15% dos pacientes necessitam de dose 2 vezes ao dia.

Os sintomas da DRGE sofrem recidiva em mais de 80% dos pacientes dentro de seis meses após a interrupção de um IBP. Para pacientes com esofagite erosiva ou com complicações esofágicas, é habitualmente necessária uma terapia de manutenção diária em longo prazo com uma dose integral ou metade da dose do IBP. Muitos pacientes com DRGE não erosiva podem ser tratados com sucesso com ciclos intermitentes de IBP ou de antagonistas dos receptores H_2 usados quando necessário para os sintomas recorrentes.

Na prática clínica, muitos pacientes com DRGE sintomática são tratados de modo empírico com medicações sem endoscopia prévia, isto é, sem se saber se o paciente apresenta doença do refluxo erosiva ou não erosiva. O tratamento empírico com IBP proporciona alívio sintomático duradouro em 70 a 80% dos pacientes, em comparação com 50 a 60% daqueles tratados com antagonistas H_2. Devido a uma redução recente de custo, os IBP passaram a ser usados cada vez mais como tratamento de primeira linha para pacientes com DRGE sintomática.

A supressão duradoura da secreção de ácido com IBP administrados duas vezes ao dia, durante pelo menos três meses, é utilizada no tratamento das complicações extraesofágicas da doença do refluxo (asma, tosse crônica, laringite e dor torácica não cardíaca).

2. Doença ulcerosa péptica – Em comparação com os antagonistas dos receptores H_2, os IBP proporcionam alívio mais rápido dos sintomas e cicatrização também mais rápida das úlceras no caso das úlceras duodenais e, em menor grau, das úlceras gástricas. Todos os IBP produzem cicatrização de mais de 90% das úlceras duodenais dentro de quatro semanas e cicatrização de uma porcentagem semelhante de úlceras gástricas em 6 a 8 semanas.

***a. Úlceras associadas ao* H. pylori –** Para as úlceras associadas a *H. pylori*, existem duas metas terapêuticas: a cicatrização da úlcera e a erradicação do microrganismo. Os esquemas mais efetivos para a erradicação do *H. pylori* consistem em associações de dois antibióticos e um IBP. Os IBP promovem a erradicação do *H. pylori* por meio de vários mecanismos: propriedades antimicrobianas diretas (de menor importância) e – por meio de elevação do pH intragástrico – redução das concentrações inibitórias mínimas dos antibióticos contra *H. pylori*. O melhor esquema de tratamento consiste em um esquema de 14 dias de "terapia tríplice": um IBP, duas vezes ao dia; claritromicina, 500 mg, duas vezes ao dia; e amoxicilina, 1 g, duas vezes ao dia, ou metronidazol, 500 mg, duas vezes ao dia. Uma vez completada a terapia tríplice, o IBP deve ser mantido uma vez ao dia para um total de 4 a 6 semanas, a fim de assegurar uma cicatrização completa da úlcera. De modo alternativo, um "tratamento sequencial" de 10 dias, consistindo em um IBP nos dias 1 a 5, duas vezes ao dia, mais amoxilicina, 1 g, duas vezes ao dia, seguido, nos dias 6 a 10, de 5 dias adicionais de um IBP, duas vezes ao dia, mais claritromicina, 500 mg, duas vezes ao dia, e tinidazol, 500 mg, duas vezes ao dia, demonstrou ser um esquema de tratamento altamente eficaz.

b. Úlceras associadas ao uso de AINE – Para pacientes com úlceras causadas por ácido acetilsalicílico ou outros AINE, os antagonistas dos receptores H_2 ou os IBP proporcionam uma rápida cicatrização das úlceras, contanto que o AINE seja suspenso. Todavia, o uso contínuo do AINE compromete a cicatrização da úlcera. Em pacientes com úlceras induzidas por AINE que necessitam de terapia continuada com esses fármacos, o tratamento com um IBP, uma ou duas vezes ao dia, promove de modo mais confiável a cicatrização das úlceras.

Verifica-se o desenvolvimento de ulceração péptica assintomática em 10 a 20% dos indivíduos em uso frequente de AINE, e surgem complicações relacionadas com a úlcera (sangramento, perfuração) em 1 a 2% dos indivíduos por ano. Os IBP, quando administrados uma vez ao dia, são efetivos na redução da incidência de úlceras e suas complicações em pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ou de outros AINE.

c. Prevenção da recorrência de sangramento das úlceras pépticas – Em pacientes que apresentam sangramento gastrintestinal agudo em consequência de úlceras pépticas ocorre um aumento no risco de sangramento recorrente de úlceras que

booksmedicos.org

possuem um vaso sanguíneo visível ou um coágulo aderente. A recorrência do sangramento nesse subgrupo de úlceras de alto risco é significativamente reduzida com IBP administrados durante 3 a 5 dias, na forma de terapia oral em altas doses (p. ex., omeprazol, 40 mg, VO, 2×/dia) ou de infusão intravenosa contínua. Acredita-se que a presença de um pH intragástrico acima de 6 possa aumentar a coagulação e a agregação plaquetária. A dose ideal do IBP por via intravenosa necessária para alcançar e manter esse nível de inibição quase completa de ácido não é conhecida; entretanto, recomenda-se comumente a administração inicial de injeção intravenosa direta de esomeprazol ou pantoprazol (80 mg), seguida de infusão constante (8 mg/h).

3. Dispepsia não ulcerosa – Os IBP exibem eficácia modesta no tratamento da dispepsia não ulcerosa, produzindo resultados benéficos em 10 a 20% mais pacientes do que o placebo. Apesar de seu uso para essa indicação, a superioridade dos IBP em relação aos antagonistas dos receptores H_2 (ou até mesmo ao placebo) não foi demonstrada de modo conclusivo.

4. Prevenção do sangramento da mucosa relacionado com estresse – Conforme discutido anteriormente (ver "Antagonistas dos receptores H_2"), os IBP (administrados por via oral, por sonda nasogástrica ou por infusão intravenosa) podem ser usados para reduzir o risco de sangramento clinicamente significativo da mucosa relacionado com estresse em pacientes em estado crítico. O único IBP aprovado pela FDA para essa indicação é uma formulação de omeprazol oral de liberação imediata, que é administrada por sonda nasogástrica, duas vezes ao dia no primeiro dia e, em seguida, uma vez ao dia. Embora não tenham sido aprovadas para essa indicação, outras formulações de IBP em suspensão (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol) também podem ser usadas. Para pacientes com sondas nasoentéricas, as suspensões de IBP podem ser preferidas aos antagonistas dos receptores H_2 intravenosos ou aos IBP, devido a sua eficácia comparável, menor custo e facilidade de administração.

No caso de pacientes sem sonda nasoentérica ou com íleo significativo, os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa são preferidos aos IBP intravenosos, em virtude de sua eficácia comprovada. Embora os IBP sejam cada vez mais utilizados, não foram conduzidos ensaios clínicos controlados para demonstrar a sua eficácia ou dose ideal.

5. Gastrinoma e outros distúrbios de hipersecreção – Os pacientes com gastrinomas isolados são mais bem tratados com ressecção cirúrgica. Em pacientes com gastrinomas metastáticos ou não ressecáveis, a hipersecreção maciça de ácido resulta em ulceração péptica, esofagite erosiva e má absorção. Antigamente, esses pacientes eram submetidos à vagotomia e necessitavam de doses extraordinariamente altas de antagonistas dos receptores H_2, que ainda resultavam em supressão subideal da secreção de ácido. Com os IBP, é possível obter uma excelente supressão do ácido em todos os pacientes. A dose é titulada para reduzir o débito de ácido basal a menos de 5 a 10 mEq/h. As doses típicas de omeprazol são de 60 a 120 mg/dia.

Efeitos colaterais

1. Gerais – Os IBP são extremamente seguros. Foi relatada a ocorrência de diarreia, cefaleia e dor abdominal em 1 a 5% dos pacientes, embora a frequência desses eventos esteja apenas um pouco aumentada em comparação com o placebo. Foram relatados casos crescentes de nefrite intersticial aguda. Os IBP não são teratogênicos em modelos animais; entretanto, a sua segurança durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

2. Nutrição – O ácido é importante para a liberação da vitamina B_{12} dos alimentos. Observa-se uma pequena redução na absorção oral de cianocobalamina durante a inibição da bomba de prótons, resultando, potencialmente, em níveis subnormais de vitamina B_{12} com tratamento prolongado. O ácido também promove a absorção de minerais ligados a alimentos (ferro não hêmico, sais insolúveis de cálcio, magnésio). Vários estudos de controle de casos sugeriram um aumento modesto no risco de fratura de quadril em pacientes em uso prolongado de IBP, em comparação com controles em condições equivalentes. Embora não se tenha comprovado uma relação causal, os IBP podem reduzir a absorção de cálcio ou inibir a função dos osteoclastos. Ao mesmo tempo em que se aguardam estudos adicionais, os pacientes que necessitam de tratamento em longo prazo com IBP – particularmente aqueles com fatores de risco para osteoporose – devem ter a sua densidade óssea monitorada e receber suplementos de cálcio. Foram relatados casos de hipomagnesemia grave e potencialmente fatal com hipocalcemia secundária, devido ao uso de IBP; entretanto, o mecanismo de ação envolvido não é conhecido.

3. Infecções respiratórias e entéricas – O ácido gástrico atua como importante barreira à colonização e à infecção do estômago e do intestino por bactérias ingeridas. São detectados aumentos nas concentrações gástricas de bactérias em pacientes em uso de IBP, porém a sua importância clínica não é conhecida. Alguns estudos relataram um risco aumentado de infecções respiratórias adquiridas na comunidade e de pneumonia hospitalar entre pacientes em uso de IBP.

Existe um aumento de 2 a 3 vezes no risco de infecção por *Clostridium difficile* hospitalar e adquirida na comunidade nos pacientes em uso de IBP. Observa-se também um pequeno aumento no risco de outras infecções entéricas (p. ex., *Salmonella, Shigella, E. coli, Campylobacter*), que deve ser considerado quando o indivíduo viaja para países subdesenvolvidos.

4. Problemas potenciais devido a um aumento dos níveis séricos de gastrina – Os níveis de gastrina são regulados pela acidez intragástrica. A supressão de ácido altera a inibição normal por retroalimentação, de modo que ocorre um aumento mediano de 1,5 a 2 vezes nos níveis séricos de gastrina em pacientes que utilizam IBP. Embora permaneçam dentro dos limites normais na maioria dos pacientes, os níveis de gastrina ultrapassam 500 pg/mL (normal, < 100 pg/mL) em 3% dos casos. Com a interrupção do fármaco, os níveis normalizam-se dentro de 4 semanas. A elevação dos níveis séricos de gastrina estimula a hiperplasia das células ECL e das parietais, o que pode causar hipersecreção de rebote transitória de ácido, com aumento da dispepsia ou pirose após a interrupção do fármaco, que regride dentro de 2 a 4 semanas após a normalização da secreção de gastrina e de ácido. Em fêmeas de ratos às quais se administram IBP por períodos prolongados de tempo, a hipergastrenemia levou ao desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos em áreas de hiperplasia das células ECL. Embora os seres humanos que tomam IBP por um longo período também possam exibir hiperplasia das células ECL, não foi documentada a formação de tumores carcinoides. No momento atual, não se recomenda a monitoração rotineira dos níveis séricos de gastrina em pacientes submetidos à terapia prolongada com IBP.

5. Outros problemas potenciais devido à diminuição da acidez gástrica – Entre pacientes infectados por *H. pylori*, a supressão de ácido em longo prazo resulta em aumento da inflamação crônica no corpo gástrico e diminuição da inflamação no antro. Surgiram preocupações quanto à possibilidade de a

booksmedicos.org

inflamação gástrica aumentada acelerar a atrofia das glândulas gástricas (gastrite atrófica) e o desenvolvimento de metaplasia intestinal – fatores de risco conhecidos em caso de adenocarcinoma gástrico. O Gastrointestinal Advisory Committee especial da FDA concluiu que não há evidências de que a terapia prolongada com IBP possa produzir o tipo de gastrite atrófica (gastrite atrófica multifocal) ou de metaplasia intestinal que é associado a um risco aumentado de adenocarcinoma. Não se recomenda a realização de um teste de rotina para *H. pylori* em pacientes que necessitam de tratamento prolongado com IBP. A terapia em longo prazo com IBP está associada ao desenvolvimento de pólipos pequenos e benignos das glândulas do fundo gástrico em um pequeno número de pacientes, que podem desaparecer após a interrupção do fármaco e cuja importância clínica é incerta.

Interações medicamentosas

A redução da acidez gástrica pode alterar a absorção dos fármacos cuja biodisponibilidade é afetada pela acidez intragástrica, como cetoconazol, itraconazol, digoxina e atazanavir. Todos os IBP são metabolizados pelos citocromos P450 hepáticos, incluindo CYP2C19 e CYP3A4. Em virtude das meias-vidas curtas dos IBP, as interações medicamentosas clinicamente significativas são raras. O omeprazol pode inibir o metabolismo da varfarina, do diazepam e da fenitoína. O esomeprazol também pode diminuir o metabolismo do diazepam. O lansoprazol pode intensificar a depuração da teofilina. O rabeprazol e o pantoprazol não têm interações medicamentosas significativas.

A FDA divulgou um alerta sobre uma interação adversa potencialmente importante entre o clopidogrel e os IBP. O clopidogrel é um profármaco cuja ativação exige a isoenzima hepática P450 CYP2C19, que também está envolvida, em graus variáveis, no metabolismo dos IBP (particularmente o omeprazol, o esomeprazol, o lansoprazol e o dexlansoprazol). Por conseguinte, os IBP podem reduzir a ativação do clopidogrel (e sua ação antiplaquetária) em alguns pacientes. Vários estudos retrospectivos de grande porte relataram uma incidência aumentada de eventos cardiovasculares graves em pacientes em uso de clopidogrel e IBP. Por outro lado, três estudos clínicos randomizados prospectivos de menor porte não detectaram um risco aumentado. Enquanto se aguarda outros estudos, os IBP só devem ser prescritos a pacientes em uso de clopidogrel se houver um risco aumentado de sangramento gastrintestinal, ou se a sua administração for necessária para DRGE crônica ou doença ulcerosa péptica, caso em que são preferidos agentes com inibição mínima da CYP2C19 (pantoprazol ou rabeprazol).

FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA

A mucosa gastroduodenal desenvolveu vários mecanismos de defesa para se proteger contra os efeitos nocivos do ácido e da pepsina. Tanto o muco como as junções firmes entre células epiteliais restringem a difusão retrógrada de ácido e de pepsina. A secreção epitelial de bicarbonato estabelece um gradiente de pH dentro da camada mucosa, em que o pH varia de 7 na superfície da mucosa até 1 a 2 no lúmen gástrico. O fluxo sanguíneo transporta o bicarbonato e os nutrientes essenciais para as células da superfície. As áreas de lesão do epitélio são rapidamente reparadas por restituição, um processo em que a migração de células do colo da glândula leva ao fechamento de pequenas erosões, restabelecendo a integridade do epitélio. As prostaglandinas da mucosa parecem importantes ao estimularem a secreção de muco e de bicarbonato, bem como o fluxo sanguíneo da mucosa. Dispõe-se de diversos agentes que potencializam esses mecanismos de defesa da mucosa para a prevenção e para o tratamento dos distúrbios ácido-pépticos.

SUCRALFATO

Química e farmacocinética

O sucralfato é um sal de sacarose complexado com hidróxido de alumínio sulfatado. Em água ou soluções ácidas, forma uma pasta viscosa e de consistência firme, que se liga seletivamente às úlceras e erosões por um período de até 6 horas. O sucralfato apresenta solubilidade limitada e sofre decomposição em sulfato de sacarose (de carga fortemente negativa) e sal de alumínio. Menos de 3% do fármaco intacto e alumínio são absorvidos pelo trato intestinal, ao passo que o restante é excretado nas fezes.

Farmacodinâmica

Diversos efeitos benéficos foram atribuídos ao sucralfato, porém o mecanismo preciso de ação ainda não está bem esclarecido. Acredita-se que o sulfato de sacarose de carga negativa liga-se a proteínas de carga positiva na base das úlceras ou das erosões, formando uma barreira física que restringe qualquer lesão cáustica adicional e que estimula a secreção de prostaglandinas e de bicarbonato pela mucosa.

Usos clínicos

O sucralfato é administrado em uma dose de 1 g, quatro vezes ao dia, com o estômago vazio (pelo menos 1 hora antes das refeições). No momento, os usos clínicos do fármaco são limitados. O sucralfato (administrado na forma de massa semifluida por meio de sonda nasogástrica) diminui a incidência de sangramento gastrintestinal superior clinicamente significativo em pacientes em estado crítico hospitalizados na unidade de terapia intensiva, embora seja um pouco menos efetivo do que os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa. O sucralfato continua sendo usado por muitos médicos na prevenção do sangramento relacionado com estresse, devido à preocupação de que os tratamentos inibidores da secreção de ácido (antiácidos, antagonistas dos receptores H_2 e IBP) possam aumentar o risco de pneumonia hospitalar.

Efeitos colaterais

Como não é absorvido, o sucralfato é praticamente desprovido de efeitos adversos sistêmicos. Ocorre constipação intestinal em 2% dos pacientes, em razão do sal de alumínio. Devido à absorção de uma pequena quantidade de alumínio, o sucralfato não deve ser usado por períodos prolongados em pacientes com insuficiência renal.

Interações medicamentosas

O sucralfato pode ligar-se a outras medicações, comprometendo a sua absorção.

ANÁLOGOS DAS PROSTAGLANDINAS

Química e farmacocinética

A mucosa gastrintestinal humana sintetiza diversas prostaglandinas (ver Capítulo 18), sendo as principais as prostaglandinas

booksmedicos.org

E e F. O **misoprostol**, um análogo metílico da PGE_1, foi aprovado para tratamento de distúrbios gastrintestinais. Após administração oral, sofre rápida absorção e metabolismo a um ácido livre metabolicamente ativo. A meia-vida sérica é de menos de 30 minutos; por conseguinte, o misoprostol precisa ser administrado 3 a 4 vezes ao dia. É excretado na urina; entretanto, não há necessidade de se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal.

O misoprostol possui propriedades inibidoras da secreção de ácido e protetoras da mucosa. Acredita-se que o fármaco estimula a secreção de muco e de bicarbonato, além de aumentar o fluxo sanguíneo da mucosa. O misoprostol diminui a incidência de úlceras induzidas por AINE para menos de 3%, bem como a incidência de complicações da úlcera em 50%. Foi aprovado para a prevenção de úlceras induzidas por AINE em pacientes de alto risco. Todavia, o misoprostol nunca chegou a ser amplamente usado, em virtude de seu elevado perfil de efeitos colaterais e da necessidade de múltiplas doses diárias.

COMPOSTOS DE BISMUTO

Química e farmacocinética

Dispõe-se de dois compostos de bismuto: o **subsalicilato de bismuto**, uma formulação de venda livre que contém bismuto e salicilato, e o **subcitrato de bismuto potássico**. Nos Estados Unidos, o subcitrato só está disponível em um produto de combinação adquirido com prescrição, que também contém metronidazol e tetraciclina para o tratamento do *H. pylori*. O subsalicilato de bismuto sofre rápida dissociação no estômago, possibilitando a absorção do salicilato. Mais de 99% do bismuto aparece nas fezes. O bismuto é absorvido, embora em quantidade mínima (<1%); é armazenado em muitos tecidos e sofre excreção renal lenta. O salicilato (à semelhança do ácido acetilsalicílico) é absorvido com rapidez e excretado na urina.

Farmacodinâmica

Os mecanismos precisos de ação do bismuto permanecem desconhecidos. O bismuto recobre as úlceras e as erosões, criando uma camada protetora contra o ácido e contra a pepsina. Além disso, pode estimular a secreção de prostaglandinas, de muco e de bicarbonato. O subsalicilato de bismuto diminui a frequência das evacuações e as evacuações líquidas na diarreia infecciosa aguda, devido à inibição da secreção intestinal de prostaglandinas e de cloreto pelo salicilato. O bismuto exerce efeitos antimicrobianos diretos e liga-se às enterotoxinas, explicando o seu benefício na prevenção e no tratamento da diarreia do viajante. Os compostos de bismuto apresentam atividade antimicrobiana direta contra o *H. pylori*.

Usos clínicos

Apesar da ausência de estudos clínicos comparativos, os compostos de bismuto de venda livre são amplamente utilizados por pacientes para o tratamento inespecífico da dispepsia e diarreia aguda. O subsalicilato de bismuto também é usado para a prevenção da diarreia do viajante (30 mL ou 2 comprimidos, 4 vezes ao dia).

Os compostos de bismuto são usados em esquemas de quatro fármacos para a erradicação da infecção por *H. pylori*. Um dos esquemas consiste em um IBP, duas vezes ao dia, associado ao subsalicilato de bismuto (2 comprimidos, 262 mg cada), tetraciclina (250-500 mg) e metronidazol (500 mg), quatro vezes ao dia, durante 10 a 14 dias. Outro esquema consiste em um IBP, duas vezes ao dia, associado a três cápsulas de uma formulação de combinação adquirida com prescrição (cada cápsula contém 140 mg de subcitrato de bismuto, 125 mg de metronidazol e 125 mg de tetraciclina), quatro vezes ao dia, durante 10 dias. Embora esses esquemas sejam eficazes, os esquemas convencionais de "terapia tríplice" (i.e., IBP, claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, duas vezes ao dia, durante 14 dias) geralmente são preferidos como terapia de primeira linha, devido à sua administração duas vezes ao dia e a melhor adesão do paciente ao tratamento. As terapias quádruplas baseadas em bismuto costumam ser usadas como terapia de segunda linha.

Efeitos colaterais

Todas as formulações de bismuto apresentam um excelente perfil de segurança. O bismuto provoca enegrecimento inócuo das fezes, que pode ser confundido com sangramento gastrintestinal. As formulações líquidas podem causar escurecimento também inócuo da língua. Os fármacos que contêm bismuto só devem ser utilizados por um curto período de tempo e devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal. O uso prolongado de alguns compostos de bismuto raramente pode provocar toxicidade, resultando em encefalopatia (ataxia, cefaleia, confusão e crises convulsivas). Todavia, essa toxicidade não é relatada com o uso do subsalicilato de bismuto ou do citrato de bismuto. O subsalicilato de bismuto em altas doses pode resultar em toxicidade do salicilato.

■ FÁRMACOS QUE ESTIMULAM A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Os fármacos capazes de estimular seletivamente a função motora do intestino (**fármacos procinéticos**) apresentam significativa utilidade clínica potencial. Os fármacos que aumentam a pressão do esfíncter esofágico inferior são úteis na DRGE. Os fármacos que melhoram o esvaziamento gástrico são úteis na gastroparesia e no retardo do esvaziamento gástrico pós-cirúrgico. Os agentes que estimulam o intestino delgado são benéficos para o íleo pós-operatório ou para a pseudo-obstrução intestinal crônica. Por fim, os agentes que intensificam o trânsito colônico podem ser úteis no tratamento da constipação. Infelizmente, dispõe-se, no momento atual, de apenas um número limitado de agentes nesse grupo para uso clínico.

FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O sistema nervoso entérico (ver também Capítulo 6) é constituído de redes interconectadas de células ganglionares e fibras nervosas localizadas principalmente na submucosa (plexo submucoso) e entre as camadas musculares circular e longitudinal (plexo mioentérico). Essas redes dão origem a fibras nervosas que se conectam com a mucosa e com o músculo. Embora nervos simpáticos e parassimpáticos extrínsecos se projetem nos plexos submucoso e mioentérico, o sistema nervoso entérico pode regular independentemente da motilidade e da secreção gastrintestinais. Os neurônios aferentes primários extrínsecos projetam-se através dos gânglios das raízes dorsais ou do nervo vago para o sistema nervoso central (Figura 62-4). A liberação de serotonina (5-HT) das células enterocromafins (EC) da mucosa intestinal estimula os receptores de 5-HT nos nervos

booksmedicos.org

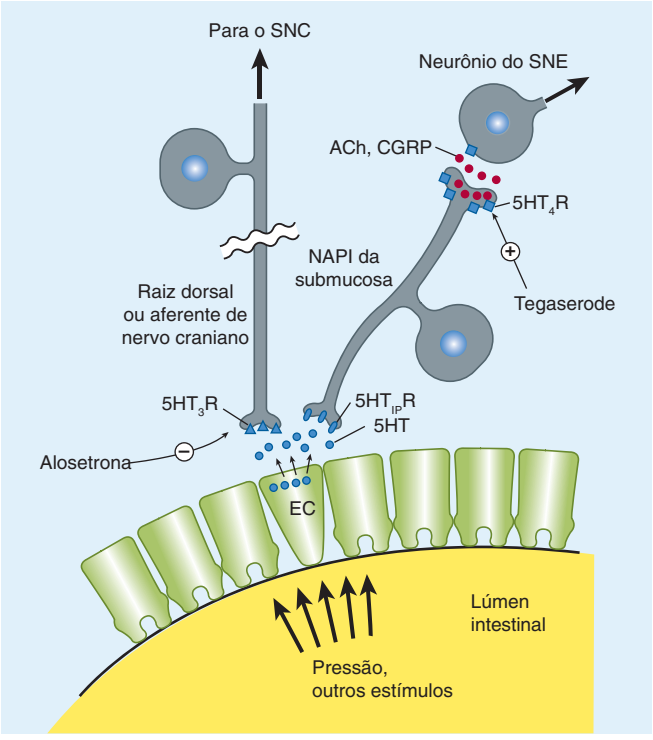


FIGURA 62-4 A liberação de 5-HT pelas células enterocromafins (EC) em consequência de distensão intestinal estimula os neurônios aferentes primários intrínsecos (NAPI) da submucosa por meio dos receptores de 5-HT_{1P}, bem como os neurônios aferentes primários extrínsecos por intermédio dos receptores de 5-HT_3 (5-HT_{1P}R, 5-HT_3R). Os NAPI da submucosa ativam os neurônios entéricos responsáveis pelas atividades peristáltica e reflexa secretora. A estimulação dos receptores 5-HT_4 (5-HT_4R) nos terminais pré-sinápticos dos NAPI intensifica a liberação de acetilcolina (ACh) e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), promovendo a atividade reflexa. SNC, sistema nervoso central; SNE, sistema nervoso entérico. (Dados de Gershon MD: Serotonin and its implications for the management of irriTabela bowel syndrome. Rev Gastroenterol Dis 2003;3[Suppl 2]:S25.)

aferentes extrínsecos, estimulando a ocorrência de náusea, vômitos ou dor abdominal. A serotonina também estimula os receptores 5-HT_{1P} submucosos dos nervos aferentes primários intrínsecos (NAPI), que contêm o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e a acetilcolina e que se projetam para interneurônios do plexo mioentérico. Os receptores 5-HT_4 sobre os terminais pré-sinápticas dos NAPI parecem intensificar a liberação de CGRP ou de acetilcolina. Os interneurônios mioentéricos são importantes no controle do reflexo peristáltico, promovendo a liberação de mediadores excitatórios proximalmente e de mediadores inibitórios distalmente. A motilina pode estimular diretamente os neurônios excitatórios ou as células musculares. A dopamina atua como neurotransmissor inibitório no trato gastrintestinal, diminuindo a intensidade das contrações esofágicas e gástricas.

Apesar da existência de pelo menos 14 subtipos de receptores de 5-HT, o desenvolvimento de fármacos 5-HT para aplicação gastrintestinal concentrou-se, até o momento, em **antagonistas dos receptores 5-HT_3** e **agonistas dos receptores 5-HT_4**. Esses fármacos – que exercem efeitos sobre a motilidade gastrintestinal e sobre a sensação aferente visceral – são discutidos nas seções "Fármacos usados na síndrome do intestino irritável" e "Fármacos antieméticos". Os outros fármacos que atuam nos receptores de 5-HT são discutidos nos Capítulos 16, 29 e 30.

FÁRMACOS COLINOMIMÉTICOS

Os agonistas colinomiméticos, como o betanecol, estimulam os receptores M_3 muscarínicos nas células musculares e nas sinapses do plexo mioentérico (ver Capítulo 7). O betanecol foi utilizado no passado para o tratamento da DRGE e da gastroparesia. Em virtude dos múltiplos efeitos colinérgicos e como resultado do advento de agentes menos tóxicos, o betanecol é, hoje, raramente utilizado. O inibidor da acetilcolinesterase neostigmina pode aumentar o esvaziamento gástrico, do intestino delgado e do cólon. A **neostigmina** intravenosa é usada para o tratamento de pacientes hospitalizados com distensão aguda do intestino grosso (conhecida como pseudobstrução colônica aguda ou síndrome de Ogilvie). A administração de 2 mg resulta em evacuação colônica imediata de flato e fezes na maioria dos pacientes. Os efeitos colinérgicos incluem salivação excessiva, náuseas, vômitos, diarreia e bradicardia.

METOCLOPRAMIDA E DOMPERIDONA

A metoclopramida e a domperidona são antagonistas dos receptores dopamínicos D_2. No trato gastrintestinal, a ativação dos receptores de dopamina inibe a estimulação colinérgica do músculo liso; acredita-se que o bloqueio desse efeito constitui o principal mecanismo procinético de ação desses fármacos. Esses fármacos aumentam a amplitude peristáltica do esôfago, elevam a pressão do esfíncter esofágico inferior e aceleram o esvaziamento gástrico, porém não exercem nenhum efeito sobre a motilidade do intestino delgado ou do cólon. A metoclopramida e a domperidona também bloqueiam os receptores dopamínicos D_2 na zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo (área postrema), resultando em poderosa ação antináusea e antiemética.

Usos clínicos

1. Doença do refluxo gastresofágico – A metoclopramida está disponível para uso clínico nos Estados Unidos; a domperidona é encontrada em muitos outros países. Esses fármacos são algumas vezes utilizados no tratamento da DRGE sintomática, porém não se mostram efetivos para pacientes com esofagite erosiva. Em virtude da eficácia e segurança superiores dos agentes antissecretores no tratamento da pirose, os fármacos procinéticos são usados sobretudo em associação com fármacos antissecretores em casos de pacientes com regurgitação ou pirose refratária.

2. Comprometimento do esvaziamento gástrico – Esses fármacos são amplamente usados no tratamento de pacientes com esvaziamento gástrico tardio, devido a distúrbios pós-cirúrgicos (vagotomia, antrectomia) e gastroparesia diabética. A metoclopramida é algumas vezes administrada a pacientes hospitalizados para facilitar a introdução de sondas de alimentação nasoentéricas do estômago para o duodeno.

3. Dispepsia não ulcerosa – Esses fármacos levam a uma melhora sintomática em um pequeno número de pacientes com dispepsia crônica.

4. Prevenção dos vômitos – Em virtude de sua poderosa ação antiemética, a metoclopramida e a domperidona são usadas na prevenção e no tratamento dos vômitos.

5. Estimulação da lactação pós-parto – A domperidona é algumas vezes recomendada para promover a lactação pós-parto (ver também "Efeitos colaterais").

booksmedicos.org

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns da metoclopramida envolvem o sistema nervoso central. Em 10 a 20% dos pacientes, em particular nos indivíduos idosos, ocorrem inquietação, sonolência, insônia, ansiedade e agitação. Verifica-se a ocorrência aguda de efeitos extrapiramidais (distonia, acatisia, manifestações parkinsonianas), devido ao bloqueio dos receptores dopamínicos centrais, em 25% dos pacientes aos quais se administram doses altas e em 5% dos pacientes submetidos a terapia de longo prazo. Foi constatado o desenvolvimento de discinesia tardia, algumas vezes irreversível, em pacientes tratados com metoclopramida durante um período de tempo prolongado. Por esse motivo, deve-se evitar o uso em longo prazo, a não ser que isso seja absolutamente necessário, sobretudo no indivíduo idoso. Os níveis elevados de prolactina (produzidos pela metoclopramida e pela domperidona) podem causar galactorreia, ginecomastia, impotência e distúrbios menstruais.

A domperidona é muito bem tolerada. Como não atravessa a barreira hematencefálica em grau significativo, os efeitos neuropsiquiátricos e extrapiramidais são raros.

MACROLÍDEOS

Os antibióticos macrolídeos, como a **eritromicina**, estimulam diretamente os receptores de motilina no músculo liso gastrintestinal e promovem o início de um complexo motor migratório. A eritromicina por via intravenosa (3 mg/kg) é benéfica em alguns pacientes com gastroparesia; todavia, verifica-se o rápido desenvolvimento de tolerância. Pode ser usada em pacientes com hemorragia digestiva alta aguda para promover o esvaziamento gástrico de sangue antes da endoscopia.

■ LAXATIVOS

A grande maioria dos indivíduos não necessita de laxativos; contudo, eles são autoprescritos por uma grande proporção da população. Na maioria dos indivíduos, é mais apropriado evitar a constipação intermitente com uma dieta rica em fibras, ingestão adequada de líquidos, exercício físico regular e atenção para a necessidade natural do organismo. Os pacientes que não respondem a mudanças alimentares ou a suplementos de fibras devem ser submetidos a avaliação médica antes de iniciar um tratamento em longo prazo com laxantes. Os laxativos podem ser classificados com base no seu principal mecanismo de ação; todavia, muitos deles atuam por meio de mais de um mecanismo.

LAXATIVOS FORMADORES DE MASSA

Os laxativos formadores de massa são coloides hidrofílicos não digeríveis que absorvem água, formando um gel emoliente e volumoso, que provoca distensão do cólon e promove peristalse. As preparações comuns incluem produtos vegetais naturais (**psílio**, **metilcelulose**) e fibras sintéticas (**policarbofila**). A digestão bacteriana das fibras vegetais no interior do cólon pode resultar em aumento da distensão e flatulência.

FÁRMACOS SURFACTANTES FECAIS (AMOLECEDORES)

Esses fármacos amolecem o material fecal, permitindo a penetração de água e lipídeos. Podem ser administrados por via oral ou retal. Os fármacos comuns incluem o **docusato** (oral ou enema) e os **supositórios de glicerina**. Em pacientes hospitalizados, o docusato costuma ser prescrito para evitar a constipação e minimizar o esforço na defecação. O **óleo mineral** é um óleo viscoso claro que lubrifica o material fecal, retardando a absorção de água das fezes. É utilizado na prevenção e no tratamento da impactação fecal em crianças de pouca idade e em adultos debilitados. Não é saboroso, mas pode ser misturado com sucos. A aspiração pode resultar em pneumonite grave por lipídeo. O uso em longo prazo pode comprometer a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).

LAXATIVOS OSMÓTICOS

O cólon é incapaz de concentrar ou de diluir o líquido fecal: a água fecal é isotônica em toda a extensão do cólon. Os laxativos osmóticos são compostos solúveis, porém não absorvíveis, que resultam em aumento da liquefação das fezes, devido a um aumento obrigatório da água fecal.

Açúcares ou sais não absorvíveis

Esses agentes podem ser usados para o tratamento da constipação aguda ou prevenção da constipação crônica. O **hidróxido de magnésio (leite de magnésia)** é um laxativo osmótico de uso comum. Não deve ser administrado por períodos prolongados a pacientes com insuficiência renal, devido ao risco de hipermagnesemia. O **sorbitol** e a **lactulose** são açúcares não absorvíveis, que podem ser utilizados na prevenção ou no tratamento da constipação intestinal crônica. Esses açúcares são metabolizados por bactérias colônicas, produzindo intensa flatulência e cólicas.

Os agentes osmoticamente ativos, quando administrados em altas doses, produzem evacuação imediata (purgação) dentro de 1 a 3 horas. O rápido movimento de água na porção distal do intestino delgado e do cólon resulta em grande volume de fezes líquidas, seguido de evacuação intestinal. Dispõe-se de vários purgativos, que podem ser usados no tratamento da constipação intestinal aguda ou para limpeza do intestino antes de procedimentos médicos (p. ex., colonoscopia). Incluem o **citrato de magnésio**, uma **solução de sulfato** e uma associação de óxido de magnésio, picossulfato de sódio e citrato. É muito importante que os pacientes em uso desses fármacos mantenham uma hidratação adequada, ingerindo uma quantidade aumentada de líquido para compensar a perda de líquido fecal. Dispõe-se também de **fosfato de sódio** por prescrição, em formulação de comprimidos; todavia, ele é raramente usado, devido ao risco de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia e hipopotassemia. Embora essas anormalidades eletrolíticas sejam clinicamente insignificantes na maioria dos pacientes, podem levar a arritmias cardíacas ou insuficiência renal aguda, devido ao depósito tubular de fosfato de cálcio (nefrocalcinose). As preparações de fosfato de sódio não devem ser prescritas a pacientes debilitados ou idosos, que apresentam insuficiência renal, doença cardíaca significativa ou que são incapazes de manter uma hidratação adequada durante a preparação intestinal.

Polietilenoglicol balanceado

É comum o uso de soluções de lavagem contendo **polietilenoglicol (PEG)** para limpeza colônica completa antes de procedimentos endoscópicos gastrintestinais. Essas soluções isotônicas balanceadas contêm um açúcar inerte, não absorvível e osmoticamente ativo (PEG) com sulfato de sódio, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de potássio. A solução é preparada de modo que não haja desvios significativos de líquido ou eletrólitos intravasculares. Por conseguinte, essas soluções mostram-se seguras para todos os pacientes. Para uma limpeza

booksmedicos.org

ideal do intestino, devem ser ingeridos rapidamente 1 a 2 L da solução (no decorrer de 1 a 2 horas) à noite antes do procedimento e mais uma vez dentro de 4 a 6 horas antes da realização do procedimento. Para o tratamento ou para a prevenção da constipação intestinal crônica, doses menores de pó de PEG podem ser misturadas com água ou com suco (17 g) e ingeridas todos os dias. Diferentemente do sorbitol ou da lactulose, o PEG não provoca cólicas ou flatulência significativas.

LAXATIVOS ESTIMULANTES

Os laxativos estimulantes (catárticos) induzem evacuação intestinal por meio de vários mecanismos pouco elucidados. Incluem a estimulação direta do sistema nervoso entérico e a secreção colônica de eletrólitos e líquido. Tem havido preocupação quanto ao fato de o uso prolongado de catárticos resultar em dependência e destruição do plexo mioentérico, com consequente atonia e dilatação do cólon. Pesquisas mais recentes sugerem que o uso desses fármacos em longo prazo provavelmente é seguro na maioria dos pacientes. Os catárticos podem ser necessários em longo prazo, sobretudo em pacientes com comprometimento neurológico e em pacientes acamados em instituições de cuidados prolongados.

Derivados da antraquinona

O **aloe**, o **sene** e a **cáscara sagrada** ocorrem naturalmente em plantas. Esses laxantes são pouco absorvidos e, após hidrólise no cólon, produzem evacuação em 6 a 12 horas quando administrados por via oral e dentro de duas horas quando administrados por via retal. Seu uso crônico leva a uma pigmentação castanha característica do cólon, conhecida como "melanose do cólon". Tem havido alguma preocupação quanto a uma possível carcinogenicidade desses fármacos; todavia, os estudos epidemiológicos conduzidos não sugerem nenhuma relação com o câncer colorretal.

Derivados do difenilmetano

O bisacodil está disponível em comprimidos e supositórios para o tratamento da constipação intestinal aguda e crônica. É também usado com soluções de PEG para limpeza colônica antes da colonoscopia. O bisacodil produz evacuação dentro de 6 a 10 horas quando administrado por via oral e em 30 a 60 minutos quando administrado por via retal. Sofre absorção sistêmica mínima e parece ser seguro para uso agudo e prolongado.

ATIVADOR DOS CANAIS DE CLORETO

A **lubiprostona** é um derivado do ácido prostanoico indicado para uso na constipação intestinal crônica e na síndrome do intestino irritável (SII) com constipação predominante. Sua ação consiste em estimular o canal de cloreto tipo 2 (ClC-2) no intestino delgado. Isso aumenta a secreção de líquido rico em cloreto no intestino, o que estimula a motilidade intestinal e diminui o tempo de trânsito intestinal. Mais de 50% dos pacientes apresentam evacuação dentro de 24 horas após a administração de uma dose. A dose de 24 mcg por via oral, duas vezes ao dia, é a dose recomendada para o tratamento da constipação crônica. Não parece haver nenhuma perda da eficácia do fármaco com tratamento em longo prazo. Após a interrupção da lubiprostona, a constipação pode retornar à sua gravidade antes do tratamento. A lubiprostona sofre absorção sistêmica mínima, porém foi incluída na categoria C para gravidez, devido a um aumento da perda fetal em cobaias. A lubiprostona pode causar náuseas em até 30% dos pacientes, devido ao esvaziamento gástrico tardio.

A **linaclotida** é um peptídeo de 14 aminoácidos que sofre absorção mínima, e que estimula a secreção intestinal de cloreto por meio de um mecanismo diferente; todavia, está também aprovada para o tratamento da constipação intestinal crônica e SII com constipação intestinal predominante. A linaclotida liga-se à guanililciclase C na superfície epitelial intestinal luminal e a ativa, resultando em aumento do GMPc intracelular e extracelular, com consequente ativação do regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) que leva a um aumento de secreção rica em cloreto e aceleração do trânsito intestinal. A linaclotida (145 mcg por via oral, uma vez ao dia) resulta em aumento médio de 1 a 2 evacuações por semana, que é normalmente observado na primeira semana de tratamento. Com a interrupção do fármaco, a frequência de evacuações normaliza-se dentro de 1 semana. O efeito colateral mais comum consiste em diarreia, que ocorre em até 20% dos pacientes, com diarreia grave em 2%. A linaclotida sofre absorção insignificante em doses convencionais, porém é considerada dentro da categoria C para gravidez, devido a um aumento de mortalidade materna em ratos quando administrada em doses maciças (> 8.000 vezes a dose humana recomendada). Está também contraindicada para pacientes pediátricos, devido a uma mortalidade aumentada em camundongos jovens. (O **crofelêmer** é uma pequena molécula com efeito oposto: atua como *inibidor* do canal de CFTR e recentemente foi aprovado para o tratamento da diarreia induzida por fármacos em pacientes com HIV.)

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE OPIOIDES

A terapia aguda e crônica com opioides pode causar constipação intestinal ao diminuir a motilidade intestinal, resultando em prolongamento do tempo de trânsito e absorção aumentada de água fecal (ver Capítulo 31). O uso de opioides após cirurgia para tratamento da dor e os opioides endógenos também podem prolongar a duração do íleo pós-operatório. Esses efeitos são principalmente mediados pelos receptores de opioides mu (μ) intestinais. Dispõe-se, no mercado, de dois antagonistas seletivos dos receptores de opioides μ: o brometo de **metilnaltrexona** e o **alvimopan.** Como esses agentes não atravessam com facilidade a barreira hematencefálica, eles inibem os receptores opioides μ periféricos, sem produzir efeitos analgésicos no sistema nervoso central. A metilnaltrexona foi aprovada para o tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes que recebem cuidados paliativos para a doença avançada, que não obtiveram uma resposta adequada a outros fármacos. É administrada como injeção subcutânea (0,15 mg/kg), a cada dois dias. O alvimopan está aprovado para uso em curto prazo para reduzir o período de íleo pós-operatório em pacientes hospitalizados que foram submetidos a ressecção do intestino delgado ou grosso. O alvimopan (cápsula de 12 mg) é administrado por via oral dentro de cinco horas antes da cirurgia e duas vezes ao dia no pós-operatório, até a recuperação da função intestinal, porém sem ultrapassar sete dias. Em virtude de sua possível toxicidade cardiovascular, o alvimopan está restrito para uso em curto prazo apenas em pacientes hospitalizados.

AGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_4 DE SEROTONINA

A estimulação dos receptores de 5-HT_4 no terminal pré-sináptico dos nervos aferentes primários intrínsecos da submucosa

booksmedicos.org

intensifica a liberação dos neurotransmissores, incluindo o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que estimulam neurônios entéricos de segunda ordem, promovendo o reflexo peristáltico (Figura 62-4). Esses neurônios entéricos estimulam a contração intestinal proximal (por meio da acetilcolina e da substância P) e o relaxamento intestinal distal (por meio do óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo).

O **tegaserode** é um agonista parcial 5-HT_4 da serotonina, que apresenta alta afinidade pelos receptores 5-HT_4, porém sem ligação apreciável aos receptores 5-HT_3 ou dopamínicos. O tegaserode foi aprovado para o tratamento de pacientes com constipação crônica e SII com constipação predominante, mas foi retirado do mercado. A **prucaloprida** é um agonista 5-HT_4 de alta afinidade, disponível na Europa (mas não nos Estados Unidos) para o tratamento da constipação intestinal crônica em mulheres. Diferentemente da cisaprida e do tegaserode, a prucaloprida não parece ter afinidade significativa pelos canais de K^+ hERG ou por 5-HT_{1B}. Em três estudos clínicos de 12 semanas em pacientes com constipação crônica grave, a prucaloprida resultou em aumento significativo das evacuações, em comparação com o placebo. A sua eficácia e segurança em longo prazo exigem estudos adicionais.

FÁRMACOS ANTIDIARREICOS

Os fármacos antidiarreicos podem ser usados com segurança em pacientes com diarreia aguda leve a moderada. Entretanto, não devem ser administrados a pacientes com diarreia sanguinolenta, febre alta ou toxicidade sistêmica, devido ao risco de agravamento do processo subjacente. Esses fármacos devem ser suspensos em pacientes cuja diarreia esteja se agravando, a despeito do tratamento. Os fármacos antidiarreicos também são usados no controle da diarreia crônica causada por certas condições, como SII ou doença inflamatória intestinal (DII).

AGONISTAS OPIOIDES

Conforme assinalado, os opioides exercem efeitos constipantes significativos (ver Capítulo 31). Aumentam a atividade de segmentação fásica do cólon por meio da inibição dos nervos colinérgicos pré-sinápticos nos plexos submucoso e mioentérico e resultam em aumento do tempo de trânsito colônico e absorção da água fecal. Além disso, diminuem os movimentos colônicos de massa e o reflexo gastrocólico. Embora todos os opioides exerçam efeitos antidiarreicos, os efeitos sobre o sistema nervoso central e o potencial de adição limitam a utilidade da maioria desses fármacos.

A **loperamida** é um agonista opioide de venda livre, que não atravessa a barreira hematencefálica e que não exibe nenhuma propriedade analgésica nem potencial de adição. Não foi relatado o desenvolvimento de tolerância com o uso em longo prazo. De costume, a loperamida é administrada em doses de 2 mg, 1 a 4 vezes ao dia. O **difenoxilato** é um agonista opioide adquirido com prescrição, que não apresenta propriedades analgésicas em doses convencionais; todavia, em doses mais altas, exerce efeitos sobre o sistema nervoso central, e o seu uso prolongado pode resultar em dependência de opioides. As preparações comerciais geralmente contêm pequenas quantidades de atropina para desestimular a superdosagem (2,5 mg de difenoxilato com 0,025 mg de atropina). As propriedades anticolinérgicas da atropina podem contribuir para a ação antidiarreica.

COMPOSTOS DE BISMUTO COLOIDAL

Ver a seção "Fármacos protetores da mucosa", anteriormente.

RESINAS DE LIGAÇÃO DOS SAIS BILIARES

Os sais biliares conjugados são normalmente absorvidos no íleo terminal. A doença do íleo terminal (p. ex., doença de Crohn) ou a ressecção cirúrgica resultam em má absorção de sais biliares, podendo causar diarreia secretora colônica. As resinas de ligação de sais biliares, a **colestiramina**, o **colestipol** ou o **colesevelam**, podem diminuir a diarreia causada pelo excesso de ácidos biliares fecais (ver Capítulo 35). Esses produtos são apresentados em uma variedade de formulações em pó e pílulas, que podem ser tomadas 1 a 3 vezes ao dia, antes das refeições. Os efeitos colaterais incluem distensão, flatulência, constipação intestinal e impactação fecal. Em pacientes com diminuição das reservas de ácidos biliares circulantes, a remoção adicional de ácidos biliares pode resultar em exacerbação da má absorção de gordura. A colestiramina e o colestipol ligam-se a diversos fármacos e reduzem a sua absorção; por conseguinte, não devem ser administrados dentro de duas horas após o uso de outros fármacos. O colesevelam não parece exercer efeitos significativos sobre a absorção de outros fármacos.

OCTREOTIDA

A **somatostatina** é um peptídeo de 14 aminoácidos liberada no trato gastrintestinal e no pâncreas por células parácrinas, células D e nervos entéricos, bem como a partir do hipotálamo (ver Capítulo 37). A somatostatina é um peptídeo regulador essencial que apresenta vários efeitos fisiológicos:

1. Inibe a secreção de vários hormônios e transmissores, inclusive gastrina, colecistocinina, glucagon, hormônio do crescimento, insulina, secretina, polipeptídeo pancreático, peptídeo intestinal vasoativo e 5-HT.
2. Diminui a secreção de líquido intestinal e a secreção pancreática.
3. Diminui a motilidade gastrintestinal e inibe a contração da vesícula biliar.
4. Reduz o fluxo sanguíneo portal e esplâncnico.
5. Inibe a secreção de alguns hormônios da adeno-hipófise.

A utilidade clínica da somatostatina é limitada em virtude de sua meia-vida curta na circulação (3 minutos), quando administrada por injeção intravenosa. A **octreotida** é um octapeptídeo sintético com ações semelhantes às da somatostatina. Quando administrada por via intravenosa, possui meia-vida sérica de 1,5 hora. Além disso, pode ser administrada por injeção subcutânea, resultando em duração de ação de 6 a 12 horas. Dispõe-se de uma formulação de ação mais longa para injeção intramuscular de depósito uma vez por mês.

Usos clínicos

1. Inibição dos efeitos dos tumores endócrinos – Dois tumores não endócrinos gastrintestinais (carcinoide, VIPoma) provocam diarreia secretora e sintomas sistêmicos, como rubor e sibilos. Para pacientes com tumores sintomáticos avançados, que não podem ser totalmente removidos por cirurgia, a octreotida diminui a diarreia secretora e os sintomas sistêmicos por meio da inibição da secreção hormonal, podendo retardar a evolução do tumor.

booksmedicos.org

2. Outras causas de diarreia – A octreotida inibe a secreção intestinal e exerce efeitos relacionados com a dose sobre a motilidade intestinal. Em baixas doses (50 mcg por via subcutânea), estimula a motilidade, ao passo que, em doses mais altas (p. ex., 100 a 250 mcg por via subcutânea), inibe a motilidade. A octreotida mostra-se efetiva em doses mais altas para o tratamento da diarreia causada por vagotomia ou síndrome do esvaziamento rápido, bem como para a diarreia causada pela síndrome do intestino curto ou pela Aids. A octreotida tem sido usada em doses baixas (50 mcg por via subcutânea) para estimular a motilidade do intestino delgado em pacientes com sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado ou pseudobstrução intestinal secundária à esclerodermia.

3. Outros usos – Em virtude de inibir a secreção pancreática, a octreotida pode ser valiosa em pacientes com fístula pancreática. A função da octreotida no tratamento dos tumores hipofisários (p. ex., acromegalia) é discutida no Capítulo 37. Algumas vezes, a octreotida é usada no controle do sangramento gastrintestinal (ver adiante).

Efeitos colaterais

O comprometimento da secreção pancreática pode causar esteatorreia, podendo resultar em deficiência das vitaminas lipossolúveis. As alterações na motilidade gastrintestinal causam náuseas, dor abdominal, flatulência e diarreia. Em virtude da inibição da contratilidade da vesícula biliar e das alterações na absorção de gordura, o uso da octreotida em longo prazo pode levar à formação de lama biliar ou cálculos biliares em mais de 50% dos pacientes, resultando, raramente, no desenvolvimento de colecistite aguda. Como a octreotida altera o equilíbrio entre a insulina, o glucagon e o hormônio do crescimento, podem ocorrer hiperglicemia ou, com menos frequência, hipoglicemia (em geral leve). O tratamento prolongado com octreotida pode resultar em hipotireoidismo. A octreotida também pode causar bradicardia.

■ FÁRMACOS USADOS NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A SII é um distúrbio recidivante crônico idiopático, caracterizado por desconforto abdominal (dor, distensão ou cólicas) em associação a alterações dos hábitos intestinais (diarreia, constipação ou ambas). Na presença de episódios de dor ou desconforto abdominal, o paciente percebe uma alteração na frequência ou na consistência das evacuações.

O tratamento farmacológico para a SII tem por objetivo aliviar a dor e o desconforto abdominais e melhorar a função intestinal. Para os pacientes com diarreia predominante, os fármacos antidiarreicos, em particular a loperamida, mostram-se úteis para reduzir a frequência das evacuações e a urgência fecal. Para pacientes com constipação predominante, o uso de suplementos de fibras pode amolecer as fezes e reduzir o esforço da defecação; todavia, o aumento na produção de gases pode exacerbar a distensão e o desconforto abdominal. Em consequência, os laxantes osmóticos, sobretudo o leite de magnésia, são bastante utilizados com vistas ao amolecimento das fezes e à promoção de um aumento na frequência das evacuações.

Para o tratamento da dor abdominal crônica, os antidepressivos tricíclicos em baixas doses (p. ex., amitriptilina ou desipramina, 10 a 50 mg/dia) parecem ser úteis (ver Capítulo 30). Quando administrados nessas doses, esses fármacos não exercem nenhum efeito sobre o humor, mas podem alterar o processamento central da informação aferente visceral. As propriedades anticolinérgicas desses fármacos também podem ter efeitos sobre a motilidade e a secreção gastrintestinais, reduzindo a frequência de defecação e a liquefação das fezes. Por fim, os antidepressivos tricíclicos podem alterar os receptores dos neurotransmissores entéricos, como a 5-HT, afetando a sensação aferente visceral.

Dispõem-se de vários outros fármacos especificamente desenvolvidos para o tratamento da SII.

ANTIESPASMÓDICOS (ANTICOLINÉRGICOS)

Alguns fármacos são desenvolvidos pela sua capacidade de aliviar a dor ou o desconforto abdominal por meio de ações antiespasmódicas. Entretanto, não foi constatado que o espasmo do intestino delgado ou do intestino grosso constitui uma causa importante de sintomas em pacientes com SII. Os antiespasmódicos atuam sobretudo por meio de atividade anticolinérgica. Os medicamentos de uso comum nessa classe incluem a **diciclomina** e a **hiosciamina** (ver Capítulo 8). Esses fármacos inibem os receptores colinérgicos muscarínicos no plexo entérico e no músculo liso. A eficácia dos antiespasmódicos para alívio dos sintomas abdominais nunca foi demonstrada de modo convincente. Quando administrados em baixas doses, exercem efeitos autônomos mínimos. Todavia, em doses mais altas, exibem efeitos anticolinérgicos adicionais significativos, como boca seca, distúrbios visuais, retenção urinária e constipação. Por essas razões, os antiespasmódicos raramente são utilizados.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_3 DA SEROTONINA

Os receptores 5-HT_3 no trato gastrintestinal ativam a sensação de dor aferente visceral por meio dos neurônios sensoriais extrínsecos do intestino para a medula espinal e o sistema nervoso central. A inibição dos receptores 5-HT_3 gastrintestinais aferentes pode reduzir a sensação aferente visceral desagradável, incluindo náuseas, distensão e dor. O bloqueio dos receptores 5-HT_3 centrais também diminui a resposta central à estimulação aferente visceral. Além disso, o bloqueio dos receptores 5-HT_3 nas terminações dos neurônios colinérgicos entéricos inibe a motilidade colônica, em particular no cólon esquerdo, aumentando o tempo total de trânsito colônico.

A **alosetrona** é um antagonista 5-HT_3, aprovada para o tratamento de pacientes com SII grave que apresentam diarreia (Figura 62-5). Quatro outros antagonistas 5-HT_3 (ondansetrona, granisetrona, dolasetrona e palonosetrona) foram aprovados para a prevenção e o tratamento das náuseas e dos vômitos (ver "Antieméticos"); todavia, a sua eficácia no tratamento da SII não foi estabelecida. As diferenças entre esses antagonistas 5-HT_3 que determinam seus efeitos farmacodinâmicos ainda não foram bem estudadas.

Farmacocinética e farmacodinâmica

A alosetrona é um antagonista muito potente e seletivo do receptor 5-HT_3. Sofre rápida absorção pelo trato gastrintestinal,

booksmedicos.org

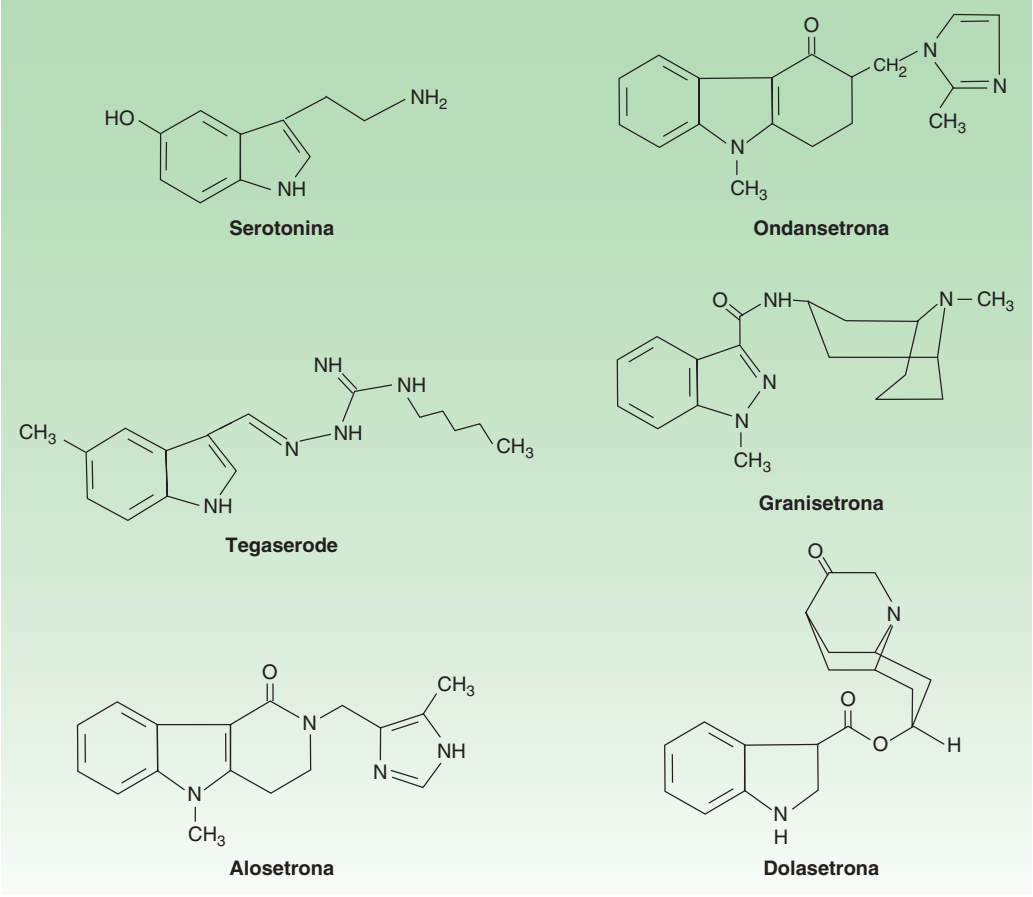


FIGURA 62-5 Estrutura química da 5-HT; os antagonistas dos receptores 5-HT_3, ondansetrona, granisetona, dolasetrona e alosetrona; e o agonista parcial dos receptores 5-HT_4, tegaserode.

com biodisponibilidade de 50 a 60% e meia-vida plasmática de 1,5 hora, porém com duração de ação muito mais longa. A alosetrona sofre extenso metabolismo hepático pelo citocromo P450, com excreção renal da maioria dos metabólitos. O fármaco liga-se com maior afinidade e dissocia-se mais lentamente dos receptores 5-HT_3 do que os outros antagonistas 5-HT_3, o que pode explicar a sua longa duração de ação.

Usos clínicos

A alosetrona está aprovada para o tratamento de mulheres com SII grave, nas quais a diarreia constitui o sintoma predominante ("SII com diarreia predominante"). A eficácia do fármaco nos homens ainda não foi estabelecida. Em uma dose de 1 mg, 1 ou 2 vezes ao dia, a alosetrona diminui a dor abdominal baixa, as cólicas, a urgência e a diarreia associadas à SII. Cerca de 50 a 60% dos pacientes relatam alívio adequado da dor e do desconforto com a alosetrona, em comparação com 30 a 40% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, produz uma redução no número médio de evacuações por dia, bem como melhora na consistência das fezes. A alosetrona não foi avaliada para o tratamento de outras causas de diarreia.

Efeitos colaterais

Diferentemente do excelente perfil de segurança de outros antagonistas dos receptores 5-HT_3, a alosetrona está associada a uma toxicidade gastrintestinal rara, porém grave. Ocorre constipação em até 30% dos pacientes com SII com diarreia predominante, exigindo a interrupção do fármaco em 10% dos casos. Ocorreram complicações graves da constipação intestinal, exigindo hospitalização ou cirurgia, em 1 em cada 1.000 pacientes. Foram relatados episódios de colite isquêmica – alguns fatais – em até 3 de cada 1.000 pacientes. Tendo em vista a gravidade desses eventos adversos, a alosetrona tem o seu uso restrito a mulheres com SII grave com diarreia predominante, que não respondem à terapia convencional e que foram orientadas sobre os riscos e benefícios relativos.

Interações medicamentosas

Apesar de ser metabolizada por várias enzimas CYP, a alosetrona não parece ter interações clinicamente significativas com outros fármacos.

ATIVADORES DOS CANAIS DE CLORETO

Conforme discutido anteriormente, a **lubiprostona** é um derivado do ácido prostanoico, que estimula o canal de cloreto tipo 2 (CIC-2) no intestino delgado. A lubiprostona foi aprovada para o tratamento de mulheres com SII que apresentam constipação intestinal predominante. A sua eficácia para homens com SII ainda não foi comprovada. A dose aprovada para tratamento da SII é de 8 mcg, duas vezes ao dia (em comparação com 24 mcg, 2 vezes ao dia, para a constipação crônica). Nos ensaios clínicos

booksmedicos.org

realizados, a lubiprostona produziu um benefício clínico modesto – apenas 8% a mais de pacientes do que no grupo placebo. A lubiprostona está classificada dentro da categoria C para gravidez, e o seu uso deve ser evitado em mulheres em idade fértil.

Conforme discutido anteriormente, a **linaclotida** é um agonista da guanililciclase C, que leva à ativação do CFTR no intestino delgado, com estimulação da secreção intestinal rica em cloreto. A linaclotida está aprovada para o tratamento de adultos com SII que apresentam constipação intestinal, em uma dose de 290 mcg, uma vez ao dia (em comparação com 145 mcg, uma vez ao dia, para a constipação crônica). Nos ensaios clínicos realizados, até 25% mais de pacientes tratados com linaclotida, em comparação com o grupo placebo, demonstraram uma melhora clínica significativa. A linaclotida é classificada na categoria C para gravidez e está contraindicada para pacientes pediátricos.

Em virtude de seu alto custo e da falta de informação acerca de sua segurança e eficácia em longo prazo, a função desses fármacos no tratamento da SII com constipação intestinal permanece incerta. Nenhum dos agentes foi comparado com outros laxativos de menor custo (p. ex., leite de magnésia).

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

As náuseas e os vômitos podem constituir manifestações de uma ampla variedade de condições, como efeitos colaterais de medicações, distúrbios sistêmicos ou infecções, gravidez, disfunção vestibular, infecção do sistema nervoso central ou elevação da pressão, peritonite, distúrbios hepatobiliares, radioterapia ou quimioterapia e obstrução, dismotilidade ou infecções gastrintestinais.

FISIOPATOLOGIA

O "centro do vômito" no tronco encefálico é uma região neuronal imprecisamente organizada dentro da formação reticular lateral do bulbo, que coordena o complexo ato do vômito por meio de interações com os nervos cranianos VIII e X e redes neurais no núcleo do trato solitário, que controlam os centros respiratório da salivação e vasomotor. Foram identificadas concentrações elevadas de receptores muscarínicos M_1, histamínicos H_1, de neurocinina I (NK_1) e serotonina 5-HT_3 no centro do vômito (Figura 62-6).

Existem quatro fontes importantes de influxo aferente para o centro do vômito:

1. A "zona de gatilho quimiorreceptora" ou área postrema localiza-se na extremidade caudal do quarto ventrículo. Encontra-se fora da barreira hematencefálica, porém acessível a estímulos emetogênicos no sangue ou no líquido cerebrospinal. A zona de gatilho quimiorreceptora é rica em receptores D_2 dopamínicos e receptores opioides e, possivelmente, receptores 5-HT_3 de serotonina e receptores NK_1.
2. O sistema vestibular é importante na cinetose por meio do nervo craniano VIII. É rico em receptores M_1 muscarínicos e H_1 histamínicos.

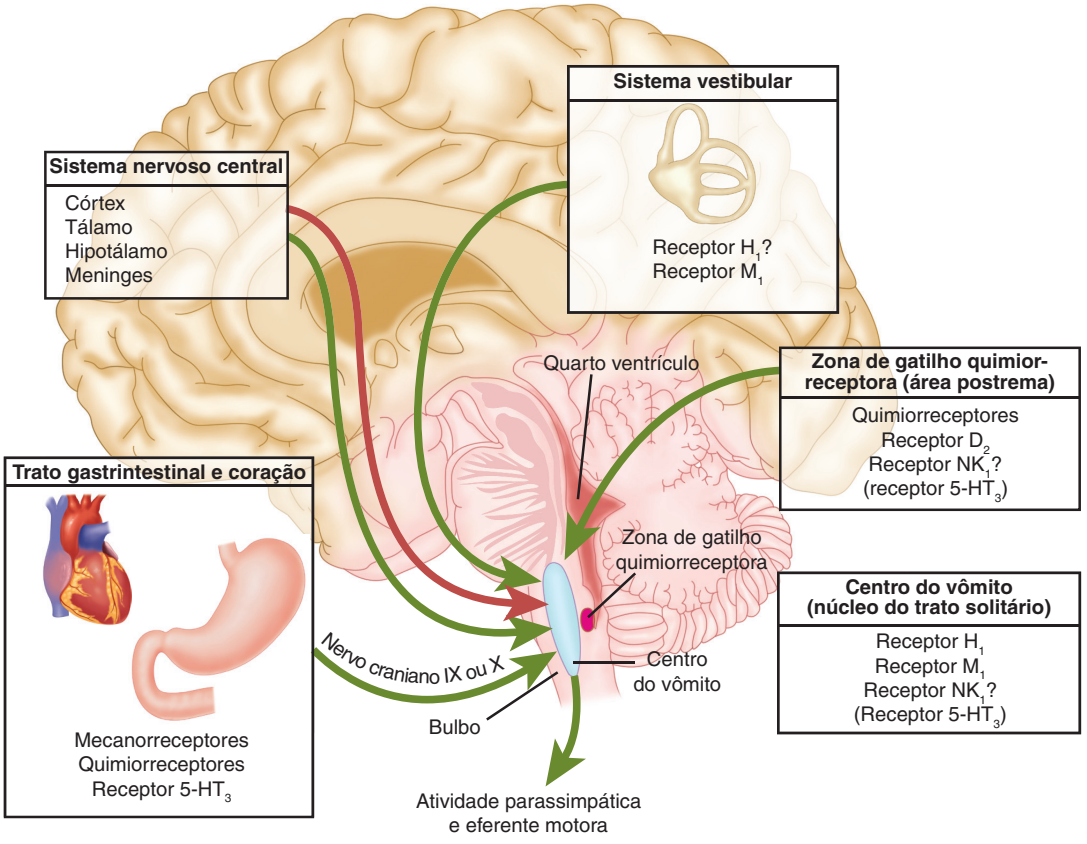


FIGURA 62-6 Vias neurológicas envolvidas na patogênese das náuseas e dos vômitos (ver o texto). (Adaptada, com autorização, de Krakauer EL et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 2005;352:817. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. Reimpressa, com permissão da Massachusetts Medical Society.)

booksmedicos.org

3. Os nervos aferentes vagais e espinais do trato gastrintestinal são ricos em receptores 5-HT_3. A irritação da mucosa gastrintestinal por quimioterapia, radioterapia, distensão ou gastrenterite infecciosa aguda determina a liberação de 5-HT da mucosa e a ativação desses receptores, que estimulam o influxo aferente vagal para o centro do vômito e a zona de gatilho quimiorreceptora.
4. O sistema nervoso central desempenha um papel no vômito, devido a transtornos psiquiátricos, estresse e vômito antecipatório antes da quimioterapia para o câncer.

A identificação dos diferentes neurotransmissores envolvidos no vômito possibilitou o desenvolvimento de um grupo distinto de fármacos antieméticos, que possuem afinidade por vários receptores. Com frequência, são usadas associações de fármacos antieméticos com diferentes mecanismos de ação, sobretudo em pacientes com vômitos causados por agentes quimioterápicos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_3 DE SEROTONINA

Farmacocinética e farmacodinâmica

Os antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_3 possuem propriedades antieméticas potentes, que são mediadas, em parte, por meio do bloqueio dos receptores 5-HT_3 centrais no centro do vômito e na zona de gatilho quimiorreceptora, porém principalmente pelo bloqueio dos receptores 5-HT_3 periféricos nos nervos aferentes espinais e vagais intestinais extrínsecos. A ação antiemética desses fármacos limita-se aos vômitos atribuíveis à estimulação vagal (p. ex., pós-operatórios) e à quimioterapia; outros estímulos eméticos, como a cinetose, são pouco controlados.

Nos Estados Unidos, dispõe-se de quatro fármacos: a **ondansetrona**, a **granisetrona**, a **dolasetrona** e a **palonosetrona**. (A **tropisetrona** está disponível fora dos Estados Unidos.) Os primeiros três fármacos (ondansetrona, granisetrona e dolasetrona, Figura 62-5) apresentam uma meia-vida sérica de 4 a 9 horas e podem ser administrados uma vez ao dia, por via oral ou por via intravenosa. Todos esses três fármacos têm eficácia e tolerabilidade comparáveis quando administrados em doses equipotentes. A palonosetrona é um agente intravenoso mais recente, que exibe maior afinidade pelo receptor 5-HT_3 e apresenta meia-vida sérica longa de 40 horas. Todos os quatro fármacos sofrem extenso metabolismo hepático e são eliminados por excreção renal e hepática. Entretanto, não há necessidade de redução da dose em pacientes geriátricos ou naqueles com insuficiência renal. Para pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessário reduzir a dose de ondansetrona.

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 não inibem os receptores dopamínicos ou muscarínicos. Não exercem efeitos sobre a motilidade esofágica ou gástrica, mas podem retardar o trânsito colônico.

Usos clínicos

1. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia – Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 constituem os principais agentes para a prevenção das náuseas e dos vômitos agudos induzidos pela quimioterapia. Quando usados isoladamente, esses fármacos têm pouca ou nenhuma eficácia na prevenção das náuseas e dos vômitos tardios (i.e., que ocorrem > 24 horas após a quimioterapia). Os fármacos são mais efetivos quando administrados em dose única por injeção intravenosa, 30 minutos antes da administração da quimioterapia, nas seguintes doses: ondansetrona, 8 mg; granisetrona, 1 mg; dolasetrona, 100 mg; ou palonosetrona, 0,25 mg. Uma dose oral única administrada uma hora antes da quimioterapia pode ser igualmente efetiva nos seguintes esquemas: ondansetrona, 8 mg, 2 vezes ao dia ou 24 mg, 1 vez ao dia; granisetrona, 2 mg; dolasetrona, 100 mg. Embora os antagonistas dos receptores 5-HT_3 sejam efetivos como fármacos isolados para a prevenção das náuseas e dos vômitos induzidos por quimioterapia, sua eficácia é potencializada pela terapia de combinação com um corticosteroide (dexametasona) e um antagonista dos receptores NK_1 (ver adiante).

2. Náuseas e vômitos pós-operatórios e pós-radioterapia – Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 são usados na prevenção ou no tratamento das náuseas ou dos vômitos pós-operatórios. Em virtude dos efeitos colaterais e das restrições aumentadas no uso de outros fármacos antieméticos, os antagonistas dos receptores 5-HT_3 estão sendo cada vez mais utilizados para essa indicação. Mostram-se também efetivos na prevenção e no tratamento das náuseas e dos vômitos em pacientes submetidos à radioterapia corporal total ou do abdome.

Efeitos colaterais

Os antagonistas dos receptores 5-HT_3 são agentes bem tolerados, com excelente perfil de segurança. Os efeitos colaterais mais relatados consistem em cefaleia, tontura e constipação intestinal. Todos os quatro fármacos provocam um prolongamento pequeno, porém estatisticamente significativo, do intervalo QT, que é mais pronunciado com a dolasetrona. Embora as arritmias cardíacas não tenham sido associadas ao uso da dolasetrona, esse fármaco não deve ser administrado a pacientes com prolongamento do intervalo QT nem em associação a outras medicações passíveis de prolongar esse intervalo (ver Capítulo 14).

Interações medicamentosas

Não foi relatada nenhuma interação medicamentosa significativa com os antagonistas dos receptores 5-HT_3. Todos os quatro fármacos sofrem certo grau de metabolismo pelo sistema hepático do citocromo P450, porém não parecem afetar o metabolismo de outros fármacos. Entretanto, outros fármacos podem reduzir a depuração hepática dos antagonistas dos receptores 5-HT_3, alterando a sua meia-vida.

CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona) possuem propriedades antieméticas, porém a base desses efeitos permanece desconhecida. A farmacologia dessa classe de fármacos é discutida no Capítulo 39. Esses fármacos parecem aumentar a eficácia dos antagonistas dos receptores 5-HT_3 para a prevenção das náuseas e dos vômitos agudos e tardios em pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia moderada a muito emetogênicos. Embora diversos corticosteroides tenham sido utilizados, costuma-se administrar dexametasona, em uma dose de 8 a 20 mg por via intravenosa antes da quimioterapia, seguida de 8 mg por dia, por via oral, durante 2 a 4 dias.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE NEUROCININA

Os antagonistas dos receptores de neurocinina 1 (NK_1) possuem propriedades antieméticas, que são mediadas por meio

booksmedicos.org

do bloqueio central na área postrema. O **aprepitanto** (uma formulação oral) é um antagonista altamente seletivo dos receptores NK_1, que atravessa a barreira hematencefálica e ocupa os receptores NK_1 cerebrais. Não tem nenhuma afinidade pelos receptores de serotonina, dopamina ou corticosteroides. O **fosaprepitanto** é uma formulação intravenosa convertida em aprepitanto dentro de 30 minutos após a sua infusão.

Farmacocinética

A biodisponibilidade oral do aprepitanto é de 65%, e a sua meia-vida sérica é de 12 horas. O aprepitanto é metabolizado pelo fígado, principalmente pela via CYP3A4.

Usos clínicos

O aprepitanto é usado em associação com antagonistas dos receptores 5-HT_3 e corticosteroides na prevenção das náuseas e dos vômitos tardios e agudos em consequência de esquemas quimioterápicos muito emetogênicos. A terapia combinada com aprepitanto, um antagonista dos receptores 5-HT_3, e dexametasona impede a ocorrência de vômitos agudos em 80 a 90% dos pacientes, em comparação com menos de 70% tratados sem aprepitanto. Ocorre prevenção dos vômitos tardios em mais de 70% dos pacientes que recebem terapia combinada *versus* 30 a 50% tratados sem aprepitanto. Os antagonistas dos receptores NK_1 podem ser administrados por 3 dias, de acordo com o seguinte esquema: 125 mg de aprepitanto oral ou 115 mg de fosaprepitanto intravenoso, administrados 1 hora antes da quimioterapia e seguidos de aprepitanto oral, 80 mg/dia, durante 2 dias após a quimioterapia.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

O aprepitanto pode estar associado a fadiga, tontura e diarreia. O fármaco é metabolizado pela CYP3A4 e pode inibir o metabolismo de outros fármacos metabolizados pela via da CYP3A4. Vários fármacos quimioterápicos são metabolizados pela CYP3A4, como o docetaxel, o paclitaxel, o etoposídeo, o irinotecano, o imatinibe, a vimblastina e a vincristina. Os fármacos que inibem o metabolismo da CYP3A4 podem aumentar de forma significativa os níveis plasmáticos de aprepitanto (p. ex., cetoconazol, ciprofloxacino, claritromicina, nefazodona, ritonavir, nelfinavir, verapamil e quinidina). O aprepitanto diminui a razão normalizada internacional (INR) em pacientes em uso de varfarina.

FENOTIAZINAS E BUTIROFENONAS

As fenotiazinas são fármacos antipsicóticos que podem ser utilizados pelas suas potentes propriedades antieméticas e sedativas (ver Capítulo 29). As propriedades antieméticas das fenotiazinas são mediadas por meio da inibição dos receptores dopamínicos e muscarínicos. As propriedades sedativas devem-se à sua atividade anti-histamínica. Os agentes mais comumente usados como antieméticos são a **proclorperazina**, a **prometazina** e a **tietilperazina**.

As butirofenonas antipsicóticas também possuem propriedades antieméticas, em virtude do bloqueio dopaminérgico central (ver Capítulo 29). O principal agente utilizado é o **droperidol**, que pode ser administrado por injeção intramuscular ou intravenosa. Em doses antieméticas, o droperidol é um sedativo extremamente forte. Anteriormente, era muito utilizado para as náuseas e para os vômitos pós-operatórios, em associação com opiáceos e benzodiazepínicos, com vistas à sedação em procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, à neuroleptanalgesia e à indução e manutenção da anestesia geral. Podem ocorrer efeitos extrapiramidais e hipotensão. O droperidol pode prolongar o intervalo QT, resultando, raramente, em episódios fatais de taquicardia ventricular, incluindo *torsades de pointes*. Por conseguinte, o droperidol não deve ser administrado a pacientes com prolongamento do intervalo QT e só deve ser usado em pacientes que não responderam de modo satisfatório a fármacos alternativos.

BENZAMIDAS SUBSTITUÍDAS

As benzamidas substituídas incluem a **metoclopramida** (já abordada) e a **trimetobenzamida**. Acredita-se que o principal mecanismo de ação antiemética desses fármacos consiste no bloqueio dos receptores dopamínicos. A trimetobenzamida também apresenta atividade anti-histamínica fraca. Para a prevenção e o tratamento das náuseas e dos vômitos, a metoclopramida pode ser administrada na dose relativamente alta de 10 a 20 mg, por via oral ou intravenosa, a cada 6 horas. A dose habitual de trimetobenzamida é de 300 mg, por via oral, ou 200 mg, por injeção intramuscular. Os principais efeitos colaterais desses antagonistas dopamínicos centrais são extrapiramidais: inquietação, distonia e sintomas parkinsonianos.

ANTI-HISTAMÍNICOS H_1 E FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

A farmacologia dos anticolinérgicos é discutida no Capítulo 8, e a dos fármacos anti-histamínicos H_1, no Capítulo 16. Como agentes isolados, esses fármacos possuem atividade antiemética fraca, embora sejam de particular utilidade na prevenção ou no tratamento da cinetose. Seu uso pode ser limitado pela ocorrência de tontura, sedação, confusão, boca seca, cicloplegia e retenção urinária. A **difenidramina** e um de seus sais, o **dimenidrinato**, são antagonistas dos receptores H_1 de histamina de primeira geração, que também possuem propriedades anticolinérgicas significativas. Em virtude de suas propriedades sedativas, a difenidramina é muito utilizada em associação com outros antieméticos para o tratamento dos vômitos induzidos pela quimioterapia. A **meclizina** é um fármaco anti-histamínico H_1 com propriedades anticolinérgicas mínimas, que também produz menos sedação. É utilizada na prevenção da cinetose e no tratamento da vertigem causada por disfunção do labirinto.

A **hioscina** (escopolamina), um protótipo dos antagonistas dos receptores muscarínicos, é um dos melhores agentes para a prevenção da cinetose. Entretanto, apresenta uma incidência muito alta de efeitos anticolinérgicos quando administrada por via oral ou parenteral. É mais bem tolerada na forma de adesivo transdérmico. A sua superioridade em relação ao dimenidrinato não foi comprovada.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos, como o lorazepam ou o diazepam, são utilizados antes do início da quimioterapia para reduzir os vômitos antecipatórios ou os vômitos causados pela ansiedade. A farmacologia desses fármacos é apresentada no Capítulo 22.

booksmedicos.org

CANABINOIDES

O **dronabinol** é o Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC), a principal substância psicoativa da maconha (ver Capítulo 32). Após ingestão oral, o fármaco é quase todo absorvido, porém sofre metabolismo hepático de primeira passagem significativo. Os metabólitos são excretados lentamente durante vários dias a semanas nas fezes e na urina. À semelhança da maconha não purificada, o dronabinol é um fármaco psicoativo utilizado clinicamente como estimulante do apetite e como antiemético; todavia, os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não estão elucidados. Devido à disponibilidade de fármacos mais efetivos, o dronabinol, hoje, é pouco usado na prevenção das náuseas e dos vômitos induzidos por quimioterapia. A terapia de combinação com fenotiazinas proporciona uma ação antiemética sinérgica e parece atenuar os efeitos colaterais de ambos os agentes. O dronabinol é, geralmente, administrado em uma dose de 5 mg/m^2, antes da quimioterapia, e a cada 2 a 4 horas, quando necessário. Os efeitos colaterais consistem em euforia, disforia, sedação, alucinações, boca seca e aumento do apetite. Apresenta alguns efeitos autônomos, que podem resultar em taquicardia, congestão da conjuntiva e hipotensão ortostática. O dronabinol não apresenta interações medicamentosas significativas, mas pode potencializar os efeitos clínicos de outros fármacos psicoativos.

A **nabilona** é um análogo do THC, disponível em outros países e atualmente aprovada para uso nos Estados Unidos.

■ FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A DII compreende duas doenças distintas: a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. A etiologia e a patogênese desses distúrbios permanecem desconhecidas. Por esse motivo, o tratamento farmacológico dos distúrbios intestinais inflamatórios com frequência envolve fármacos que pertencem a diferentes classes terapêuticas e que possuem mecanismos de ação anti-inflamatória diferentes, porém inespecíficos. Os fármacos usados no tratamento da DII são selecionados com base na gravidade da doença, na resposta e na toxicidade medicamentosa (Figura 62-7).

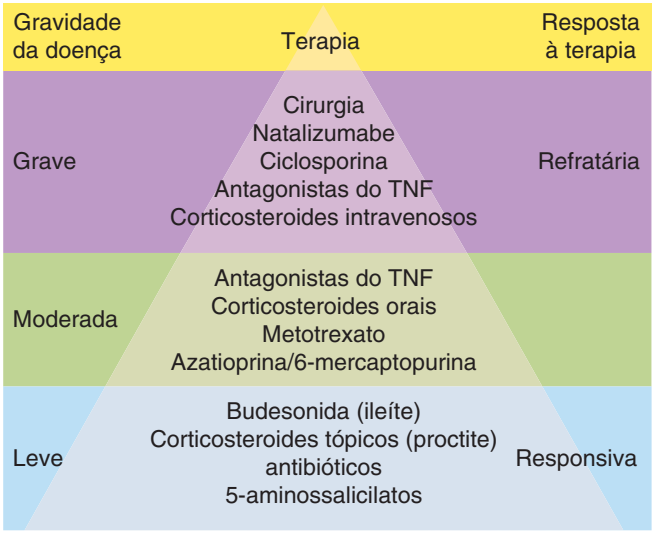


FIGURA 62-7 Modelo de pirâmide terapêutica para as doenças inflamatórias intestinais. A escolha do tratamento baseia-se tanto na gravidade da doença como na resposta à terapia. Os agentes localizados na base da pirâmide são menos eficazes, porém apresentam menor risco de efeitos colaterais graves. Os fármacos podem ser utilizados isoladamente ou em várias associações. Pacientes com doença leve podem ser tratados com 5-aminossalicilatos (com retocolite ulcerativa ou colite de Crohn), corticosteroides tópicos (retocolite ulcerativa), antibióticos (retocolite de Crohn ou doença perianal de Crohn) ou budesonida (ileíte de Crohn). Pacientes com doença moderada ou aqueles que não respondem à terapia inicial para a doença leve podem ser tratados com corticosteroides orais com vistas à remissão da doença, imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) para promover ou manter a remissão da doença, ou com anticorpos anti-TNF. Pacientes com doença moderada que não respondem a outras terapias ou aqueles com doença grave podem necessitar de corticosteroides intravenosos, anticorpos anti-TNF ou cirurgia. O natalizumabe é reservado para pacientes com doença de Crohn grave que não responderam aos imunomoduladores e antagonistas do TNF. A ciclosporina é utilizada primariamente para pacientes com retocolite ulcerativa grave que não responderam a um ciclo de corticosteroides intravenosos. TNF, fator de necrose tumoral.

AMINOSSALICILATOS

Química e formulações

Os fármacos que contêm **ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)** foram usados com sucesso durante décadas no tratamento das DII (Figura 62-8). O 5-ASA difere do ácido salicílico apenas pela adição de um grupo amino na posição 5 (meta). Acredita-se que os aminossalicilatos atuam topicamente (e não em nível sistêmico) nas áreas de mucosa gastrintestinal enferma. Até 80% do 5-ASA aquosos não formulados são absorvidos pelo intestino delgado e não alcançam a parte distal do intestino delgado ou o cólon em quantidades apreciáveis. Para superar a rápida absorção do 5-ASA pela porção proximal do intestino delgado, foram desenvolvidas diversas formulações visando liberar o fármaco em vários segmentos distais do intestino delgado ou no cólon. Essas formulações incluem a **sulfassalazina**, a **olsalazina**, a **balsalazida** e várias formas de mesalazina.

1. Compostos azo – A sulfassalazina, a balsalazida e a olsalazina contêm 5-ASA ligado por uma ligação azo (N=N) a um composto inerte ou a outra molécula de 5-ASA (Figura 62-8). Na sulfassalazina, o 5-ASA liga-se a uma sulfapiridina; na balsalazida, o 5-ASA está ligado à 4-aminobenzoil-β-alanina; na olsalazina, ocorre ligação de duas moléculas de 5-ASA. A estrutura azo diminui bastante a absorção do fármaco original pelo intestino delgado. No íleo terminal e no cólon, as bactérias residentes clivam a ligação azo por meio de uma enzima azorredutase, liberando o 5-ASA ativo. Em consequência, o fármaco ativo torna-se disponível em altas concentrações no íleo terminal ou no cólon.

2. Compostos de mesalazina – Foram desenvolvidas outras formulações comerciais que acondicionam o próprio 5-ASA de várias maneiras, a fim de liberar o fármaco em diferentes segmentos do intestino delgado ou grosso. Essas formulações de 5-ASA são conhecidas genericamente como **mesalazina**. Existe uma formulação de mesalazina que contém micrograânulos de liberação controlada, os quais liberam o 5-ASA em toda a extensão do intestino delgado (Figura 62-9). Duas outras

booksmedicos.org

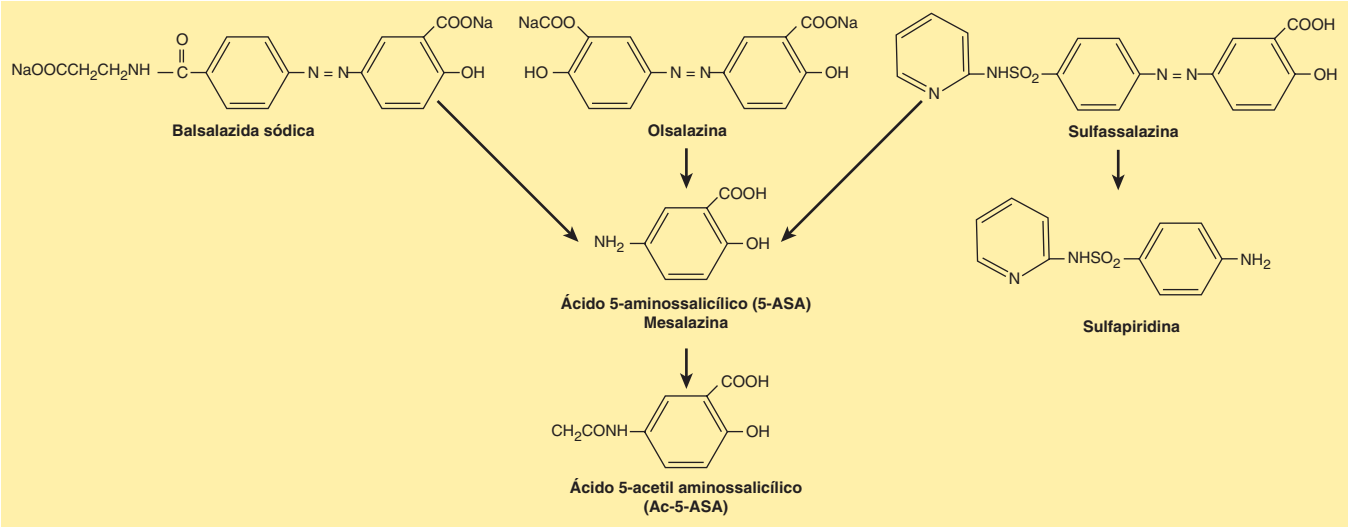


FIGURA 62-8 Estruturas químicas e metabolismo dos aminossalicilatos. Os compostos azo (balsalazida, olsalazina, sulfassalazina) são convertidos pela azorredutase bacteriana em ácido 5-aminossalicílico (mesalazina, o componente terapêutico ativo.

formulações apresentam 5-ASA recoberto por uma resina sensível ao pH, que se dissolve em pH de 6 a 7 (o pH encontrado no íleo distal e cólon proximal). Outra formulação também utiliza uma resina dependente de pH, que envolve um núcleo de multimatriz. Com a dissolução da resina sensível ao pH no cólon, a água penetra lentamente no núcleo hidrofílico e lipofílico, com liberação lenta de mesalazina em toda a extensão do cólon. O 5-ASA também pode ser liberado em altas concentrações no reto e no cólon sigmoide por meio de formulações de enema ou supositórios.

Farmacocinética e farmacodinâmica

Embora o 5-ASA não formulado seja absorvido de imediato pelo intestino delgado, a sua absorção pelo cólon é extremamente lenta. Em contrapartida, cerca de 20 a 30% do 5-ASA das formulações orais atuais de mesalazina sofrem absorção sistêmica no intestino delgado. O 5-ASA absorvido sofre *N*-acetilação no epitélio intestinal e no fígado, resultando em um metabólito que carece de atividade anti-inflamatória significativa. O metabólito acetilado é excretado pelos rins.

Entre os compostos azo, 10% da sulfassalazina e menos de 1% da balsalazida são absorvidos na forma de compostos nativos. Após decomposição da sulfassalazina pela azorredutase, mais de 85% da molécula carreadora de sulfapiridina sofre absorção pelo cólon. A sulfapiridina sofre metabolismo (incluindo acetilação), seguido de excreção renal. Em contrapartida, após a decomposição da azorredutase, mais de 70% do peptídeo carreador é recuperado em sua forma intacta nas fezes, ocorrendo absorção sistêmica de apenas uma pequena quantidade.

O mecanismo de ação do 5-ASA não está bem esclarecido. A ação primária do salicilato e de outros AINEs deve-se ao bloqueio da síntese de prostaglandinas pela inibição da cicloxigenase. Todavia, os aminossalicilatos possuem efeitos variáveis sobre a produção de prostaglandinas. Acredita-se que o 5-ASA modula os mediadores inflamatórios derivados das vias da cicloxigenase e da lipoxigenase. Outros mecanismos potenciais de ação dos fármacos de 5-ASA estão relacionados com a sua capacidade de interferir na produção das citocinas inflamatórias. O 5-ASA inibe a atividade do fator nuclear κB (NF-κB), um importante fator de transcrição das citocinas pró-inflamatórias. O 5-ASA

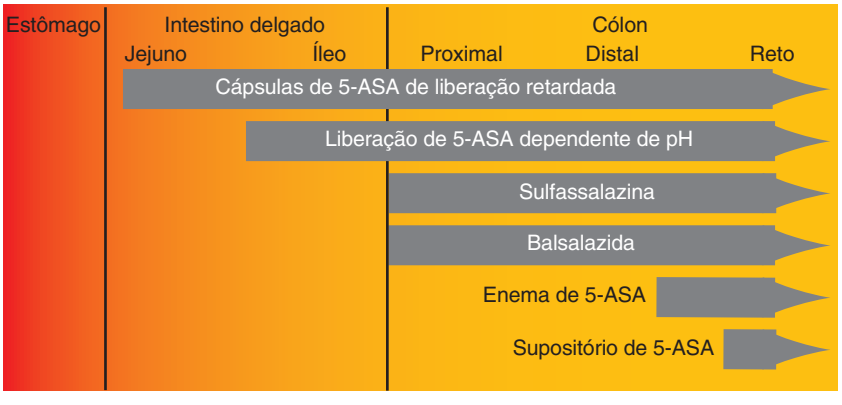


FIGURA 62-9 Locais de liberação do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) de diferentes formulações no intestino delgado e intestino grosso.

booksmedicos.org

também pode inibir as funções celulares das células *natural killer*, dos linfócitos da mucosa e dos macrófagos, podendo remover metabólitos reativos do oxigênio.

Usos clínicos

Os fármacos 5-ASA induzem e mantêm a remissão na retocolite ulcerativa e são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da retocolite ulcerativa ativa de leve a moderada. Sua eficácia na doença de Crohn ainda não está comprovada, embora muitos médicos utilizem fármacos 5-ASA como terapia de primeira linha para a doença leve a moderada que acomete o cólon ou o íleo distal.

A eficácia da terapia com 5-ASA depende, em parte, da obtenção de concentrações elevadas do fármaco no local da doença ativa. Por conseguinte, os supositórios ou enemas de 5-ASA mostram-se úteis em pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn restrita ao reto (proctite) ou ao cólon distal (proctossigmoidite). Nos pacientes com retocolite ulcerativa ou colite de Crohn que se estende até o cólon proximal, tanto os compostos azo como as formulações de mesalazina são úteis. Para o tratamento da doença de Crohn que acomete o intestino delgado, os compostos de mesalazina, que liberam 5-ASA no intestino delgado, têm uma vantagem teórica sobre os compostos azo.

Efeitos colaterais

A sulfassalazina apresenta uma incidência elevada de efeitos colaterais, a maioria atribuível aos efeitos sistêmicos da molécula de sulfapiridina. Os acetiladores lentos da sulfapiridina apresentam efeitos colaterais mais frequentes e mais graves do que os acetiladores rápidos. Até 40% dos pacientes não conseguem tolerar doses terapêuticas de sulfassalazina. Os problemas mais comuns estão relacionados com a dose, e consistem em náuseas, desconforto gastrintestinal, cefaleias, artralgias, mialgias, supressão da medula óssea e mal-estar. A hipersensibilidade à sulfapiridina (ou, raramente, ao 5-ASA) pode resultar em febre, dermatite esfoliativa, pancreatite, pneumonite, anemia hemolítica, pericardite ou hepatite. A sulfassalazina também tem sido associada à oligospermia, que desaparece com a interrupção do fármaco. A sulfassalazina compromete a absorção e o processamento do folato; por conseguinte, recomenda-se uma suplementação dietética com 1 mg/dia de ácido fólico.

Diferentemente da sulfassalazina, outras formulações de aminossalicilatos são bem toleradas. Na maioria dos estudos clínicos conduzidos, a frequência de eventos adversos associados ao fármaco assemelha-se àquela observada em pacientes tratados com placebo. Por motivos ainda não esclarecidos, a olsalazina pode estimular a ocorrência de diarreia secretora – que não deve ser confundida com DII ativa – em 10% dos pacientes. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade raras com todos os aminossalicilatos, porém muito menos comuns do que com a sulfassalazina. Estudos cuidadosos documentaram alterações sutis, indicando lesão tubular renal em pacientes tratados com altas doses de aminossalicilatos. Foram relatados casos raros de nefrite intersticial, sobretudo em associação a doses altas de formulações de mesalazina, podendo o processo ser atribuído aos níveis séricos mais elevados de 5-ASA alcançados com esses fármacos. A sulfassalazina e outros aminossalicilatos raramente provocam o agravamento da colite, que pode ser interpretado de modo incorreto como colite refratária.

GLICOCORTICOIDES

Farmacocinética e farmacodinâmica

Na prática gastrintestinal, a **prednisona** e a **prednisolona** constituem os glicocorticoides orais usados com mais frequência. Esses fármacos têm duração intermediária de atividade biológica, permitindo a administração de uma dose, uma vez ao dia.

Os enemas, a espuma ou os supositórios de hidrocortisona são usados para maximizar os efeitos sobre o tecido colônico e minimizar a absorção sistêmica por meio de tratamento tópico da DII ativa no reto e no cólon sigmoide. A absorção de hidrocortisona é reduzida com a sua administração retal, embora 15 a 30% da dose administrada seja absorvida.

A **budesonida** é um potente análogo sintético da prednisolona, que possui alta afinidade pelo receptor de glicocorticoides, mas que sofre rápido metabolismo hepático de primeira passagem (em parte pela CYP3A4), resultando em baixa biodisponibilidade oral. Dispõe-se de duas formulações orais de liberação retardada controlada por pH de budesonida, que liberam o fármaco no íleo distal e no cólon (pH > 5,5) ou no cólon (pH > 7), onde é absorvido. A biodisponibilidade das cápsulas de budesonida de liberação controlada é de cerca de 10%.

Como em outros tecidos, os glicocorticoides inibem a produção das citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-1) e das quimiocinas (IL-8); reduzem a expressão das moléculas de adesão das células inflamatórias, e inibem a transcrição gênica da óxido nítrico sintase, fosfolipase A_2, cicloxigenase-2 e NF-κB.

Usos clínicos

Os glicocorticoides são comumente usados no tratamento de pacientes com DII ativa moderada a grave. A doença ativa costuma ser tratada com uma dose oral inicial de 40 a 60 mg/dia de prednisona ou prednisolona. O uso de doses mais altas não demonstrou ser mais eficaz e produz efeitos colaterais significativamente maiores. Quando o paciente responde à terapia inicial (em geral, dentro de 1 a 2 semanas), a dose é reduzida de modo gradual, para minimizar o desenvolvimento dos efeitos colaterais. Em pacientes com enfermidade grave, os fármacos são administrados por via intravenosa.

Para o tratamento da DII que acomete o reto ou o cólon sigmoide, prefere-se a administração retal de glicocorticoides, devido a sua menor absorção sistêmica.

As formulações orais de budesonida de liberação controlada (9 mg/dia) descritas anteriormente são usadas no tratamento da doença de Crohn leve a moderada que acomete o íleo e o cólon proximal e da retocolite ulcerativa. Essas formulações são ligeiramente menos efetivas do que a prednisolona na obtenção de uma remissão clínica, porém apresentam um número menor de efeitos.

Os corticosteroides não são úteis para manter a remissão da doença. Para esse propósito, devem-se utilizar outras medicações, como aminossalicilatos ou agentes imunossupressores.

Efeitos colaterais

As formulações orais de budesonida de liberação controlada são metabolizadas extensamente no fígado pela CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 podem aumentar várias vezes os níveis plasmáticos de budesonida, aumentando a probabilidade de efeitos colaterais. Os efeitos adversos gerais dos glicocorticoides são revisados no Capítulo 39.

booksmedicos.org

ANÁLOGOS DA PURINA: AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA

Farmacocinética e farmacodinâmica

A azatioprina e a 6-mercaptopurina (6-MP) são antimetabólitos da purina, com propriedades imunossupressoras (ver Capítulos 54 e 55).

A biodisponibilidade da azatioprina (80%) é maior do que a da 6-MP (50%). Após absorção, a azatioprina é rapidamente convertida em 6-MP por meio de um processo não enzimático. Na sequência, a 6-MP sofre biotransformação complexa por meio de enzimas catabólicas competitivas (xantina oxidase e tiopurina metiltransferase), as quais produzem metabólitos inativos, e por meio de vias anabólicas, que levam à formação de nucleotídeos de tioguanina ativos. A azatioprina e a 6-MP apresentam meia-vida sérica de menos de 2 horas; entretanto, os nucleotídeos de 6-tioguanina ativos concentram-se nas células, resultando em meia-vida prolongada de vários dias. A cinética prolongada do nucleotídeo de 6-tioguanina resulta em demora mediana de 17 semanas para o aparecimento do benefício terapêutico da azatioprina ou 6-MP orais em pacientes com DII.

Usos clínicos

A azatioprina e a 6-MP são agentes importantes na indução e na manutenção da remissão da retocolite ulcerativa e da doença de Crohn. Embora a dose ideal seja incerta, os pacientes com atividade normal da tiopurina-*S*-metiltransferase (TPMT) (ver a seguir) são tratados, em sua maioria, com 6-MP, em uma dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, ou com azatioprina, em uma dose de 2 a 2,5 mg/kg/dia. Depois de 3 a 6 meses de tratamento, 50 a 60% dos pacientes com doença ativa obtêm remissão. Esses agentes ajudam a manter a remissão em até 80% dos pacientes. Entre os indivíduos que dependem de terapia prolongada com glicocorticoides para controle da doença ativa, os análogos da purina possibilitam uma redução da dose ou eliminação dos esteroides na maioria dos casos.

Efeitos colaterais

Os efeitos tóxicos da azatioprina ou da 6-MP relacionados com a dose consistem em náuseas, vômitos, depressão da medula óssea (levando ao desenvolvimento de leucopenia, macrocitose, anemia ou trombocitopenia) e hepatotoxicidade. Em todos os pacientes, é necessário proceder a uma monitoração laboratorial de rotina, com hemograma completo e provas de função hepática. Em geral, a leucopenia ou a elevação dos valores da bioquímica hepática respondem a uma redução da dose do fármaco. A leucopenia grave pode predispor a infecções oportunistas; há possibilidade de responder ao tratamento com fator de estimulação dos granulócitos. O catabolismo da 6-MP pela TPMT apresenta-se baixo em 11% da população e ausente em 0,3%, levando à produção aumentada dos metabólitos ativos da 6-tioguanina e maior risco de depressão da medula óssea. Os níveis de TPMT podem ser determinados antes de iniciar o tratamento. Esses fármacos não devem ser administrados a pacientes na ausência de atividade da TPMT e devem ser iniciados em doses mais baixas naqueles que apresentam atividade intermediária. Ocorrem reações de hipersensibilidade à azatioprina ou à 6-MP em 5% dos pacientes. Essas reações incluem febre, exantema, pancreatite, diarreia e hepatite.

À semelhança dos receptores de transplante submetidos a tratamento prolongado com 6-MP ou azatioprina, parece haver um risco aumentado de linfoma entre pacientes com DII. Esses fármacos atravessam a placenta; todavia, existem muitos relatos de gestações bem-sucedidas em mulheres em uso desses fármacos, e o risco de teratogenicidade parece ser pequeno.

Interações medicamentosas

O alopurinol diminui acentuadamente o catabolismo dos análogos da purina pela xantina oxidase, aumentando potencialmente os nucleotídeos de 6-tioguanina ativos, que podem resultar em leucopenia grave. Não se deve administrar alopurinol a pacientes em uso de 6-MP ou de azatioprina, exceto em situações com monitoração cuidadosa.

METOTREXATO

Farmacocinética e farmacodinâmica

O metotrexato é outro antimetabólito que exerce efeitos benéficos em diversos casos de doenças inflamatórias crônicas, inclusive na doença de Crohn e na artrite reumatoide (ver Capítulo 36), bem como no câncer (ver Capítulo 54). O metotrexato pode ser administrado por via oral, subcutânea ou intramuscular. A biodisponibilidade oral relatada é de 50 a 90% nas doses utilizadas em pacientes com doenças inflamatórias crônicas. O metotrexato por via intramuscular ou subcutânea exibe biodisponibilidade quase completa.

O principal mecanismo de ação consiste na inibição da di-hidrofolato redutase, uma enzima importante na produção de timidina e purinas. Nas altas doses empregadas para quimioterapia, o metotrexato inibe a proliferação celular. Todavia, nas baixas doses prescritas para o tratamento da DII (12 a 25 mg/semana), os efeitos antiproliferativos podem não ser evidentes. O metotrexato pode interferir nas ações inflamatórias da interleucina-1. Além disso, pode estimular a liberação aumentada de adenosina, um autacoide anti-inflamatório endógeno. O metotrexato também pode estimular a apoptose e a morte dos linfócitos T ativados.

Usos clínicos

O metotrexato é utilizado para induzir e manter a remissão em pacientes com doença de Crohn. A sua eficácia na retocolite ulcerativa é incerta. Para induzir remissão, os pacientes são tratados com 15 a 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, por injeção subcutânea. Se for obtida uma resposta satisfatória dentro de 8 a 12 semanas, a dose é reduzida para 15 mg/semana.

Efeitos colaterais

Em doses mais altas, o metotrexato pode causar depressão da medula óssea, anemia megaloblástica, alopecia e mucosite. Nas doses usadas para o tratamento da DII, esses eventos são incomuns, porém justificam uma redução da dose caso ocorram. A suplementação com folato diminui o risco desses eventos, sem comprometer a ação anti-inflamatória.

Em pacientes com psoríase tratada com metotrexato, é comum a ocorrência de lesão hepática; todavia, entre pacientes com DII e artrite reumatoide, o risco é significativamente menor. A insuficiência renal pode aumentar o risco de acúmulo e toxicidade hepática.

booksmedicos.org

TERAPIA COM ANTIFATOR DE NECROSE TUMORAL

Farmacocinética e farmacodinâmica

Ocorre desregulação da resposta das células T auxiliares tipo 1 (TH1) e das células T reguladoras (Tregs) na DII, particularmente na doença de Crohn. Uma das citocinas pró-inflamatórias essenciais na DII é o fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é produzido pelo sistema imune inato (p. ex., células dendríticas, macrófagos), pelo sistema imune adaptativo (particularmente as células TH1) e por células não imunes (fibroblastos, células musculares lisas). O TNF ocorre em duas formas biologicamente ativas: TNF solúvel e TNF ligado à membrana. A atividade biológica do TNF solúvel e do ligado à membrana é mediada pela sua ligação aos receptores de TNF (TNFR), que estão presentes em algumas células (em particular nas células TH1, nas células imunes inatas e nos fibroblastos). A ligação do TNF ao TNFR ativa inicialmente componentes, inclusive o NF-κB, que estimulam a transcrição, o crescimento e a expansão. As ações biológicas atribuídas à ativação do TNFR compreendem liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, ativação e proliferação das células T, produção de colágeno pelos fibroblastos, suprarregulação das moléculas de adesão endoteliais responsáveis pela migração dos leucócitos e estimulação dos reagentes de fase aguda hepáticos. A ativação do TNFR pode levar à apoptose (morte celular programada) das células ativadas.

Quatro anticorpos monoclonais dirigidos contra o TNF humano estão aprovados para o tratamento da DII: o infliximabe, o adalimumabe, o golimumabe e o certolizumabe (Tabela 62-3). O infliximabe, o adalimumabe e o golimumabe são anticorpos da subclasse IgG_1. O certolizumabe é um anticorpo recombinante que contém um fragmento Fab, que é conjugado com polietilenoglicol (PEG), mas que carece de uma porção Fc. A porção Fab do infliximabe é um anticorpo murino-humano quimérico, já o adalimumabe, o certolizumabe e o golimumabe são totalmente humanizados. O infliximabe é administrado na forma de infusão intravenosa. Em doses terapêuticas de 5 a 10 mg/kg, a meia-vida do infliximabe é de cerca de 8 a 10 dias, resultando em desaparecimento dos anticorpos do plasma no decorrer de 8 a 12 semanas. O adalimumabe, o golimumabe e o certolizumabe são administrados por injeção subcutânea. Suas meias-vidas são de cerca de duas semanas.

Todos os três fármacos associam-se com alta afinidade ao TNF solúvel e ligado à membrana, impedindo a ligação da citocina a seus receptores. A ligação dos três anticorpos ao TNF ligado à membrana também provoca sinalização inversa, suprimindo a liberação de citocina. Quando o infliximabe ou o adalimumabe conectam-se ao TNF ligado à membrana, a porção Fc da região da IgG_1 humana promove apoptose mediada por anticorpo, ativação do complemento e citotoxicidade celular dos linfócitos T ativados e macrófagos. O certolizumabe, que não tem uma porção Fc, carece dessas propriedades.

Usos clínicos

O infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe estão aprovados para o tratamento agudo e crônico de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. O infliximabe, o adalimumabe e o golimumabe estão aprovados para o tratamento agudo e crônico da retocolite ulcerativa moderada a grave. Com terapia de indução, todos os três fármacos levam a uma melhoria sintomática em 60% dos pacientes com doença de Crohn moderada a grave e a uma remissão da doença em 30%, inclusive pacientes que dependiam de glicocorticoides ou que não responderam ao tratamento com 6-MP ou metotrexato. O tempo mediano para a obtenção de uma resposta clínica é de 2 semanas. A terapia de indução é geralmente administrada da seguinte maneira: infliximabe, infusão intravenosa de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6; adalimumabe, 160 mg (em doses fracionadas) de início e injeção subcutânea de 80 mg dentro de 2 semanas; e certolizumabe, injeção subcutânea de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4. Os pacientes que respondem podem ser tratados com terapia de manutenção crônica, da seguinte maneira: infliximabe, infusão intravenosa de 5 mg/kg a cada 8 semanas; adalimumabe, injeção subcutânea de 40 mg a cada 2 semanas; e certolizumabe, injeção subcutânea de 400 mg a cada 4 semanas. Com terapia regularmente administrada e crônica, a resposta clínica é mantida em mais de 60%

TABELA 62-3 Anticorpos anti-TNF usados na doença inflamatória intestinal

	Infliximabe	Adalimumabe	Certolizumabe	Golimumabe
Classe	Anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal	Anticorpo monoclonal
% humano	75%	100%	95%	100%
Estrutura	IgG_1	IgG_1	Fragmento Fab fixado ao PEG (falta a porção Fc)	IgG_1
Via de administração	Intravenosa	Subcutânea	Subcutânea	Subcutânea
Meia-vida	8-10 dias	10-20 dias	14 dias	14 dias
Neutraliza o TNF solúvel	Sim	Sim	Sim	Sim
Neutraliza o TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Sim	Sim
Induz apoptose das células que expressam o TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Não	Sim
Citotoxicidade mediada por complemento das células que expressam o TNF ligado à membrana	Sim	Sim	Não	Sim
Dose de indução	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6	160 mg, 80 mg e 40 mg nas semanas 0, 2 e 4	400 mg nas semanas 0, 2 e 4	200 mg, 100 mg nas semanas 0 e 2
Dose de manutenção	5 mg/kg a cada 8 semanas	40 mg a cada 2 semanas	400 mg a cada 4 semanas	100 mg a cada 4 semanas

TNF, fator de necrose tumoral.

booksmedicos.org

dos pacientes e se obtém uma remissão da doença em 40% dos casos. Entretanto, cerca de 33% dos pacientes acabam perdendo a capacidade de resposta, apesar de doses mais altas ou de injeções mais frequentes. A perda da resposta em muitos pacientes talvez se deva ao desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra o anticorpo anti-TNF ou a outros mecanismos.

O infliximabe está aprovado para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada à mesalazina ou aos corticosteroides. Após terapia de indução com 5 a 10 mg/semana, nas semanas 0, 2 e 6, 70% dos pacientes apresentam uma resposta clínica, e cerca de 33% obtêm uma remissão clínica. Com infusões de manutenção contínuas a cada 8 semanas, cerca de 50% dos pacientes apresentam resposta clínica duradoura. O adalimumabe e o golimumabe foram recentemente aprovados para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, porém parecem ser menos efetivos do que o infliximabe intravenoso. Após terapia de indução, menos de 55% dos pacientes apresentam uma resposta clínica, e menos de 20% obtêm uma remissão. Não se sabe ao certo o motivo pelo qual as formulações subcutâneas de anti-TNF são menos efetivas do que o infliximabe intravenoso.

Efeitos colaterais

Ocorrem eventos colaterais graves em até 6% dos pacientes submetidos à terapia com anti-TNF. O efeito adverso mais importante desses fármacos consiste em infecção, devido à supressão da resposta inflamatória TH1. Isso pode levar a infecções graves, como sepse bacteriana, tuberculose, microrganismos fúngicos invasivos, reativação da hepatite B, listeriose e outras infecções oportunistas. Ocorre reativação da tuberculose latente, com disseminação. Antes da administração da terapia com anti-TNF, todos os pacientes devem ser submetidos a um teste cutâneo com tuberculina ou a ensaios de liberação de gama-interferona. A terapia profilática para a tuberculose justifica-se para pacientes com testes positivos antes de iniciar a terapia com anti-TNF. As infecções mais comuns, porém geralmente menos graves, incluem infecções respiratórias altas (sinusite, bronquite e pneumonia) e celulite. O risco de infecções graves aumenta muito em pacientes em uso concomitante de corticosteroides.

Pode ocorrer desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra o anticorpo (ATA) com os quatro agentes. Esses anticorpos podem atenuar ou eliminar a resposta clínica e aumentar a probabilidade de desenvolvimento de reações agudas ou tardias à infusão ou injeção. A formação de anticorpos tem muito menos probabilidade de ocorrer em pacientes que recebem terapia episódica com anti-TNF, em lugar de esquemas regulares de injeções. Em pacientes com terapia de manutenção crônica, a prevalência de ATA é de 10% com o infliximabe, de 8% com o certolizumabe e 3% com o adalimumabe ou golimumabe. O desenvolvimento de anticorpos também é menos provável em pacientes que recebem terapia concomitante com imunomoduladores (i.e., 6-MP ou metotrexato). O tratamento concomitante com agentes anti-TNF e imunomoduladores pode aumentar o risco de linfoma.

As infusões intravenosas de infliximabe produzem reações adversas agudas à infusão em até 10% dos pacientes; todavia, a interrupção da infusão devido a reações graves só é necessária em menos de 2% dos casos. As reações às infusões são mais comuns com a segunda infusão e infusões subsequentes do que com a primeira. As reações iniciais leves consistem em febre, cefaleia, tontura, urticária ou sintomas cardiopulmonares discretos, que incluem dor torácica, dispneia ou instabilidade hemodinâmica. As reações às infusões subsequentes podem ser reduzidas com administração profilática de paracetamol, difenidramina ou corticosteroides. As reações agudas graves consistem em hipotensão significativa, dispneia, espasmos musculares e desconforto torácico; essas reações podem exigir tratamento com oxigênio, epinefrina e corticosteroides.

Em 1% dos pacientes, pode ocorrer uma reação tardia semelhante à doença do soro dentro de 1 a 2 semanas após a terapia com anti-TNF. Essas reações consistem em mialgia, artralgia, rigidez da mandíbula, febre, exantema, urticária e edema e, em geral, exigem a interrupção do fármaco. Em um pequeno número de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de fatores antinucleares positivos e anti-DNA de fita dupla. É raro haver desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus, que regride após a interrupção do fármaco.

Efeitos colaterais raros, porém graves, observados com todos os fármacos anti-TNF incluem reações hepáticas graves, que levam à insuficiência hepática aguda, distúrbios desmielinizantes, reações hematológicas e desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com doença cardíaca subjacente. Os fármacos anti-TNF podem causar uma variedade de exantemas cutâneos psoriásicos, que em geral regridem após a interrupção do fármaco.

A incidência de linfoma parece aumentar em pacientes com DII não tratada. Os fármacos anti-TNF podem aumentar ainda mais o risco de linfoma nessa população, embora o risco relativo seja incerto. Foi observado um número aumentado de casos de linfoma de células T hepatoesplênico, uma doença rara, porém geralmente fatal, em crianças e adultos jovens, todos os quais receberam terapia combinada com imunomoduladores, fármacos anti-TNF ou corticosteroides.

TERAPIA COM ANTI-INTEGRINA

As integrinas são uma família de moléculas de adesão encontradas na superfície dos leucócitos, as quais podem interagir com outra classe de moléculas de adesão presentes na superfície do endotélio vascular, conhecidas como selectinas, possibilitando a adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular e a sua migração subsequente através da parede vascular para dentro do tecido. As integrinas consistem em heterodímeros que contêm duas subunidades, α e β. O **natalizumabe** é um anticorpo monoclonal IgG_4 humanizado dirigido contra a subunidade α4; por conseguinte, bloqueia várias integrinas nas células inflamatórias circulantes e impede, dessa maneira a ligação às moléculas de adesão vasculares e migração subsequente para os tecidos adjacentes.

O natalizumabe demonstrou eficácia significativa em um subgrupo de pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Infelizmente, os pacientes tratados com natalizumabe podem desenvolver leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), devido à reativação de um poliomavírus humano (vírus JC), que está presente na forma latente em mais de 80% dos adultos. Os pacientes positivos para anticorpo contra o vírus JC apresentam um risco médio de LMP de 3,9/1.000 pacientes; todavia, o risco torna-se acentuadamente aumentado em pacientes tratados por mais de 24 meses ou naqueles que recebem outros agentes imunossupressores. O natalizumabe está atualmente aprovado por meio de um programa restrito para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não responderam a outras terapias. A dose aprovada é de 300 mg, a cada 4 semanas, por infusão intravenosa, e os pacientes não devem usar outros agentes imunossupressores. Cerca de 50% dos pacientes respondem à terapia

booksmedicos.org

inicial com natalizumabe. Entre aqueles que apresentam uma resposta inicial, a resposta em longo prazo é mantida em 60%, e a remissão, em mais de 40%. Outros efeitos colaterais incluem reações agudas à infusão e pequeno risco de infecções oportunistas.

SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

A insuficiência pancreática exócrina é causada sobretudo por fibrose cística, pancreatite crônica ou ressecção do pâncreas. Quando a secreção das enzimas pancreáticas cai abaixo de 10% do normal, ocorre comprometimento da digestão de lipídeos e proteínas, podendo resultar em esteatorreia, azotorreia, má absorção de vitaminas e perda de peso. Os suplementos de enzimas pancreáticas, que contêm uma mistura de amilase, lipase e proteases, constituem a base do tratamento da insuficiência enzimática pancreática. Os dois tipos principais de preparações em uso são a **pancreatina** e a **pancrelipase**. A pancreatina é um extrato alcoólico do pâncreas suíno, com concentrações relativamente baixas de lipase e enzimas proteolíticas, ao passo que a pancrelipase é uma preparação enriquecida. Em uma base ponderal, a pancrelipase apresenta cerca de 12 vezes a atividade lipolítica e mais de quatro vezes a atividade proteolítica da pancreatina. Por conseguinte, não se costuma mais usar a pancreatina em clínica. Apenas a pancrelipase é discutida a seguir.

A pancrelipase está disponível no mundo inteiro em preparações sem revestimento e com revestimento entérico. Dispõe-se de formulações em tamanhos que contêm quantidades variáveis de lipase, amilase e protease. Entretanto, as listas dos fabricantes sobre o conteúdo de enzimas nem sempre refletem a verdadeira atividade enzimática. As enzimas da pancrelipase sofrem inativação rápida e permanente pelos ácidos gástricos. Nos Estados Unidos, existe um comprimido sem revestimento entérico que deve ser administrado concomitantemente a terapia com supressão de ácido (IBP ou antagonista dos receptores H_2) para reduzir a destruição mediada pelo ácido no estômago. As formulações de revestimento entérico são usadas com mais frequência, visto que não necessitam de terapia concomitante para supressão ácida. Atualmente, cinco formulações de liberação retardada e revestimento entérico estão aprovadas para uso nos Estados Unidos.

As preparações de pancrelipase são administradas a cada refeição e lanche. A atividade enzimática pode ser expressa em unidades internacionais (UI) ou unidades USP. Uma UI equivale a 2 a 3 unidades USP. A dose deve ser individualizada de acordo com a idade e o peso do paciente, o grau de insuficiência pancreática e a quantidade de ingestão de gordura na dieta. O tratamento é iniciado em uma dose que forneça 60.000 a 90.000 unidades USP (20 a 30.000 UI) de atividade de lipase nos períodos prandial e pós-prandial – um nível suficiente para reduzir a esteatorreia a níveis clinicamente insignificantes na maioria dos casos. A obtenção de uma resposta subideal às formulações de revestimento entérico pode ser devido a uma mistura inadequada dos grânulos com o alimento, ou à dissolução e liberação lentas das enzimas. O aumento gradual da dose, a substituição por uma formulação diferente ou a adição de terapia para supressão do ácido podem melhorar a resposta. Para pacientes com sondas de alimentação, as microesferas podem ser misturadas com o alimento enteral antes de sua administração.

Os suplementos de enzimas pancreáticas são bem tolerados. As cápsulas devem ser deglutidas, e não mastigadas, visto que as enzimas pancreáticas podem causar mucosite orofaríngea. As doses excessivas podem provocar diarreia e dor abdominal. O conteúdo elevado de purina dos extratos pancreáticos pode resultar em hiperuricosúria e formação de cálculos renais. Foram relatados vários casos de estenose colônica em pacientes com fibrose cística que receberam altas doses de pancrelipase com alta atividade de lipase. Essas formulações em altas doses foram então retiradas do mercado.

ANÁLOGO DO PEPTÍDEO 2 SEMELHANTE AO GLUCAGON PARA SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

A ressecção cirúrgica extensa ou a doença do intestino delgado podem resultar em síndrome do intestino curto com má absorção de nutrientes e líquidos. Os pacientes com menos de 200 cm de intestino delgado (com ou sem ressecção do cólon dependem geralmente de suporte nutricional parenteral parcial ou completo para manter a hidratação e a nutrição). A **teduglutida** é um análogo do peptídeo 2 semelhante ao glucagon que se liga aos neurônios entéricos e às células endócrinas, estimulando a liberação de vários hormônios tróficos (incluindo o fator de crescimento semelhante à insulina) que estimulam o crescimento epitelial da mucosa e intensificam a absorção de líquido. Nos ensaios clínicos realizados, 54% dos pacientes tratados com teduglutida (0,05 mg/kg uma vez ao dia por injeção subcutânea) tiveram uma redução na necessidade de suporte parenteral em pelo menos 1 dia/semana, em comparação com 23% dos pacientes tratados com placebo. A teduglutida pode estar associada a um risco aumentado de neoplasia, incluindo pólipos colorretais.

TRATAMENTO COM ÁCIDOS BILIARES PARA CÁLCULOS BILIARES

O **ursodiol** (ácido ursodesoxicólico) é um ácido biliar de ocorrência natural, que constitui menos de 5% do reservatório circulante de sais biliares nos seres humanos e uma porcentagem muito maior nos ursos. Após administração oral, o ursodiol é absorvido, conjugado no fígado com glicina ou taurina e excretado na bile. O ursodiol conjugado sofre recirculação êntero-hepática extensa. A meia-vida sérica é de aproximadamente 100 horas. Com administração diária prolongada, o ursodiol constitui 30 a 50% do reservatório circulante de ácidos biliares. Uma pequena quantidade de ursodiol conjugado ou não conjugado não absorvido passa para o cólon, onde é excretado ou sofre desidroxilação pelas bactérias colônicas em ácido litocólico, uma substância com hepatotoxicidade potencial.

Farmacodinâmica

A solubilidade do colesterol na bile é determinada pelas proporções relativas de ácidos biliares, lecitina e colesterol. Embora o tratamento prolongado com ursodiol produza expansão do reservatório de ácidos biliares, isso não parece constituir o principal mecanismo de ação para a dissolução dos cálculos biliares. O ursodiol diminui o conteúdo de colesterol da bile ao reduzir a secreção hepática de colesterol. Além disso, o ursodiol parece estabilizar as membranas canaliculares do hepatócito, talvez

booksmedicos.org

por meio de uma redução na concentração de outros ácidos biliares endógenos ou por meio da inibição da destruição dos hepatócitos imunologicamente mediada.

Usos clínicos

O ursodiol é usado para a dissolução de pequenos cálculos biliares de colesterol em pacientes com doença sintomática da vesícula biliar, que recusam ser submetidos a colecistectomia ou que não são bons candidatos à cirurgia. Em uma dose de 10 mg/kg/dia, durante 12 a 24 meses, ocorre dissolução em até 50% dos pacientes com pequenos cálculos biliares (< 5 e 10 mm) não calcificados. O ursodiol também é efetivo na prevenção de cálculos biliares em pacientes obesos submetidos a tratamento para a rápida perda de peso. Vários estudos clínicos demonstraram que o ursodiol, em uma dose de 13 a 15 mg/kg/dia, é útil para pacientes com cirrose biliar primária de estágio inicial, reduzindo as anormalidades da função hepática e melhorando a histologia do fígado.

Efeitos colaterais

O ursodiol é praticamente desprovido de efeitos colaterais graves. A diarreia induzida por sais biliares é incomum. Ao contrário de seu predecessor, o quenodesoxicolato, o ursodiol não tem sido associado à hepatotoxicidade.

■ FÁRMACOS USADOS NA HEMORRAGIA DE VARIZES

A hipertensão portal ocorre mais comumente em consequência de doença hepática crônica. A hipertensão portal é causada por um aumento do fluxo sanguíneo no sistema venoso portal e por um aumento da resistência ao fluxo portal dentro do fígado. O fluxo sanguíneo esplâncnico está aumentado em pacientes com cirrose, devido à baixa resistência arteriolar mediada pelo aumento dos vasodilatadores circulantes e diminuição da sensibilidade vascular aos vasoconstritores. A resistência vascular intra-hepática aumenta na cirrose, em razão da fibrose fixa no interior dos espaços de Disse e veias hepáticas, bem como à vasoconstrição reversível dos sinusoides e vênulas hepáticas. Entre as consequências da hipertensão portal, destacam-se a ascite, a encefalopatia hepática e o desenvolvimento de colaterais portossistêmicos – sobretudo varizes gástricas ou esofágicas. As varizes podem sofrer ruptura, resultando em hemorragia digestiva alta maciça.

Dispõe-se de vários fármacos para reduzir a pressão portal. Esses fármacos podem ser usados em curto prazo para o tratamento da hemorragia ativa de varizes ou em longo prazo para reduzir o risco de hemorragia.

SOMATOTASTINA E OCTREOTIDA

A farmacologia da octreotida já foi discutida na seção sobre fármacos antidiarreicos. Em pacientes com cirrose e hipertensão portal, a somatostatina por via intravenosa (250 mcg/h) ou a octreotida (50 mcg/h) reduzem o fluxo sanguíneo portal e a pressão das varizes; todavia, o mecanismo dessa ação ainda não está bem elucidado. Esses fármacos não parecem induzir a contração direta do músculo liso vascular. Sua atividade pode ser mediada pela inibição da liberação do glucagon e outros peptídeos intestinais que alteram o fluxo sanguíneo mesentérico. Embora os dados obtidos de estudos clínicos sejam controversos, esses fármacos provavelmente são eficazes para a promoção da hemostasia inicial em varizes esofágicas hemorrágicas. Em geral, são administrados durante 3 a 5 dias.

VASOPRESSINA E TERLIPRESSINA

A **vasopressina** (hormônio antidiurético) é um hormônio polipeptídico secretado pelo hipotálamo e armazenado na neuro-hipófise. Sua farmacologia é discutida nos Capítulo 17 e 37. Embora a sua principal função fisiológica consista em manter a osmolalidade do soro, trata-se também de um potente vasoconstritor arterial. Quando administrada por via intravenosa na forma de infusão contínua, a vasopressina provoca vasoconstrição arterial esplâncnica, que resulta em diminuição da perfusão esplâncnica e redução da pressão venosa portal. Antes do advento da octreotida, a vasopressina era muito utilizada no tratamento da hemorragia de varizes aguda. Entretanto, devido ao seu alto perfil de efeitos adversos, não é mais usada para esse propósito. Em contrapartida, nos casos de pacientes com sangramento gastrintestinal agudo de ectasias vasculares ou diverticulose do intestino delgado ou intestino grosso, a vasopressina pode ser infundida – a fim de promover vasospasmo – em um dos ramos das artérias mesentéricas superior ou inferior, por meio de um cateter introduzido por angiografia. Os efeitos colaterais com a vasopressina sistêmica são comuns. A vasoconstrição sistêmica e periférica pode resultar em hipertensão, isquemia ou infarto do miocárdio ou infarto mesentérico. Esses efeitos podem ser reduzidos pela coadministração de nitroglicerina, que pode reduzir ainda mais a pressão venosa portal (por meio de uma diminuição da resistência vascular porto-hepática), podendo reduzir também o vasospasmo vascular coronariano e periférico causado pela vasopressina. Outros efeitos colaterais comuns consistem em náuseas, cólicas abdominais e diarreia (devido à hiperatividade intestinal). Além disso, os efeitos antidiuréticos da vasopressina promovem a retenção de água livre, podendo resultar em hiponatremia, retenção hídrica e edema pulmonar.

A **terlipressina** é um análogo da vasopressina, que parece ter eficácia semelhante à vasopressina, com menos efeitos colaterais. Embora esse fármaco esteja disponível em outros países, nunca foi aprovado para uso nos Estados Unidos.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β

A farmacologia dos colaterais bloqueadores dos receptores β é discutida no Capítulo 10. Os antagonistas dos receptores β reduzem a pressão venosa portal por meio de diminuição do fluxo venoso portal. Essa diminuição deve-se a uma redução do débito cardíaco (bloqueio β_1) e à vasoconstrição esplâncnica (bloqueio β_2) causada pelo efeito não oposto das catecolaminas sistêmicas sobre os receptores α. Por conseguinte, os β-bloqueadores não seletivos, como o propranolol e o nadolol, são mais efetivos do que os β_1-bloqueadores seletivos na redução da pressão portal. Entre os pacientes com cirrose e varizes esofágicas que não tiveram nenhum episódio anterior de hemorragia de varizes, a incidência de sangramento em pacientes tratados com β-bloqueadores não seletivos é de 15%, em comparação com 25% nos grupos de controle. Entre os pacientes com história de hemorragia de varizes, a probabilidade de hemorragia recorrente é de 80% dentro de 2 anos. Os β-bloqueadores não seletivos reduzem significativamente a taxa de sangramento recorrente, embora não se tenha comprovado uma redução da taxa de mortalidade.

booksmedicos.org

RESUMO Fármacos usados principalmente nas doenças gastrintestinais

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS USADOS NAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS				
• Inibidores da bomba de prótons (IBP), p. ex., omeprazol, lansoprazol	Bloqueio irreversível da bomba de H^+/K^+-ATPase nas células parietais ativas do estômago	Redução prolongada da secreção de ácido noturna e estimulada	Úlcera péptica, doença do refluxo gastresofágico (DRGE), gastrite erosiva	Meias-vidas muito mais curtas do que a duração de ação • baixa toxicidade • a redução do ácido gástrico pode diminuir a absorção de alguns fármacos e aumentar a de outros
• *Bloqueadores dos receptores H_2, p. ex., cimetidina: redução efetiva da secreção noturna de ácido, porém menos efetivos contra a secreção estimulada; muito seguros, disponíveis para venda livre. A cimetidina, mas não outros bloqueadores H_2, é um agente antiandrogênico fraco e um potente inibidor das enzimas CYP*				
• *Sucralfato: sofre polimerização no local de lesão tecidual (leito da úlcera) e protege contra qualquer lesão adicional; muito insolúvel, sem efeitos sistêmicos; deve ser administrado 4 ×/dia*				
• *Antiácidos: medicação de venda livre popular para alívio sintomático da pirose; não são tão úteis quanto os IBP e os bloqueadores dos receptores H_2 nas doenças pépticas*				
FÁRMACOS QUE ESTIMULAM A MOTILIDADE				
• Metoclopramida	Bloqueador dos receptores D_2 • remove a inibição dos neurônios da acetilcolina no sistema nervoso entérico (SNE)	Aumenta o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal	Paresia gástrica (p. ex., no diabetes) • antiemético (ver adiante)	Sintomas parkinsonianos, devido ao bloqueio dos receptores D_2 do sistema nervoso central (SNC)
• *Domperidona: semelhante à metoclopramida, porém com menos efeito no SNC; não disponível nos Estados Unidos*				
• *Colinomiméticos: a neostigmina é frequentemente usada para a pseudobstrução colônica em pacientes hospitalizados*				
• *Macrolídeos: a eritromicina é útil na gastroparesia diabética, porém ocorre desenvolvimento de tolerância*				
LAXATIVOS				
• Hidróxido de magnésio, outros sais e açúcares não absorvíveis	Os agentes osmóticos aumentam o conteúdo de água das fezes	Em geral, provocam evacuação dentro de 4-6 h, mais cedo quando usados em grandes doses	Constipação intestinal simples; preparação do intestino para endoscopia (particularmente soluções de polietilenoglicol [PEG])	O magnésio pode ser absorvido e causar toxicidade na presença de comprometimento renal
• *Laxantes formadores de massa: metilcelulose, psílio etc.; aumentam o volume do cólon, estimulam a evacuação*				
• *Estimulantes: sene, cáscara sagrada, estimulam a atividade; podem causar cólica*				
• *Surfactantes fecais: docusato, óleo mineral; lubrificam as fezes, facilitam a evacuação*				
• *Ativadores dos canais de cloreto: a lubiprostona, um derivado do ácido prostanoico, estimula a secreção de cloreto no intestino, aumentando o conteúdo de líquido; a linaclotida, um agonista da guanililciclase C, estimula a secreção de cloreto pelo CFTR*				
• *Antagonistas dos receptores opioides: alvimopan, metilnaltrexona; bloqueiam os receptores opioides μ intestinais, mas não penetram no SNC, de modo que a analgesia é mantida*				
FÁRMACOS ANTIDIARREICOS				
• Loperamida	Ativa os receptores opioides μ no SNE	Retarda a motilidade do intestino, com efeitos insignificantes no SNC	Diarreia inespecífica não infecciosa	Cólicas discretas, porém com pouca ou nenhuma toxicidade para o SNC
• *Difenoxilato: semelhante à loperamida, porém a administração de altas doses pode causar efeitos opioides no SNC e toxicidade*				
• *Compostos de bismuto coloidal: dispõe-se de subsalicilato e sais de citrato. Preparações de venda livre populares; têm algum valor na diarreia do viajante, devido à absorção de toxinas*				
• *Caolim + pectina: compostos absorventes, disponíveis em preparações de venda livre em alguns países*				
FÁRMACOS USADOS NA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL (SII)				
• Alosetrona	Antagonista dos receptores $5\text{-}HT_3$ de alta potência e duração de ligação	Reduz a atividade do músculo liso no intestino	Aprovada para SII grave com diarreia predominante em mulheres	Constipação rara, porém grave • colite isquêmica • infarto
• *Anticolinérgicos: ação não seletiva sobre a atividade intestinal, geralmente associados à toxicidade antimuscarínica típica*				
• *Ativador dos canais de cloreto: lubiprostona (ver anteriormente); útil na SII com constipação intestinal predominante em mulheres; linaclotida (ver anteriormente); útil em adultos com SII com constipação intesetinal predominante*				

(continua)

booksmedicos.org

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS				
• Ondansetrona, outros antagonistas dos receptores 5-HT_3	Bloqueio dos receptores 5-HT_3 no intestino e no SNC, com duração mais curta de ligação do que a alosetrona	Extremamente efetivos na prevenção das náuseas e dos vômitos pós-operatórios e induzidos por quimioterapia	Agentes de primeira linha na quimioterapia do câncer; também úteis para os vômitos no pós-operatório	Normalmente administrados por via IV, porém ativos por via oral na profilaxia • duração de ação de 4-9 horas • toxicidade muito baixa, mas podem diminuir a velocidade do trânsito colônico
• Aprepitanto	Bloquedor do receptor NK_1 no SNC	Interfere no reflexo do vômito • nenhum efeito sobre os receptores de 5-HT, de dopamina de ou esteroides	Efetivo para reduzir os vômitos tanto precoces quanto tardios na quimioterapia do câncer	Administrado por via oral • fosaprepitanto IV disponível • fadiga, tontura, diarreia • interações com CYP
• *Corticosteroides: mecanismo desconhecido, porém úteis em associações de antieméticos IV*				
• *Antimuscarínicos (escopolamina): efetivos nos vômitos da cinetose; não em outros tipos de vômitos*				
• *Anti-histamínicos: eficácia moderada na cinetose e vômitos induzidos pela quimioterapia*				
• *Fenotiazinas: atuam principalmente por meio do bloqueio dos receptores D_2 e muscarínicos*				
• *Canabinoides: dispõe-se do dronabinol para uso nas náuseas e nos vômitos induzidos pela quimioterapia; todavia, está associado aos efeitos da maconha no SNC*				
FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)				
• 5-aminossalicilatos, p. ex., mesalazina em muitas formulações • Sulfassalazina	Mecanismo incerto • podem inibir os mediadores inflamatórios eicosanoides	Ação terapêutica tópica • a absorção sistêmica pode causar toxicidade	Doença de Crohn leve a moderadamente grave e retocolite ulcerativa	A sulfassalazina provoca toxicidade das sulfonamidas e pode causar desconforto GI, mialgias, artralgias, mielossupressão • outros aminossalicilatos com toxicidade muito menor
• Análogos da purina e antimetabólitos, p. ex., 6-mercapto-purina, metotrexato	Mecanismo incerto • podem promover a apoptose das células imunes • o metotrexato bloqueia a di-hidrofolato redutase	Supressão generalizada dos processos imunes	Doença de Crohn moderadamente grave a grave e retocolite ulcerativa	Desconforto GI, mucosite • mielossupressão • os análogos da purina podem causar hepatotoxicidade, que é rara com o metotrexato administrado em baixas doses
• Anticorpos anti-TNF, p. ex., infliximabe, outros	Ligam-se ao fator de necrose tumoral e impedem a sua ligação aos receptores	Supressão de vários aspectos da função imune, particularmente dos linfócitos T_H1	Infliximabe: doença de Crohn moderadamente grave a grave e retocolite ulcerativa • outros fármacos aprovados na doença de Crohn	Reações à infusão • reativação da tuberculose latente • risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas sistêmicas perigosas
• *Corticosteroides: efeito anti-inflamatório generalizado; ver Capítulo 39*				
SUPLEMENTOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS				
• Pancrelipase	Enzimas de reposição de extratos pancreáticos animais	Melhora a digestão das gorduras, proteínas e carboidratos da dieta	Insuficiência pancreática devido a fibrose cística, pancreatite, pancreatectomia	Tomada em cada refeição • pode aumentar a incidência de gota
• *Pancreatina: extratos pancreáticos semelhantes, porém com eficácia muito menor; raramente utilizada*				
TRATAMENTO COM ÁCIDO BILIAR PARA CÁLCULOS BILIARES				
• Ursodiol	Diminui a secreção de colesterol na bile	Dissolve os cálculos biliares	Cálculos biliares em pacientes que recusam ser submetidos à cirurgia ou que não são elegíveis para cirurgia	Pode causar diarreia
FÁRMACOS USADOS NAS HEMORRAGIA DE VARIZES				
• Octreotida	Análogo da somatostatina • mecanismo incerto	Pode alterar o fluxo sanguíneo portal e a pressão nas varizes	Pacientes com varizes hemorrágicas ou com alto risco de sangramento repetido	Redução da atividade pancreática endócrina e exócrina • outras anormalidades endócrinas • desconforto GI
• *Betabloqueadores: reduzem o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo esplâncnico; ver Capítulo 10*				

booksmedicos.org

PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS

NOME GENÉRICO
ANTIÁCIDOS
Carbonato de cálcio*
Gel de hidróxido de alumínio*
Preparações de associação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio*
BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE HISTAMINA H_2
Cimetidina**
Famotidina**
Nizatidina
Ranitidina
FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS SELECIONADOS
Atropina
Diciclomina
Escopolamina
Glicopirrolato
Hiosciamina
Tintura de alcaloides da beladona
INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS
Dexlansoprazol
Esomeprazol estrôncio
Esomeprazol magnésico
Lansoprazol
Omeprazol**
Omeprazol-bicarbonato de sódio
Pantoprazol
Rabeprazol
FÁRMACOS PROTETORES DA MUCOSA
Sucralfato
ENZIMAS DIGESTIVAS
Pancrelipase
FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE E ANTIEMÉTICOS SELECIONADOS
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT_3
Alosetrona
Dolasetrona
Granisetrona
Ondansetrona
Palonosetrona
OUTROS FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE E ANTIEMÉTICOS
Aprepitanto
Dronabinol
Escopolamina
Fosaprepitanto

NOME GENÉRICO
Metoclopramida
Nabilona
Proclorperazina
Prometazina
Trimetobenzamida
FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS SELECIONADOS USADOS NA DOENÇA GASTRINTESTINAL (VER TAMBÉM CAPÍTULO 55)
Adalimumabe
Balsalazida
Budesonida
Certolizumabe
Golimumabe
Hidrocortisona
Infliximabe
Mesalazina
Oral
Retal
Metilprednisolona
Olsalazina
Sulfassalazina
FÁRMACOS ANTIDIARREICOS SELECIONADOS
Difenoxilato
Difenoxina
Loperamida*
Subsalicilato de bismuto*
LAXATIVOS FORMADORES DE MASSA*
Metilcelulose
Psílio
OUTROS LAXATIVOS SELECIONADOS
Alvimopan
Bisacodil*
Brometo de metilnaltrexona
Cáscara sagrada*
Docusato*
Fosfato de sódio
Hidróxido de magnésio (leite de magnésia, sal de Epsom)*
Lactulose
Linaclotida
Lubiprostona
Policarbofila*
Sene*
Solução eletrolítica de polietilenoglicol
FÁRMACOS QUE DISSOLVEM CÁLCULOS BILIARES
Ursodiol

*Formulações de venda livre.

**Encontrados também em formulações de venda livre.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

Doenças ácido-pépticas

Alhazzani W et al: Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2013; 41:693.

Bredenoord AJ et al: Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2013;381 (9881):1933.

Chen J et al: Recent safety concerns with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol 2012;46:93.

Chen J et al: Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo – A systematic review. Clin Cardiol 2013;356:184.

Chu S: Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2012;9:636.

Gerson L: Proton pump inhibitors and potential interactions with clopidogrel: An update. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:329.

Kate V et al: Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review of recent evidence. Drugs 2013;73:815.

Malfertheiner P et al: Management of Helicobacter pylori infection—The Maastricht IV/Florence Consensus report. Gut 2012;61:646.

Medlock S et al: Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of observational studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1259.

Neumann I et al: Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD007999.

Sigterman KE et al: Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD002095.

Tang RS et al: Therapeutic management of recurrent peptic ulcer disease. Drugs 2012;72:1605.

Yang YX et al: Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology 2010;139:1115.

Distúrbios da motilidade

Camilleri M et al: Clinical guideline: Management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013;108:18.

Enweluzo C et al: Gastroparesis: A review of current and emerging treatment options. Clin Exp Gastroenterol 2013;6:161.

Farmer AD: Diabetic gastroparesis: Pathophysiology, evaluation and management. Br J Hosp Med 2012;73:451.

Laxativos

Bharucha AE et al: American Gastroenterological Association Medical Position Statement on constipation. Gastroenterology 2013;144:211.

Brock C et al: Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and management. Drugs 2012;72:1847.

Ehrenpresis ED et al: Renal risks of sodium phosphate tablets for colonoscopy preparation: A review of adverse drug reactions reported to the US Food and Drug Administration. Colorect Dis 2011;13:e270.

Fleming JA et al: Split-dose picosulfate, magnesium oxide, and citric solution markedly enhances colon cleansing before colonoscopy: A randomized, controlled trial. Gastrointest Endosc 2012;75:537.

Ford AC et al: Laxatives for chronic constipation in adults. BMJ 2012;345: e6168.

Gonzalez-Martinez MA et al: Novel pharmacological therapies for the management of chronic constipation. J Clin Gastroenterol 2014;48:21.

Hoy SM: Sodium picosulfate/magnesium citrate: A review of its use as a colorectal cleanser. Drugs 2009;69:123.

Kilgore TW et al: Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Gastrointest Endosc 2011;73:1240.

Linaclotide (Linzess) for constipation. Med Lett Drugs Ther 2012;54:91. Rex DK et al: A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. Gastrointest Endosc 2010;72:328.

Schey R et al: Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2011;56:1619.

Antidiarreicos

Kent AJ: Pharmacologic management of diarrhea. Gastroenterol Clin N Am 2010;39:496.

Li Z et al: Treatment of chronic diarrhea. Best Pract Clin Gastroenterol 2012;26:677.

Odunsi-Shiyanbade ST et al: Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:159.

Fármacos usados na síndrome do intestino irritável

Chey WD et al: Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2012;107:1702.

Vazquez RM et al: Linaclotide, a synthetic guanylate cyclase C agonist, for the treatment of functional gastrointestinal disorders associated with constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:301.

Wilkins T et al: Diagnosis and management of IBS in adults. Am Fam Phys 2012;86:419.

Agentes antieméticos

Basch E et al: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2011;29:4189.

Ettinger DS et al: Antiemesis. J Natl Canc Comp Netw 2012;10: 456. Hasketh PJ: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008; 358:2482.

Le TP et al: Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea vomiting in ambulatory surgery. Anesthesiol Clin 2010;28:225.

Fármacos usados na doença intestinal inflamatória

Baumgart D et al: Crohn's disease. Lancet 2012;380:1590.

Bernstein CN et al: World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis 2010;16:112.

Bloomgren G et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2012;366:20.

Cheifetz AS et al: Management of active Crohn disease. JAMA 2013;309:2150.

Columbel JF et al: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362:1383.

Etchevers MJ et al: Optimizing the use of tumor necrosis factor inhibitors in Crohn's disease: A practical approach. Drugs 2010;70:190.

Ford AC et al: Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:644.

Ford A et al: Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: A systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol 2012;107:167.

Ford A et al: Ulcerative colitis. BMJ 2013;346:f432.

Kornbluth A et al: Ulcerative colitis guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501.

Mowat C et al: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2011;60:571.

Ordas I: Ulcerative colitis. Lancet 2012;380:1606.

Pola S et al: Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1315.

Prefontaine E et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2010;16:CD000545.

Sandborn WJ et al: Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257.

Sandborn WJ et al: Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85.

Sandborn WJ et al: Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:96.

booksmedicos.org

Suplementos de enzimas pancreáticas

Forsmark C: Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144:1282.

Whitcomb DC et al: Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010;105:2276.

Wier HA et al: Pancreatic enzyme supplementation. Curr Opin Pediatr 2011; 23:541.

Ácidos biliares para o tratamento dos cálculos biliares

Hempfling W, Dilger K, Beuers U: Systematic review: Ursodeoxycholic acid—Adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:963.

Fármacos para a hipertensão portal

Ahmed ME: Treatment of portal hypertension. World J Gastroenterol 2012; 18:1166.

Garcia-Tsao G et al: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010;362:823.

Fármacos para a síndrome do intestino curto

Buchman AL: Teduglutide and short bowel syndrome: Every night without parenteral fluids is a good night. Gastroenterology 2012;143:1416.

Jeppesen PB et al: Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology 2012;143:1473.

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os objetivos imediatos da terapia consistem em melhorar os sintomas de dor abdominal, diarreia, perda de peso e fadiga dessa mulher. Outros objetivos, igualmente importantes, consistem em reduzir a inflamação intestinal, na esperança de impedir a evolução para estenose intestinal, fistulização e necessidade de cirurgia. No momento, uma opção é "avançar" a terapia com a administração de um ciclo lento e gradual de corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona) durante 8 a 12 semanas, a fim de se obter um controle rápido dos sintomas e da inflamação, enquanto se inicia também o tratamento com um imunomodulador (p. ex., azatioprina ou mercaptopurina) na esperança de conseguir uma remissão em longo prazo da doença. Se não for obtido um controle satisfatório da doença dentro de 3 a 6 meses, deve-se recomendar então a terapia com um agente anti-TNF. De modo alternativo, os pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não respondem à mesalazina podem ser tratados com a administração concomitante de um fármaco anti-TNF e imunomoduladores, produzindo taxas de remissão mais altas do que qualquer um dos fármacos isoladamente e podendo melhorar os resultados em longo prazo.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

63 Potencial tóxico e terapêutico de agentes de venda livre*

Robin L. Corelli, PharmD

ESTUDO DE CASO

Um paciente de 66 anos procura auxílio médico por estar com agravamento de taquipneia, congestão torácica e sintomas intensos de gripe (tosse, rinorreia, congestão nasal, sonolência) ao longo da última semana. Sua história clínica pregressa é significativa, com insuficiência cardíaca, hipertensão e hiperlipidemia. Suas medicações atuais incluem succinato de metoprolol (50 mg/dia), lisinopril (20 mg/dia), atorvastatina (20 mg/dia), furosemida (40 mg/dia) e cloreto de potássio (20 mEq/dia). O paciente relata excelente adesão ao tratamento prescrito e admite ter feito uso de diversos fármacos de venda livre nos últimos cinco dias para combater os sintomas recentes de gripe, incluindo uma formulação com ácido acetilsalicílica, maleato de clorfeniramina e bitartarato de fenilefrina (2 comprimidos a cada 4 horas ao longo do dia), um descongestionante nasal à base de pseudoefedrina (60 mg a cada 6 horas) e uma associação de ibuprofeno e difenidramina (2 comprimidos na hora de dormir). O paciente tem história significativa de consumo de bebidas alcoólicas (3 a 4 cervejas/noite). Seus sinais vitais: apirético; pressão arterial de 172/94 mmHg; pulso, 84 bpm; frequência respiratória, 16/min. Ao exame, o paciente apresenta galope de B_3 e edema de membros inferiores de 3+ com cacifo; a ausculta pulmonar revela estertores inspiratórios bilateralmente. Quais dos fármacos sem prescrição podem ter contribuído para a hipertensão arterial em curso? Alguma dessas formulações pode estar implicada nos sinais de insuficiência cardíaca?

Nos Estados Unidos, os fármacos são divididos em duas categorias: aqueles cuja venda é restrita e depende de prescrição médica e aqueles cuja recomendação de uso pelo público pode ser informal. Essa última categoria forma o grupo de fármacos de venda livre ou *over-the-counter* (OTC). Nessa categoria não estão incluídos suplementos (vitaminas, minerais, fitoterápicos e outros medicamentos à base de vegetais), que estão sujeitos a normas e regulamentos específicos (Capítulo 64). Em 2013, o público norte-americano gastou aproximadamente 33,1 bilhões de dólares em produtos de venda livre para automedicação de problemas diversos, de acne a verrugas. Esses produtos contêm cerca de 800 ingredientes ativos em diversas formas e associações.

É evidente que muitos dos medicamentos de venda livre são do tipo "eu também", ou seja, produtos iguais cuja propaganda faz parecer ao público que existem diferenças significativas entre eles. Por exemplo, existem mais de 100 produtos vendidos como analgésicos sistêmicos "diferentes" e quase todos contêm ácido acetilsalicílico, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como o ibuprofeno, ou alguma associação desses fármacos como componente principal da fórmula. Os produtos são ditos diferentes uns dos outros pela adição de componentes questionáveis, como cafeína ou anti-histamínicos; por nomes comerciais escolhidos para sugerir uma utilidade específica ou uma potência especial ("feminino", "enxaqueca", "artrite", "máximo"); por formulações especiais (comprimidos de absorção entérica, comprimidos gelatinosos, solução, comprimidos mastigáveis, produtos de liberação retardada, formulações em pó, comprimidos efervescentes). Há um preço associado a cada uma dessas características, e, na maioria dos casos, é possível encontrar produtos genéricos de menor custo e igual eficácia. Pode-se afirmar com segurança que o público é impressionado e confundido com a ampla variedade de produtos oferecidos e provavelmente usa aqueles mais divulgados.

*N. de E. Apesar da maior parte deste capítulo referir-se à realidade norte-americana, ele foi mantido como orientação adicional aos leitores.

booksmedicos.org

Ao longo das últimas quatro décadas, a Food and Drug Administration (FDA) dedicou-se a uma revisão metódica dos ingredientes dos medicamentos de venda livre no que se refere à segurança e eficácia. Essa revisão teve duas consequências principais: (1) os ingredientes considerados não efetivos para o uso terapêutico recomendado estão sendo eliminados dos produtos de venda livre (p. ex., os agentes antimuscarínicos foram eliminados dos produtos de venda livre para ajudar a dormir, e atapulgita e policarbofila não podem mais ser vendidas como produtos antidiarreicos); e (2) os fármacos anteriormente disponíveis sob prescrição só podem se tornar medicamentos de venda livre se forem considerados pelo painel revisor como seguros e efetivos para uso pelo consumidor sem supervisão médica (Tabela 63-1). O processo de mudança de produtos vendidos com receita para medicamentos de venda livre aumentou de forma significativa as opções de autocuidado para os consumidores nos Estados Unidos. De fato, mais de 100 produtos de venda livre contêm ingredientes e doses que há menos de 40 anos estavam disponíveis para venda apenas com receita médica. Alguns fármacos, como o docosanol e as pastilhas (*lozenge**) de nicotina polacrilex, pularam a fase de venda com prescrição e foram lançados diretamente como medicamentos de venda livre. Outros componentes previamente disponíveis como medicamentos de venda livre em doses baixas estão agora disponíveis em formulações de maior intensidade ou nas doses originalmente vendidas com prescrição médica. São exemplos de medicamentos vendidos com prescrição que talvez sejam reclassificados: como de venda livre, no futuro, contraceptivos orais, terapia de reposição de nicotina (inalador oral ou aerossol nasal) para combate ao tabagismo, inibidores da bomba de prótons (pantoprazol) para azia e anti-histamínicos não sedativos de segunda geração (desloratadina, levocetirizina) para alívio de sintomas alérgicos ou de resfriados. A frequência de mudança de categoria, comum em meados dos anos 1990, reduziu bastante na última década. O processo de reclassificação para medicamentos de venda livre é caro e rigoroso e poucos medicamentos com necessidade de prescrição são candidatos apropriados à mudança (p. ex., quando o consumidor é capaz de autodiagnosticar e tratar-se com segurança). Por exemplo, os agentes redutores de colesterol colestiramina, lovastatina e pravastatina tiveram negada a autorização para se tornarem medicamentos de venda livre com base no argumento de que não podem ser usados de forma segura e eficaz no cenário de venda livre no mercado. O comitê consultor para fármacos vendidos sem prescrição considerou que seria necessário o cuidado de um profissional de saúde para o acompanhamento dos casos de hiperlipidemia, um problema crônico e assintomático cujas consequências são potencialmente graves. Por motivo semelhante, não foi aprovada a comercialização do aciclovir como medicamento de venda livre para tratamento de herpes genital recorrente em função da preocupação com erros no diagnóstico e uso inapropriado, levando ao aumento da resistência viral.

Há três razões pelas quais se considera essencial que o médico esteja familiarizado com os produtos classificados como de venda livre. Primeiro, muitos fármacos de venda livre são efetivos no tratamento de queixas comuns, por isso é importante que o médico esteja capacitado a ajudar o paciente a escolher um produto seguro e eficaz. Em razão do estímulo à redução de custos no cuidado da saúde, muitos médicos recomendam o uso de fármacos de venda livre eficazes a seus pacientes, uma vez que esses medicamentos raramente têm cobertura pelos planos de saúde (Tabela 63-2). Ademais, muitos dos componentes ativos nos fármacos de venda livre podem agravar quadros clínicos preexistentes ou interagir com fármacos prescritos. (Ver Capítulo 66, "Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos".) Por fim, o uso inapropriado ou exagerado de produtos de venda livre pode desencadear complicações clínicas importantes. A fenilpropanolamina, por exemplo, um simpatomimético antigamente encontrado em muitos produtos para tratamento de resfriados, alergias e controle do peso, foi retirada do mercado nos Estados Unidos pela FDA com base em relatos de que o fármaco aumentaria o risco de acidente vascular encefálico hemorrágico. O dextrometorfano, um antitussígeno encontrado em muitas formulações para tratamento de resfriado e tosse, foi utilizado com doses muito altas (p. ex., mais de 5 a 10 vezes a dose recomendada) por adolescentes como alucinógeno. Embora sejam raras as complicações graves associadas à superdosagem de dextrometorfano como fármaco único, muitos produtos associados em sua fórmula contêm outros componentes (paracetamol, anti-histamínicos e simpatomiméticos) cuja superdosagem pode ser fatal. Além disso, a pseudoefedrina, um descongestionante contido em diversas fórmulas antigripais de venda livre, é usada na manufatura ilícita de metanfetamina. O conhecimento geral acerca desses produtos e suas fórmulas permite ao médico avaliar de forma mais ampla a possibilidade de problemas relacionados ao uso de venda livre em seus pacientes.

A Tabela 63-2 lista exemplos de produtos de venda livre que podem ser usados de forma eficaz no tratamento de problemas de saúde. A escolha de um ingrediente em detrimento de outro pode ser importante em pacientes com determinados quadros clínicos ou naqueles que utilizam outros medicamentos. Essas questões foram discutidas com detalhes em outros capítulos. As recomendações listadas na Tabela 63-2 fundamentam-se na eficácia dos componentes e nos princípios descritos nos parágrafos que se seguem.

1. Selecione o produto que tenha a fórmula mais simples no que se refere a componentes e forma de administração. De forma geral, deve-se dar preferência a produtos compostos por um só fármaco. Embora algumas associações contenham doses efetivas de todos os componentes, outras contêm doses terapêuticas de alguns e subterapêuticas de outros. Ademais, é possível que os componentes tenham duração de ação distinta, e sempre há a possibilidade de médico ou paciente desconhecerem a presença de algum componente ativo do produto. Por exemplo, muitos produtos antigripais e antitussígenos contêm paracetamol; é possível que o paciente que desconheça esse fato tome doses separadas do analgésico (paracetamol) além daquela contida no produto antigripal, o que poderia causar hepatotoxicidade.
2. Opte por um produto que contenha uma dose terapeuticamente efetiva.
3. Os consumidores e os profissionais de saúde devem ler com cuidado o rótulo do produto a fim de determinar que componentes são adequados com base nos sintomas e na condição de saúde subjacente do paciente e em tudo aquilo que se saiba sobre os medicamentos já utilizados. Esse ponto é

*N. de R.T. Pequeno disco açucarado contendo um medicamento.

booksmedicos.org

TABELA 63-1 Alguns agentes que tiveram sua categoria alterada pela Food and Drug Administration de medicamentos vendidos sob prescrição a medicamentos de venda livre

Componente	Indicação	Ano de alteração da categoria
Agentes sistêmicos		
Cetirizina	Anti-histamínico	2007
Cimetidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995
Esomeprazol	Redutor da acidez gástrica (IBP)	2014
Famotidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995
Fexofenadina	Anti-histamínico	2011
Goma de mascar de nicotina	Abandono do tabagismo	1996
Ibuprofeno	Analgésico, antipirético (AINE)	1984
Lansoprazol	Redutor da acidez gástrica (IBP)	2009
Levonorgestrel	Contraceptivos de emergência	2006
Loratadina	Anti-histamínico	2002
Naproxeno sódico	Analgésico, antipirético (AINE)	1994
Nicotina transdérmica	Abandono do tabagismo	1996
Omeprazol	Redutor da acidez gástrica (IBP)	2003
Orlistate	Auxiliar na perda de peso	2007
Polietilenoglicol	Laxativo	2006
Ranitidina	Redutor da acidez gástrica (bloqueador H_2)	1995
Agentes tópicos		
Butenafina	Antifúngico (tópico)	2001
Cetoconazol	Xampu anticaspa	1997
Cromoglicato dissódico	Antialérgico nasal	1997
Fumarato de cetotifeno	Anti-histamínico oftálmico	2006
Miconazol	Antifúngico (vaginal)	1991
Minoxidil	Estimulante do crescimento capilar	1996
Nafazolina/feniramina	Anti-histamínico descongestionante oftálmico	1994
Oxibutinina	Bexiga hiperativa (anticolinérgico transdérmico)	2013
Propionato de fluticasona	Esteroide intranasal para rinite alérgica	2014
Terbinafina	Antifúngico (tópico)	1999
Tioconazol	Antifúngico (vaginal)	1997
Triancinolona acetonida	Esteroide intranasal para rinite alérgica	2013

AINE, anti-inflamatório não esteroide; IBP, inibidor da bomba de prótons.

essencial porque muitos produtos com a mesma marca contêm componentes diferentes indicados para usos distintos. Essa estratégia de marketing de "extensão da marca" em uma linha de produtos, embora legal, gera confusão e pode levar a erros de medicação.

4. Sempre que possível, recomende um produto genérico.
5. Fique atento a propagandas que proclamem superioridade específica sobre produtos similares.
6. Para as crianças, dose, posologia e palatabilidade do produto são considerações primordiais.

Determinados componentes de produtos de venda livre devem ser evitados ou usados com cautela em alguns pacientes, considerando que podem agravar problemas médicos preexistentes ou interagir com outros fármacos que o paciente esteja utilizando. Muitos dos componentes mais potentes vendidos livremente estão ocultos em produtos nos quais sua presença não seria esperada (Tabela 63-3). Embora os fármacos de venda livre tenham rotulagem padronizada quanto a forma e conteúdo, com exigência de informações sobre indicação, dose, alertas e componentes ativos e inativos contidos no produto, muitos

booksmedicos.org

TABELA 63-2 Componentes com eficácia comprovada em algumas classes de medicamentos de venda livre

Categoria de medicamento de venda livre	Componentes e posologia habitual em adultos	Comentários
Anti-helmínticos (infestação por oxiúros)	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg (máximo: 1 g)	Tratar todos os habitantes da casa. Para crianças com menos de 2 anos ou menos de 11 kg, consulte o pediatra. Roupas de baixo, pijamas e roupas de cama devem ser lavados diariamente até que o problema se resolva. Se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas, contate um médico para determinar se há indicação para repetir a administração
Anti-inflamatórios tópicos	Hidrocortisona, 0,5% (creme, pomada, loção), 1% (creme, gel, pomada, loção, aerossol)	São usados para alívio temporário de prurido e inflamação associada a erupções menores por dermatite de contato alérgica, picadas de insetos e hemorroidas. Aplica-se esporadicamente nas regiões afetadas 2 a 4 ×/dia
Analgésicos e antipiréticos	Paracetamol, 325 a 650 mg a cada 4 a 6 h; 650 a 1.300 mg (liberação prolongada) a cada 8 h Ácido acetilsalicílico, 325 a 650 mg a cada 4 a 6 h Ibuprofeno, 200 a 400 mg a cada 4 a 6 h (não exceder 1.200 mg em 24 h) Naproxeno sódico, 220 mg a cada 8 a 12 h (não exceder 660 mg em 24 h)	O paracetamol não tem atividade anti-inflamatória, mas está disponível em apresentação líquida; esta apresentação é usada principalmente em lactentes e crianças que não possam mastigar ou engolir comprimidos. O uso de produtos contendo paracetamol aumenta o risco de lesão hepática grave em indivíduos que consumam mais de 4 g em 24 h, que utilizem outros medicamentos contendo paracetamol, ou que consumam três ou mais doses de bebida alcoólica por dia. Há diversos tipos de produtos, inclusive aqueles com associação de antiácidos e cafeína, comprimidos com cobertura entérica e efervescentes, apresentações de ação longa ou extrafortes, e diversas associações de analgésicos. Nenhuma tem vantagem substancial sobre os produtos contendo um único componente O ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em alguns indivíduos (ver no texto) O uso de produtos que contêm ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia gastrintestinal grave nos indivíduos que consumam 3 ou mais doses de bebida alcoólica por dia. O uso de produtos contendo AINE aumenta o risco de hemorragia gastrintestinal grave nos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, que tenham tido úlcera péptica ou problemas de sangramento, façam uso de anticoagulantes, fármacos esteroides, ou outros fármacos, com ou sem prescrição, que contenham AINE, consumam mais de 3 doses de bebida alcoólica por dia ou que utilizem fármacos em dose maior ou período superior aos recomendados. O uso contínuo em longo prazo de AINE aumenta o risco de ataque cardíaco e de acidente vascular encefálico
Antiácidos	Hidróxido de magnésio e de alumínio isoladamente ou em associações; carbonato de cálcio, em doses variadas; consulte o rótulo do produto	As associações combinando magnésio e alumínio, com menor probabilidade de causarem constipação ou diarreia, têm alta capacidade neutralizadora. Algumas formulações incluem a dimeticona, um antiflatulento para alívio de distensão e pressão
Antidiarreicos	Subsalicilato de bismuto, 524 mg a cada 30 a 60 min, de acordo com a necessidade, até 8 doses diárias Loperamida, 4 mg inicialmente, seguidos por 2 mg a cada evacuação diarreica, sem exceder 8 mg em 24 h	Os antidiarreicos não devem ser usados se a diarreia for acompanhada por febre acima de 38,5º C ou se houver sangue e muco presente nas fezes. Os sais de bismuto podem escurecer a língua e/ou as fezes. Os salicilatos são absorvidos e podem causar tinito se forem administrados junto com ácido acetilsalicílico A loperamida, um opioide sintético, atua na musculatura lisa intestinal reduzindo a motilidade e permitindo maior absorção de água e eletrólitos. O fármaco penetra pouco no SNC e tem baixo risco de efeitos colaterais em comparação com o difenoxilato ou opioides. Não é uma substância de venda controlada

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 63-2 Componentes com eficácia comprovada em algumas classes de medicamentos de venda livre (*Continuação*)

Categoria de medicamento de venda livre	Componentes e posologia habitual em adultos	Comentários
Antifúngicos tópicos	Butenafina, 1% (creme) aplicado às regiões afetadas 1 ×/dia Clotrimazol, 1% (creme, talco, solução), aplicado nas regiões afetadas 2 ×/dia (manhã e noite) Miconazol, 2% (creme, talco, solução), aplicado nas regiões afetadas 2 ×/dia (manhã e noite) Terbinafina, 1% (creme, gel, solução), aplicado nas regiões afetadas 1 ×/dia (tinha, pé de atleta) ou 2 ×/dia (manhã e noite) Tolnaftato, 1% (creme, talco, aerossol, solução), aplicado nas regiões afetadas 2 ×/dia (manhã e noite)	Eficaz no tratamento da tinha do pé (pé de atleta) e tinha do corpo. O clotrimazol e miconazol também são efetivos contra *Candida albicans*.
Antifúngicos vaginais	Clotrimazol (creme vaginal a 1%, 2%, comprimidos 100 mg, 200 mg); ver comentários sobre a forma de administração	Antifúngicos tópicos vaginais devem ser usados apenas para tratamento de vulvovaginite recorrente por *Candida* em mulheres saudáveis e não gestantes, previamente diagnosticadas por médico. Insira uma dose com aplicador vaginal (1%) ou um comprimido (100 mg) intravaginal na hora de dormir durante 7 dias consecutivos. Alternativamente: insira uma dose com aplicador vaginal (2%) ou um comprimido (200 mg) intravaginal na hora de dormir durante 3 dias consecutivos
	Miconazol (creme vaginal 2%, 4%; supositórios vaginais 100 mg, 200 mg, 1.200 mg); ver comentários sobre a forma de administração	Insira o conteúdo do aplicador intravaginal na hora de dormir por 3 dias consecutivos (4%) ou 7 dias consecutivos (2%). Alternativamente: insira um supositório intravaginal na hora de dormir no dia 1 (1.200 mg), 3 dias consecutivos (200 mg), ou 7 dias consecutivos (100 mg)
	Tioconazol, pomada vaginal 6,5%, o conteúdo de um aplicador vaginal por via intravaginal na hora de dormir (dose única)	
Antitussígenos	Codeína, 10 a 20 mg a cada 4 a 6 h, sem exceder 120 mg em 24 h (com guaifenesina)	Atua em nível central para aumentar o limiar da tosse. Nas doses necessárias para supressão da tosse, a tendência à dependência associada à codeína é baixa. As associações contendo codeína são classificadas como narcóticos (Grupo V) e, em alguns Estados, a venda como medicamento de venda livre é proibida
	Dextrometorfano, 10 a 20 mg a cada 4 h ou 30 mg a cada 6 a 8 h; 60 mg (suspensão com liberação prolongada) a cada 12 h	O dextrometorfano é um congênere não opioide do levorfanol sem propriedade analgésica ou tendência a causar dependência. Com frequência, é usado em associação com anti-histamínicos, descongestionantes e expectorantes. Em doses altas (> 2 mg/kg) o dextrometorfano pode induzir efeitos alucinógenos semelhantes aos da fenciclidina
Auxiliares do sono	Difenidramina, 25 a 50 mg na hora de dormir Doxilamina, 25 mg 30 min antes de ir para cama	Difenidramina e doxilamina são anti-histamínicos com efeitos depressores do SNC bem documentados. Considerando que a insônia pode ser indicativa de problemas subjacentes graves que requerem tratamento médico, os pacientes devem consultar um médico caso a insônia persista por mais de duas semanas

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 63-2 Componentes com eficácia comprovada em algumas classes de medicamentos de venda livre (*Continuação*)

Categoria de medicamento de venda livre	Componentes e posologia habitual em adultos	Comentários
Auxiliares no abandono do tabagismo	Goma de mascar de nicotina polacrilex: posologia variável; consulte o rótulo do produto Pastilha (*lozenge*) de nicotina polacrilex: posologia variável; consulte o rótulo do produto Nicotina (sistema transdérmico) posologia variável; consulte o rótulo do produto	Os produtos para reposição de nicotina associados a programas de suporte comportamental dobram as taxas de cessação de tabagismo em longo prazo em comparação com placebo. Revise com cuidado as recomendações de uso, uma vez que a intensidade do produto varia, podendo haver necessidade de autotitulação e retirada progressiva
Auxiliares para perda de peso	Orlistate, 60 mg nas refeições contendo gordura (não ultrapassar 180 mg/dia.)	Está aprovado como auxiliar na perda de peso de adultos com idade igual ou superior a 18 anos, desde que usado em associação com dieta de baixa caloria e baixo teor de gordura e programa de atividades físicas. O orlistate é um inibidor não absorvido sistemicamente da lipase gastrintestinal que bloqueia a absorção da gordura contida na dieta. A formulação para venda livre é uma versão de menor potência em comparação com o produto vendido com prescrição
Contraceptivos de emergência	Levonorgestrel, comprimidos de 1,5 mg tomados assim que possível nas 72 h seguintes ao ato sexual sem proteção	O levonorgestrel evita a ovulação e pode inibir a fertilização ou a implantação. Reduz em até 89% a chance de gravidez quando tomado de acordo com a orientação, no prazo de 72 h após a relação sexual sem proteção
Descongestionantes sistêmicos	Fenilefrina, 10 mg a cada 4 h Pseudoefedrina, 60 mg a cada 4 a 6 h ou 120 mg liberação prolongada) a cada 12 h, ou 240 mg (liberação prolongada) a cada 24 h	Os descongestionantes orais têm ação mais duradoura, mas causam mais efeitos sistêmicos, inclusive nervosismo, excitabilidade, inquietação e insônia. Também estão disponíveis em produtos com associações de anti-histamínicos, antitussígenos, expectorantes e analgésicos. As normas federais para desestimular a produção ilícita de metanfetamina especificam que todos os produtos contendo pseudoefedrina devem ser mantidos em locais trancados ou atrás do balcão da farmácia e que só podem ser vendidos em quantidade limitada a consumidores que se identifiquem com documento contendo foto e assinem um livro de registro
Descongestionantes tópicos	Oximetazolina, solução nasal a 0,05%, 2 a 3 aplicações em cada narina a cada 10 a 12 h Fenilefrina, solução nasal (0,5% a 1%), 2 a 3 aplicações em cada narina com tempo mínimo de 4 h entre as aplicações	São simpatomiméticos tópicos eficazes para controle temporário de rinorreia aguda associada aos quadros de resfriado e alergia. Os agentes de ação longa (produtos contendo oximetazolina) em geral são os mais usados, embora a fenilefrina seja igualmente efetiva. Os descongestionantes tópicos não devem ser utilizados por mais de 3 dias para evitar que haja congestão de rebote
Estimulantes do crescimento capilar	Minoxidil, solução a 2% (para mulheres), espuma ou solução a 5% (para homens), aplicar ½ tampa (espuma) ou 1 mL (solução) às regiões afetadas do couro cabeludo 2 ×/dia	O minoxidil parece capaz de estimular os folículos pilosos, resultando em aumento da espessura do cabelo e redução da perda capilar. Talvez haja necessidade de tratamento por 4 meses ou mais para que os resultados sejam evidentes. Se for observado crescimento de cabelo novo, é necessário manter o tratamento já que a densidade capilar retorna aos níveis pré-tratamento meses após a suspensão do fármaco
Expectorantes	Guaifenesina, 200 a 400 mg a cada 4 h; 600 a 1.200 mg (liberação prolongada) a cada 12 h	É o único expectorante de venda livre reconhecido pela FDA como seguro e efetivo. Com frequência, é usado com anti-histamínicos e antitussígenos
Formulações para acne	Peróxido de benzoíla, 5%, 10%	Uma das formulações mais eficazes para tratamento de acne. Aplicar esporadicamente 1 ou 2×/dia. Reduzir a concentração ou a frequência caso haja irritação da pele

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 63-2 Componentes com eficácia comprovada em algumas classes de medicamentos de venda livre (*Continuação*)

Categoria de medicamento de venda livre	Componentes e posologia habitual em adultos	Comentários
Formulações para alergia e "resfriados"	Clorfeniramina, 4 mg a cada 4 a 6 h; 8 mg (liberação prolongada) a cada 8 a 12 h; 12 mg (liberação prolongada) a cada 12 h Clemastina, 1,34 mg a cada 12 h Cetirizina, 10 mg a cada 24 h Difenidramina, 25 a 50 mg a cada 4 a 6 h Fexofenadina 60 mg a cada 12 h; 180 mg a cada 24 h Loratadina, 10 mg a cada 24 h Bronfeniramina (4 mg) com fenilefrina (10 mg) a cada 4 h Cetirizina (5 mg) com pseudoefedrina (120 mg) a cada 12 h Clorfeniramina (4 mg) com fenilefrina (10 mg) a cada 12 h Fexofenadina (180 mg) com pseudoefedrina (240 mg) a cada 24 h Loratadina (5 mg) com pseudoefedrina (120 mg) a cada 12 h Loratadina (10 mg) com pseudoefedrina (240 mg) a cada 24 h	Os anti-histamínicos isoladamente aliviam a maior parte dos sintomas associados a rinite alérgica ou febre do feno Clorfeniramina, bronfeniramina, e clemastina talvez causem menos sonolência do que a difenidramina. Cetirizina, fexofenadina e loratadina (segunda geração de anti-histamínicos) são terapeuticamente comparáveis aos fármacos da primeira geração; seus efeitos anticolinérgicos são mínimos e, portanto, estão associados a menor incidência de sedação. Ocasionalmente, os sintomas não aliviados com anti-histamínicos respondem à associação de descongestionante simpatomimético. A venda de produtos de venda livre contendo pseudoefedrina é restrita (ver os comentários no item "Descongestionantes sistêmicos" de venda livre)
Laxativos	Formadores de massa: policarbofila, psílio e metilcelulose. A posologia varia; consulte o rótulo do produto Hiperosmóticos: glicerina, supositório com 2 a 3 g por via retal diariamente. Polietilenoglicol 3350 (pó), 17 g dissolvidos em 120 a 240 mL de líquido diariamente Emolientes: docusato de sódio, 50-500 mg/dia. Docusato de cálcio, 240 mg/dia Laxativos estimulantes: bisacodil, 5 a 15 mg/dia. Sena, com posologia variável; consulte o rótulo do produto	Os laxantes mais seguros para uso crônico são os formadores de massa e os emolientes. Laxantes salinos e estimulantes podem ser usados agudamente, mas não cronicamente (consulte o texto). Os formadores de massa retêm água e expandem o bolo fecal, estimulando a peristalse A glicerina induz ação irritante local combinada ao efeito osmótico. As formulações contendo polietilenoglicol são formadas por moléculas grandes, mal absorvidas, que provocam efeito osmótico, causando distensão e efeito catártico Amolecem a matéria fecal por meio de ação detergente que permite a entrada de água nas fezes As ações estimulantes incluem irritação direta da mucosa intestinal ou estimulação do plexo mientérico, resultando em peristalse. Esses fármacos também podem alterar a absorção de líquidos e eletrólitos, resultando em acúmulo de líquido no lúmen e evacuação dos intestinos

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 63-2 Componentes com eficácia comprovada em algumas classes de medicamentos de venda livre (*Continuação*)

Categoria de medicamento de venda livre	Componentes e posologia habitual em adultos	Comentários
Pediculicidas (piolho do couro cabeludo)	Permetrina 1% Piretrinas (0,3%) associadas a butóxido de piperonila (3-4%)	As instruções de uso variam; consulte o rótulo do produto. Evite contato com os olhos. Use pente fino para remoção das lêndeas. Roupas de cama, pijamas, escovas e pentes devem ser lavados diariamente até a eliminação da infestação. Para produtos com piretrina, repetir a aplicação em 7 a 10 dias para eliminar parasitos recém eclodidos. Os produtos à base de permetrina têm efeito residual por 10 dias; portanto, não há necessidade de nova aplicação, a não ser que haja lêndeas visíveis 7 dias após o tratamento inicial
Redutores da acidez gástrica (antagonistas H_2)	Cimetidina, 200 mg 1 ou 2 ×/dia Famotidina, 10 a 20 mg 1 ou 2 ×/dia Ranitidina, 75 a 150 mg 1 ou 2 ×/dia	Essas formulações foram aprovadas para alívio de "azia associada à má digestão e acidez estomacal." Elas não devem ser tomadas por mais de duas semanas e não são recomendadas a crianças com < 12 anos de idade
Redutores da acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons)	Esomeprazol magnésio, 22,3 mg 1 ×/dia durante 14 dias Lansoprazol, 15 mg 1 ×/dia durante 14 dias Omeprazol magnésio, 20,6 mg 1 ×/dia durante 14 dias Omeprazol (20 mg) com bicarbonato de sódio (1.100 mg), 1 ×/dia durante 14 dias	Os inibidores da bomba de prótons estão aprovados para tratamento de azia frequente em adultos (idade igual ou acima de 18 anos) com sintomas de azia por 2 ou mais dias por semana. Esses produtos não são usados para alívio imediato, uma vez que seu efeito pleno pode demorar 1 a 4 dias. Não devem ser tomados por mais de 14 dias ao longo de 4 meses, a não ser que tenham sido prescritos por médico. 22,3 mg de esomeprazol magnésio equivalem a 20 mg de esomeprazol (força de prescrição). 20,6 mg de omeprazol magnésio equivalem a 20 mg de omeprazol (força de prescrição)
Tratamento da bexiga hiperativa	Oxibutinina transdérmica, 1 adesivo (aplicado sobre a pele do abdome, quadril ou nádega) a cada 4 dias	Aprovado para tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa (frequência e urgência urinárias e incontinência de urgência) em mulheres. A oxibutinina atua como antagonista muscarínico competitivo resultando em relaxamento da musculatura lisa vesical com aumento da capacidade da bexiga urinária. A oxibutinina transdérmica libera 3,9 mg/dia ao longo de 4 dias desde a aplicação à pele intacta. A apresentação de venda livre contém a mesma dose do produto vendido com prescrição

consumidores não leem com atenção ou não compreendem as informações. O desconhecimento acerca dos ingredientes contidos em produtos de venda livre e a noção que muitos profissionais de saúde têm de que esses produtos são ineficazes e inócuos podem causar confusão diagnóstica e interferir no tratamento. Inúmeros produtos de venda livre, inclusive analgésicos e fórmulas antialérgicas, antigripais e antitussígenas contêm simpatomiméticos. Esses agentes devem ser evitados ou usados com cautela por pacientes com diabetes tipo 1, hipertensão, angina ou hipertireoidismo. Não se deve utilizar ácido acetilsalicílico em crianças e adolescentes com infecção viral (com ou sem febre) em razão do risco aumentado de síndrome de Reye. O ácido acetilsalicílico e outros AINE devem ser evitados por indivíduos com doença ulcerosa péptica em atividade ou distúrbios plaquetários e por aqueles pacientes que estejam sendo tratados com anticoagulantes orais. A cimetidina, um antagonista do receptor H_2, é notoriamente uma inibidora do metabolismo hepático capaz de aumentar os níveis sanguíneos e a toxicidade de agentes como fenitoína, teofilina e varfarina.

O uso excessivo ou inapropriado de produtos de venda livre pode induzir problemas médicos significativos. Um bom exemplo é a congestão de rebote causada pelo uso regular de descongestionantes nasais por mais de 3 dias. O uso impróprio em longo prazo de alguns antiácidos (p. ex., hidróxido de alumínio) pode causar constipação intestinal e até mesmo impactação de fezes em idosos, além de hipofosfatemia. O uso abusivo de laxantes pode resultar em cólicas abdominais e distúrbios hidreletrolíticos. Insônia, nervosismo e inquietação podem resultar do uso de simpatomiméticos e cafeína encontrados em muitos produtos de venda livre (Tabela 63-3). O uso em longo prazo de analgésicos que contêm grandes quantidades de cafeína pode produzir cefaleia de rebote e, o uso em longo prazo de analgésicos também foi associado à nefrite intersticial. Produtos de venda livre que contêm ácido acetilsalicílico, outros salicilatos, paracetamol, ibuprofeno ou naproxeno aumentam o risco de hepatotoxicidade e de hemorragia gastrintestinal em indivíduos que consomem três ou mais doses de bebida alcoólica por dia. Evidências recentes sugerem que o uso em longo

booksmedicos.org

TABELA 63-3 Componentes ocultos em produtos de venda livre

Fármaco ou classe de fármaco oculta	Classe de produto de venda livre contendo o fármaco
Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos	Antiácidos Antidiarreicos Produtos para a menstruação Formulações para resfriados/alergias
Álcool (porcentual de etanol)	Xaropes para tosse, formulações para resfriados Colutórios
Anestésico local (geralmente benzocaína)	Antitussígenos/pastilhas (*lozenges*) Formulações dermatológicas Produtos para hemorroidas Dor de dente, dor de garganta e produtos para a dentição
Anti-histamínicos	Analgésicos Produtos para a menstruação Auxiliares do sono
Cafeína (mg/comprimido ou como indicado)	Analgésicos Produtos para a menstruação Estimulantes
Simpatomiméticos	Analgésicos Produtos para asma Formulações para resfriados/alergia/tosse Produtos para hemorroidas
Sódio (mg/comprimido ou como indicado)	Analgésicos Antiácidos Formulações para resfriados/tosse Laxativos

prazo de alguns AINE aumenta o risco de ataque cardíaco ou de acidente vascular encefálico. Além disso, a ingestão aguda de grandes quantidades de paracetamol por adultos ou crianças pode causar hepatotoxicidade grave com frequência fatal. Os anti-histamínicos podem causar sedação ou sonolência, sobretudo quando tomados concomitantemente com sedativos-hipnóticos, tranquilizantes, bebidas alcoólicas ou outros depressores do sistema nervoso central. Os anti-histamínicos e outras substâncias contidos em produtos de uso tópico ou vaginal podem induzir reações alérgicas.

Por fim, o uso de fórmulas de venda livre para tratamento de gripe e tosse em crianças foi examinado pela FDA com base em dados que indicam a ineficácia em crianças com menos de 12 anos e relatos de toxicidade grave. Após uma revisão meticulosa, a FDA recomendou que agentes de venda livre para tosse e resfriados (p. ex., produtos contendo antitussígenos, expectorantes, descongestionantes e anti-histamínicos) não sejam usados em lactentes e crianças com menos de 2 anos, em razão de eventos adversos graves e potencialmente letais associados à superdosagem acidental incluindo arritmias, alucinações e encefalopatia. Estão em curso na FDA revisões sobre segurança acerca do uso desses agentes em crianças com idade entre 2 e 11 anos.

Há três fontes principais de informação sobre produtos de venda livre. O *Handbook for Nonprescription Drugs* é a fonte mais abrangente para fármacos de venda livre; a obra avalia os componentes contidos nas principais classes de fármacos de venda livre e lista os componentes de muitos produtos de venda livre. O *Nonprescription Drug Therapy* é uma referência *online* atualizada mensalmente; fornece informações detalhadas sobre produtos de venda livre e instruções para orientação do paciente. Já o *Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs*, um compêndio de informações fornecidas pelos fabricantes acerca de produtos de venda livre, é publicado anualmente, mas é incompleto no que se refere ao número de produtos contido. Os profissionais de saúde que procurem por informações mais específicas sobre os produtos de venda livre poderão encontrá-las nas referências a seguir.

REFERÊNCIAS

Conca AJ, Worthen DR: Nonprescription drug abuse. J Pharm Pract 2012; 25:13.

Consumer Healthcare Products Association website: http://www.chpa.org/.

Handbook of Nonprescription Drugs, 17th ed. American Pharmacists Association, 2011.

Nonprescription Drug Therapy. Facts and Comparisons Clinical eAnswers (online). Wolters Kluwer Health, 2014.

Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs, 35th ed. Thomson Healthcare, 2014.

US Food and Drug Administration website. FDA Approved Drug Products: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Os fármacos para resfriados vendidos sem receita médica contêm anti-histamínicos (p. ex., bronfeniramina, clorfeniramina, difenidramina), antitussígenos (p. ex., dextrometorfano), expectorantes (p. ex., guaifenesina) e descongestionantes nasais (p. ex., fenilefrina, pseudoefedrina). Os descongestionantes nasais sistêmicos (presentes nas formulações de ácido acetilsalicílico + clorfeniramina + fenilefrina e de descongestionantes com pseudoefedrina) estimulam os receptores α_1-adrenérgicos e podem aumentar a pressão arterial em função de vasoconstrição direta. Além disso, os AINE (como o ibuprofeno, contido na sua associação com difenidramina) aumentam a pressão arterial e podem reduzir a efetividade dos agentes anti-hipertensivos. Os AINE também podem agravar a insuficiência cardíaca, aumentando a retenção hídrica e elevando a pressão arterial. A associação de ácido acetilsalicílico, clorfeniramina e fenilefrina para tratamento de resfriados deve ser evitada em pacientes com insuficiência cardíaca em razão do alto teor de sódio que pode levar à retenção hídrica. O conteúdo de sódio em uma dose da associação (948 mg/dose) fornece mais da metade do sódio máximo diário recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

64 Suplementos dietéticos e fitoterápicos*

Cathi E. Dennehy, PharmD, e Candy Tsourounis, PharmD

ESTUDO DE CASO

Um paciente de 65 anos e com história de doença arterial coronariana, colesterol elevado, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial procura seu médico para esclarecer uma dúvida sobre um suplemento dietético. O paciente está em bom estado geral, exercita-se regularmente e alimenta-se com dieta com baixo teor de gordura e sal. Os exames mais recentes demonstram que o LDL-colesterol ainda se encontra um pouco acima do valor ideal, com 120 mg/dL (meta < 100 mg/dL) e a hemoglobina A_{1C} está bem controlada em 6%. A pressão arterial também está controlada. O paciente utiliza sinvastatina, metformina, benazepril e ácido acetilsalicílico. Ele também toma regularmente as vitaminas do complexo B e coenzima Q10. O paciente pergunta se o uso de suplemento de alho o ajudaria a reduzir o LDL-colesterol para um valor abaixo de 100 mg/dL. Cite duas razões que expliquem o uso da coenzima Q10. Há algum suplemento que possa aumentar o risco de sangramento quando tomado junto com ácido acetilsalicílico?

O uso medicinal de plantas na sua forma natural e sem processamento sem dúvida se iniciou quando os primeiros animais inteligentes perceberam que determinadas plantas comestíveis alteravam funções específicas do organismo. Embora haja uma grande quantidade de informações históricas acerca do uso de suplementos à base de plantas, também há informações não confiáveis obtidas em ensaios clínicos mal desenhados com erros de randomização, vieses de confusão e – o que é mais importante – efeito placebo, que pode contribuir com 30 a 50% das respostas observadas. Como a literatura acerca dos suplementos dietéticos tem evoluído, devem ser usadas fontes de evidências com boa reputação para avaliar as alegações e orientar as decisões terapêuticas. Um compêndio sem vieses e regularmente atualizado com trabalhos básicos e clínicos acerca de compostos botânicos é o *Pharmacists Letter/Prescribers Letter Natural Medicines Comprehensive Database* (ver em "Referências"). Outra fonte fundamentada em evidências é o *Natural Standard*, que inclui um *site* internacional e multidisciplinar (http://www.naturalstandard.com). As recomendações neste banco de dados são limitadas em razão da qualidade das pesquisas existentes acerca de cada ingrediente dos suplementos dietéticos. (Essas duas fontes talvez se associem em futuro próximo.) Como resultado, todas as afirmativas sobre benefícios devem ser consideradas preliminares e as conclusões relativas à segurança devem ser consideradas duvidosas nesse momento.

Do ponto de vista legal, os "suplementos dietéticos" são diferentes dos fármacos de prescrição derivados de plantas (morfina, digitálicos, atropina, etc.) por estarem disponíveis sem necessidade de prescrição e, ao contrário dos medicamentos de venda livre, são considerados legalmente suplementos dietéticos, e não medicamentos. Essa distinção elimina a necessidade de prova de eficácia e de segurança antes da liberação de venda, além de colocar sobre os ombros da FDA a responsabilidade da prova de que o suplemento é perigoso antes que seu uso possa ser restringido ou que o produto seja retirado do mercado. Além disso, as substâncias vendidas como suplementos dietéticos não são testadas quanto às relações dose-resposta ou quanto à toxicidade, e não são realizados testes suficientes sobre mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade. Embora os fabricantes sejam proibidos de vender produtos inseguros ou não eficazes, a FDA tem enfrentado dificuldades com a indústria de suplementos em grande parte em razão do intenso *lobby* dos fabricantes e das interpretações variadas do Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA). O DSHEA define como suplementos dietéticos vitaminas, minerais, ervas ou outros produtos botânicos, aminoácidos ou suplementos usados para suprir a dieta, aumentando a ingestão ou usando concentrados, metabólitos, constituintes, extratos ou qualquer

*O *marketing* desses produtos tem substituído os termos "ervas medicinais" e "medicamentos botânicos" por "suplementos dietéticos", a fim de evitar questões legais e normas governamentais. No que se refere a este capítulo, essas expressões são consideradas idênticas.

booksmedicos.org

combinação desses ingredientes. Para os propósitos deste capítulo, as substâncias à base de plantas e as substâncias químicas sintéticas purificadas serão denominadas suplementos dietéticos. Entre as substâncias químicas purificadas, a glicosamina, a coenzima Q10 e a melatonina têm maior interesse farmacológico.

Este capítulo fornece uma perspectiva histórica e descreve as evidências obtidas em ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo e em metanálises e revisões sistemáticas sobre diversos dos agentes mais usados. A efedrina, o princípio ativo do *Ma-huang*, é discutida no Capítulo 9.

FATORES HISTÓRICOS E REGULATÓRIOS

De acordo com a DSHEA, os suplementos dietéticos não são considerados medicamentos de venda livre nos Estados Unidos, mas sim suplementos alimentares usados para manutenção da saúde. Legalmente, os suplementos dietéticos têm como objetivo suplementar a dieta, mas os consumidores podem utilizá-los da mesma forma que usam medicamentos e, inclusive, no lugar de fármacos ou combinados a eles.

Em 1994, o Congresso dos Estados Unidos, influenciado por organizações de consumidores e por *lobby* intenso dos fabricantes, aprovou a DSHEA. A DSHEA exigia o estabelecimento de padrões para as boas práticas de produção (Good Manufacturing Practice – GMP) para a indústria de suplementos; contudo, somente em 2007 a FDA publicou uma norma definitiva sobre os padrões propostos para GMP. O atraso de 13 anos permitiu que os produtores autorregulassem o processo de produção, o que resultou em muitos casos de adulteração, falsificação e contaminação. Por exemplo, em um estudo recente utilizando código de barra de DNA para confirmar o conteúdo botânico, foram avaliados 44 produtos botânicos contendo 30 espécies de plantas e foram encontradas substituições de produtos em 32% das amostras (ver referência Newmaster). Portanto, muitas das críticas acerca da indústria de suplementos dietéticos envolvem problemas como identificação botânica equivocada, impureza dos produtos e variações na potência e no grau de pureza, fatos que continuam a ocorrer mesmo com os padrões de GMP implantados. Supõe-se que, quando os novos padrões de GMP são respeitados, os produtores de suplementos dietéticos devem estar conformes com a legislação. Entretanto, a FDA tem recursos limitados para investigar e acompanhar o cumprimento desses padrões, sobretudo quando algum ingrediente é suprido por meio de importação de outros países. Além disso, a cadeia de suprimento dos ingredientes dos suplementos dietéticos é complexa, e os orgãos federais não estão aptos a inspecionar a estrutura de manufatura de forma oportuna e eficiente.

Em razão dos problemas resultantes da autorregulação, outra lei, a Dietary Supplement and Non-Prescription Drug Consumer Protection Act, foi aprovada em 2006. Essa lei exige que fabricantes, empacotadores ou distribuidores de suplementos enviem relatórios sobre eventos adversos graves à FDA. Definem-se como eventos adversos graves aqueles que terminem em morte, ameaça de morte, hospitalização, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita ou malformação ao nascimento, ou que impliquem intervenção médica ou cirúrgica para prevenir essas consequências baseadas em julgamentos médicos sensatos. Esses relatórios têm como objetivo alertar o público sobre questões de segurança.

ASPECTOS CLÍNICOS SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS

Muitos consumidores nos Estados Unidos adotaram o uso de suplementos dietéticos como uma abordagem "natural" para cuidar de sua saúde. Infelizmente, é comum que haja equívocos conceituais acerca de segurança e eficácia dos agentes, e o fato de as substâncias serem denominadas "naturais" não representa garantia de segurança. De fato, os produtos botânicos podem ser inerentemente inertes ou tóxicos. Se um produtor não segue as GMP é possível haver substituição intencional ou inadvertida de espécies de plantas (p. ex., erro de identificação), adulteração com fármacos, ou contaminação.

Foram documentados efeitos adversos para diversos suplementos dietéticos; entretanto, é provável que haja subnotificação desses efeitos, uma vez que os consumidores nem sempre relatam, e não sabem como reportar um possível efeito colateral de algum suplemento dietético. Além disso, a análise química raramente é realizada nos produtos envolvidos, inclusive naqueles descritos na literatura como associados a efeitos colaterais. Isso produz confusão sobre se o componente principal ou uma adulteração causou o efeito colateral. Em alguns casos, os constituintes químicos da erva evidentemente podem causar efeitos tóxicos. Algumas das ervas que devem ser usadas com cautela ou não devem ser usadas estão listadas na Tabela 64-1.

Um fator de risco importante no uso de suplementos alimentares é a ausência de testes adequados sobre interação com fármacos. Como as plantas podem conter centenas de ingredientes ativos e inativos, é muito difícil e dispendioso estudar as possíveis interações com fármacos quando usadas em combinação com outros medicamentos. Isto pode apresentar riscos significativos para os pacientes.

■ SUBSTÂNCIAS FITOTERÁPICAS

EQUINÁCEA (*ECHINACEA PURPUREA*)

Química

As três espécies mais usadas de *Echinacea* são *Echinacea purpurea*, *E. pallida* e *E. angustifolia*. Os componentes químicos incluem flavonoides, constituintes lipofílicos (p. ex., alcamidas, poliacetilenos), polissacarídeos hidrossolúveis e conjugados cafeois hidrossolúveis (p. ex., equinacosídeo, ácido chicórico, ácido cafeico). Em qualquer formulação de equinácea vendida, as quantidades relativas dos componentes dependem das espécies usadas, do método de manufatura e das partes da planta utilizadas. A *E. purpurea* (flor-de-cone púrpura) é a mais bem estudada em ensaios clínicos. Embora os constituintes ativos da equinácea não sejam de todo conhecidos, o ácido chicórico da *E. purpurea* e o equinacosídeo da *E. pallida* e da *E. angustifolia*, assim como as alcamidas e os polissacarídeos, são os componentes que com mais frequência apresentam propriedades moduladoras da imunidade. Entretanto, a maioria das formulações comercializadas não é padronizada quanto a qualquer componente em particular.

booksmedicos.org

TABELA 64-1 Diversos suplementos e alguns riscos associados

Nomes comerciais, nomes científicos, partes das plantas	Uso pretendido	Agentes e efeitos tóxicos	Comentários
Acônito Espécies de *Aconitum*	Analgésico	Alcaloide, efeitos cardíacos e sobre o sistema nervoso central	Evitar
Ácido aristolóquico Espécies de *Aristolochia*	Medicina tradicional chinesa; diversos usos	Carcinogênico; nefrotoxicidade	Evitar
Acteia negra (*black cohosh*) *Cimicifuga racemosa*	Sintomas da menopausa	Hepatotoxicidade	Evitar[1]
Borragem *Borrago officinalis* folhas, partes aéreas	Anti-inflamatório; diurético	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar
Chaparral *Larrea tridentata* Ramos, folhas	Anti-infeccioso; antioxidante; anticâncer	Hepatotoxicidade	Evitar
Casco de cavalo *Tussilago farfara* Folhas e flores	Infecções das vias respiratórias superiores	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar a ingestão de qualquer parte da planta; as folhas podem ser usadas topicamente com efeitos anti-inflamatórios por até 4 a 6 semanas
Confrei Espécies de *Symphytum* Folhas e raízes	Digestivo; uso tópico para cicatrizar feridas	Alcaloides pirrolizidínicos, hepatotoxicidade	Evitar a ingestão; o uso tópico deve ser limitado a 4 a 6 semanas
Efedra, *Ma-huang* Espécies de *Ephedra*	Auxiliar em dietas; estimulante; broncodilatador	Toxicidade para o sistema nervoso central, toxicidade cardíaca	Evitar em pacientes com risco de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, hipertensão não controlada, crises convulsivas e transtornos de ansiedade
Erva-carvalhinha *Teucrium chamaedrys* Folhas, partes aéreas	Auxiliar em dietas	Hepatotoxicidade	Evitar
Extratos derivados de glândulas (timo, suprarrenal, tireoide)	Reposição hormonal	Risco de transmissão bacteriana, viral ou de príon; conteúdo hormonal variável	Evitar
Derivados da placenta humana	Antirreumático, anti-inflamatório	Risco de transmissão bacteriana, viral ou de príon	Evitar
Jin BuHuan	Analgésico; sedativo	Hepatotoxicidade	Evitar
Kava-kava	Ansiedade	Hepatotoxicidade	Evitar
Poejo Extrato de *Mentha pulegium* ou *Hedeoma pulegioides*	Auxiliar da digestão; indução de fluxo menstrual; abortivo	Pulegona e metabólitos da pulegona, insuficiência hepática, insuficiência renal	Evitar
Erva-tintureira *Phytolacca americana*	Antirreumático	Gastrite hemorrágica	Evitar
Geleia real de *Apis mellifera* (mel de abelha)	Tônico	Broncospasmo, anafilaxia	Evitar em pacientes com alergia crônica ou doenças respiratórias; asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, atopia
Sassafrás *Sassafras albidum* Raiz, casca da árvore	Afinador do sangue (antiagregante plaquetário)	Óleo de safrol, hepatocarcinogênico em animais	Evitar

[1]Ocorreram casos de hepatotoxicidade; esses casos são raros dado o uso difundido da acteia negra.

Efeitos farmacológicos

1. Imunomodulação – O efeito da equinácea sobre o sistema imune é controverso. As pesquisas *in vivo* em humanos utilizando as formulações comercializadas de *E. purpurea* demonstraram aumento da fagocitose e do número total de monócitos, neutrófilos e células destruidoras naturais (*natural killer*) circulantes, indicativo de imunomodulação geral. Nas pesquisas *in vitro*, um extrato em etanol padronizado formado a partir das partes aéreas (acima do solo) da *E. purpurea*, conhecida como *Echinaforce*, inibiu o aumento das citocinas pró-inflamatórias e das interleucinas 6 e 8 além de também ter inibido a secreção de mucina causada pela exposição ao rinovírus tipo 1A em um modelo de tecido 3D do epitélio das vias aéreas humanas. Com esse tipo de modelo pretende-se reproduzir o que seria encontrado *in vivo*. O extrato não produziu efeito sobre as ações das citocinas.

booksmedicos.org

2. Efeitos anti-inflamatórios – Determinados constituintes da equinácea apresentaram propriedades anti-inflamatórias *in vitro*. É possível que haja inibição de cicloxigenase, 5-lipoxigenase e hialuronidase. Em animais, a aplicação de *E. purpurea* antes de algum irritante tópico reduziu o edema em patas e orelhas. A despeito desses resultados laboratoriais, não foram realizados ensaios clínicos randomizados e controlados com equinácea para cicatrização de feridas em humanos.

3. Efeitos antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antioxidantes – Pesquisas *in vitro* relataram alguma atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral e antioxidante de componentes da equinácea. Por exemplo, o *Echinaforce* demonstrou atividade viricida (CIM_{100} < 1 mcg/mL) contra *influenza* e herpes-vírus simples e atividade bactericida contra *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila* em células brônquicas humanas. Em estudos *in vitro*, o *Echinaforce* inativou tanto o vírus *influenza* aviário (H5N1, H7N7) como o vírus *influenza* porcino (H1N1) em doses compatíveis com as recomendadas para uso oral. O extrato bloqueou etapas-chave (i.e., atividade de hemaglutinação viral e atividade da neuraminidase *in vitro*) envolvidas na replicação inicial dos vírus e na penetração nas células. O extrato mostrou-se menos efetivo contra o vírus intracelular. Pesquisas recentes *in vitro* com fibroblastos cutâneos humanos também sugeriram atividade bactericida e inibição da secreção de citocinas inflamatórias produzidas pelo *Propionibacterium acnes* com o *Echinaforce*.

Ensaios clínicos

A equinácea é usada com maior frequência para melhorar a função imune em indivíduos com resfriados e outras infecções do trato respiratório. Duas revisões avaliaram a eficácia da equinácea para essa indicação primária. Uma revisão pela Cochrane Collaboration envolveu 24 ensaios randomizado duplo-cegos com 33 comparações de monopreparações de equinácea com placebo. Foram incluídos aqueles ensaios em que foi utilizada equinácea para tratamento ou prevenção de resfriado, nos quais o desfecho primário foi incidência de resfriado nos ensaios de prevenção, e duração dos sintomas nos ensaios de tratamento. Em geral, a revisão não encontrou evidências significativas de benefício da equinácea (entre todas as espécies) para tratamento de resfriados. As formulações feitas com as partes aéreas das plantas de *E. purpurea* e preparadas como extratos alcoólicos ou sucos frescos foram consideradas como possivelmente superiores às outras formulações para tratamento de resfriados em adultos, mas ainda com efeito geral terapêutico fraco. Nos ensaios sobre prevenção, os resultados combinados sugeriram uma pequena redução no risco relativo de desenvolvimento, entre 10 a 20%, mas sem benefícios estatisticamente significativos em cada ensaio.

Uma metanálise envolvendo 14 ensaios randomizados controlados com placebo usando equinácea para tratamento ou prevenção de resfriado foi publicado na Lancet. Nesta revisão, a equinácea reduziu em 58% o risco de desenvolvimento de sinais e sintomas claros de resfriado e a duração dos sintomas em 1,25 dia. A revisão, contudo, foi prejudicada em sua consistência pela inclusão de quatro ensaios clínicos de preparações de equinácea com múltiplos componentes, além de três estudos usando inoculação de rinovírus comparada com desenvolvimento natural do resfriado.

A equinácea tem sido usada experimentalmente para melhorar a recuperação hematológica após quimioterapia. Também tem sido utilizada como tratamento adjunto de infecções fúngicas vaginais e no trato urinário. Essas indicações necessitam de mais pesquisas antes de serem aceitas na prática clínica. A *E. purpurea* não é eficaz para tratamento de herpes genital recorrente.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais com as formulações orais comercializadas são mínimos e com maior frequência incluem gosto desagradável, desconforto gastrintestinal ou exantema. Em um grande ensaio clínico, pacientes pediátricos que usaram um produto de equinácea por via oral tiveram probabilidade significativamente maior de desenvolver exantema do que aqueles que tomaram placebo.

Interações medicamentosas e precauções

Até que a função da equinácea na imunomodulação seja mais bem definida, esse agente deve ser evitado em pacientes com imunodeficiência (p. ex., Aids, câncer) ou distúrbios autoimunes (p. ex., esclerose múltipla, artrite reumatoide). Embora não haja relatos de interações medicamentosas com equinácea, teoricamente ela deve ser evitada em quem esteja fazendo uso de imunossupressores (p. ex., receptores de transplante de órgão).

Dosagem

Recomenda-se seguir as recomendações no rótulo do produto, uma vez que é possível haver variações da dose em função do procedimento usado na manufatura do produto. Em adultos, e para tratamento do resfriado comum, deve-se dar preferência às formulações padronizadas feitas a partir das partes aéreas da *E. purpurea* (*Echinaforce*, *Echinaguard*), em extrato alcoólico ou suco da planta fresca, desde que administradas nas primeiras 24 horas dos sintomas do resfriado. Não deve ser usada de forma contínua por mais de 10 a 14 dias.

ALHO (*ALLIUM SATIVUM*)

Química

A atividade farmacológica do alho envolve uma variedade de compostos organossulfurados. As preparações secas e trituradas contêm muitos dos compostos encontrados no alho cru e geralmente são padronizadas em relação ao conteúdo de alicina e aliína. A alicina é responsável pelo odor do alho, e a aliína é seu precursor químico. As preparações em pó seco com frequência recebem cobertura entérica para proteção da enzima alinase (a enzima que converte aliína em alicina) contra a degradação pelos ácidos estomacais. O extrato de alho envelhecido também foi estudado em ensaios clínicos, mas em menor extensão do que o pó seco. O extrato de alho envelhecido não contém aliína ou alicina nem odor. Seus principais constituintes são compostos organossulfurados hidrossolúveis, e os produtos podem conter uma padronização do composto *S*-alilcisteína.

Efeitos farmacológicos

1. Efeitos cardiovasculares – *In vitro*, a alicina e os compostos relacionados inibem a HMG-CoA redutase, envolvida na biossíntese do colesterol (ver Capítulo 35) e apresentam propriedades antioxidantes. Diversos ensaios clínicos investigaram o potencial do alho como redutor de lipídeos. Uma metanálise conduzida por Reinhart e colaboradores envolveu 29 ensaios randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e encontrou uma redução pequena, mas significativa, tanto no colesterol total (−0,19 mmol/L, 6 mg/dL) como nos triglicerídeos (−0,011 mmol/L, 1,1 mg/dL),

booksmedicos.org

mas sem nenhum efeito sobre as lipoproteínas de baixa (LDL) e alta (HDL) densidades. Em uma metanálise mais recente com 26 ensaios randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados observou-se redução significativa no colesterol total (−0,28 mmol/L, 9,3 mg/dL) com o alho comparado ao placebo. Não se observou qualquer impacto sobre LDL ou HDL. Ensaios de maior duração (> 12 semanas) demonstraram maior redução no colesterol total e nos triglicerídeos em comparação com os de curta duração (0-4 semanas), sendo que o pó de alho e as formulações com extrato de alho produziram os maiores benefícios. Em conjunto, esses dados sugerem um benefício pequeno, mas significativo na redução do colesterol total e dos triglicerídeos. Contudo, a ausência de alteração no HDL e no LDL indica ser improvável que o alho seja clinicamente relevante em pacientes com hiperlipidemia.

Ensaios clínicos relataram efeitos antiplaquetários (possivelmente por meio de inibição da síntese de tromboxano ou por estimulação da síntese de óxido nítrico) após ingestão de alho. A maioria dos estudos em humanos também sugere aumento da atividade fibrinolítica. Esses efeitos em combinação com a atividade antioxidante (p. ex., maior resistência à oxidação de LDL) e redução no colesterol total podem ser benéficos para pacientes com aterosclerose. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, realizado com indivíduos portadores de doença arterial coronariana avançada que consumiram pó de alho seco durante quatro anos, demonstraram-se reduções significativas nos marcadores secundários (acúmulo de placas em artérias carótidas e femorais) em comparação com placebo, mas os desfechos primários (morte, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio) não foram avaliados.

Os constituintes do alho podem afetar a elasticidade dos vasos sanguíneos e a pressão arterial. Vários mecanismos foram propostos. Foram realizados poucos ensaios randomizados e controlados em humanos com essa indicação. Dez ensaios foram incluídos em uma revisão sistemática com metanálise na qual não se encontraram efeitos sobre as pressões sistólica e diastólica em pacientes com pressão sistólica normal, mas observou-se redução significativa nas pressões sistólica e diastólica em pacientes com pressão arterial sistólica aumentada. Em uma revisão Cochrane sobre os efeitos da monoterapia com alho na prevenção de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos identificou-se poucos ensaios clínicos randomizados e controlados para inclusão. Embora os ensaios não tenham tido resultados capazes de permitir avaliar o impacto sobre eventos cardiovasculares, a revisão identificou redução significativa nas pressões sistólica e diastólica em comparação com placebo. Em uma outra revisão Cochrane acerca dos efeitos do alho sobre a doença oclusiva periférica não foi possível corroborar essa indicação.

2. Efeitos endócrinos – O efeito do alho sobre a homeostasia da glicose não parece significativo em indivíduos com diabetes. Determinados constituintes organossulfurados do alho, contudo, demonstraram efeitos hipoglicemiantes em modelos animais não diabéticos.

3. Efeitos antimicrobianos – Os efeitos antimicrobianos do alho não foram muito estudados em ensaios clínicos. Há relatos de que a alicina teria atividade *in vitro* contra algumas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, assim como contra alguns fungos (*Candida albicans*), protozoários (*Entamoeba histolytica*) e vírus. O mecanismo primário envolve a inibição de enzimas contendo tiol necessárias a esses microrganismos. Considerando a disponibilidade de medicamentos antimicrobianos seguros e eficazes, a utilidade do alho nessa área parece limitada.

4. Efeitos antineoplásicos – Em estudos feitos com roedores, o alho inibiu pró-carcinogênicos do cólon, esôfago, pulmão, mama e estômago, possivelmente por desintoxicação de carcinógenos e redução da ativação de carcinógeno. Diversos estudos epidemiológicos de caso-controle demonstraram menor incidência de cânceres de estômago, esôfago e colorretais em indivíduos com alto consumo de alho na dieta. Os atuais estudos anticâncer se concentram em compostos organossulfurados específicos do alho em modelos animais *in vivo*, e nos seus efeitos *in vitro* sobre linhagens celulares cancerígenas em humanos.

Efeitos adversos

Após a ingestão oral de produtos de alho, os efeitos adversos podem ser náuseas (6%), hipotensão (1,3%), alergia (1,1%) e sangramento (raro). Houve relato de odor no hálito e no corpo com incidência entre 20 e 40% nas doses recomendadas utilizando formulações em pó com cobertura entérica. É possível haver dermatite de contato ao se manipular o alho cru.

Interações medicamentosas e precauções

Em razão dos relatos de efeitos antiplaquetários, os pacientes que utilizam fármacos anticoagulantes (p. ex., varfarina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno) devem ter cautela ao usarem o alho. Há necessidade de monitoração da pressão arterial e de sinais e sintomas de sangramento. O alho pode reduzir a biodisponibilidade de saquinavir, um antiviral inibidor da protease, mas não parece interferir na biodisponibilidade do ritonavir.

Dosagem

Os produtos de alho seco em pó devem ser padronizados para que contenham 1,3% de aliína (precursor da alicina) ou um potencial gerador de alicina de 0,6%. Recomendam-se preparações com cobertura entérica para se reduzir a degradação das substâncias ativas. A posologia mais comum é 600 a 900 mg/dia do alho em pó. Isto equivale a um dente de alho (2-4 g) por dia. Uma cabeça de alho pode conter até 1,8% de aliína.

GINKGO (*GINKGO BILOBA*)

Química

O extrato de *Ginkgo biloba* é preparado a partir das folhas da árvore de ginkgo. A formulação mais usada é preparada concentrando-se 50 partes da folha crua para se obter uma parte do extrato. Os constituintes ativos do ginkgo são glicosídeos da flavona e terpenoides, incluindo ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeos.

Efeitos farmacológicos

1. Efeitos cardiovasculares – Em modelos animais e em alguns estudos com seres humanos, demonstrou-se que o ginkgo aumenta o fluxo sanguíneo, reduz a viscosidade do sangue e promove vasodilatação, aumentando, assim, a perfusão dos tecidos. Em modelos animais, observaram-se aumento do óxido nítrico endógeno (ver Capítulo 19) e antagonismo ao fator de ativação plaquetária.

O *Ginkgo biloba* tem sido estudado em função dos efeitos que produz sobre doença arterial obstrutiva periférica leve e moderada. Entre 11 ensaios randomizados controlados com

booksmedicos.org

placebo com 477 participantes usando extrato padronizado de folhas de ginkgo (EGb761) por até 6 meses, observou-se tendência estatisticamente não significativa a aumento na distância de caminhada sem dor (aumento de 64,5 metros) (p = 0,06). Os autores concluíram que o extrato padronizado não produziu benefícios para essa indicação.

O ensaio Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) e o recentemente publicado GuidAge avaliaram desfechos cardiovasculares, como incidência e tempo médio de ocorrência de demência de Alzheimer associados ao uso em longo prazo de ginkgo por 5 a 6 anos em 3.000 idosos (idade igual ou superior a 70 anos) com cognição normal ou disfunção leve. O uso diário de 240 mg de EGb761 não alterou a incidência de hipertensão nem reduziu a pressão dos indivíduos com hipertensão ou com pré-hipertensão. Não foram observados efeitos significativos sobre mortalidade, episódios isquêmicos ou acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico.

2. Efeitos metabólicos – Observaram-se propriedades antioxidantes e depuradoras de radicais na fração flavonoide do ginkgo, assim como em alguns constituintes terpenos. *In vitro*, há relatos de que o ginkgo teria propriedades semelhantes às da superóxido-dismutase e depuradoras de radicais superóxido-aniônicos e hidroxilados. A fração flavonoide também apresenta propriedades antiapoptose. Em alguns estudos, conclui-se haver também efeito protetor limitando a formação de radicais livres em modelos animais de lesão isquêmica e reduzindo marcadores de estresse oxidativo em pacientes submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária.

3. Efeitos sobre o sistema nervoso central – Em modelos utilizando animais envelhecidos, a administração crônica de ginkgo por 3 a 4 semanas levou a modificações em receptores e neurotransmissores do sistema nervoso central. Observou-se aumento na densidade de receptores muscarínicos, α_2 e 5-HT_{1a}, e redução de receptores β-adrenérgicos. Também foi relatado aumento na concentração sérica de acetilcolina e norepinefrina, além de recaptação de serotonina nas sinapses. Outros efeitos incluem redução da síntese de corticosterona e inibição da formação de amiloide β.

O ginkgo tem sido usado no tratamento de insuficiência cerebral e demência do tipo Alzheimer. Contudo, a denominação insuficiência cerebral inclui diversas manifestações, desde dificuldade de concentração e confusão até ansiedade e depressão, além de queixas físicas, como disacusia e cefaleia. Por esse motivo, os estudos sobre insuficiência cerebral tendem a ser mais inclusivos e difíceis de avaliar do que aqueles sobre demência. A Cochrane Collaboration publicou uma metanálise dos ensaios avaliando o uso de ginkgo para tratamento de disfunção cognitiva ou demência. Foram revisados 36 ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo com duração variando entre 3 e 52 semanas. Foram observadas melhoras na cognição e nas atividades cotidianas na semana 12, mas não na semana 24. Contudo, melhoras clínicas globais significativas foram observadas na semana 24, mas não na semana 12. Os autores concluíram que os resultados do ginkgo no tratamento de disfunção cognitiva e demência eram imprevisíveis e que seria improvável que fossem clinicamente relevantes.

Em uma outra metanálise de nove ensaios randomizados, duplo-cegos (oito controlados com placebo e um ensaio comparando com donepezila) utilizando EGb761 por 12 a 52 semanas com critério de inclusão limitado a pacientes com demência de Alzheimer, vascular ou de tipo mista. Foram observadas melhoras significativas na cognição em todos os pacientes com demência e melhoras significativas na cognição e nas atividades cotidianas nos pacientes com demência do tipo Alzheimer recebendo gingko em comparação com placebo. Esses resultados sugerem que os pacientes com diagnóstico de demência têm maior probabilidade de serem beneficiados do que aqueles com disfunção cognitiva leve.

No ensaio GEM e GuidAge, avaliaram-se os efeitos do ginkgo como profilático para progressão de demência. Não foram identificados benefícios com 5 a 6 anos de tratamento com ginkgo.

4. Outros efeitos – O ginkgo foi estudado sobre seus efeitos em broncoconstrição alérgica e asmática, memória de curto prazo em indivíduos adultos saudáveis sem demência, disfunção erétil, zumbido e disacusia, e degeneração da mácula. Não há evidências suficientes para indicar seu uso clínico para nenhum desses quadros.

Efeitos colaterais

Foram relatados efeitos adversos com frequência comparável à do placebo. Entre eles estão náuseas, cefaleia, desconforto gástrico, diarreia, alergia, ansiedade e insônia. Há poucos relatos de casos de sangramento em pacientes utilizando ginkgo. Em alguns desses casos os pacientes também estavam utilizando ácido acetilsalicílico ou varfarina.

Interações medicamentosas e precauções

O ginkgo também possui propriedades antiplaquetárias e não deve ser usado em associação com fármacos antiplaquetários ou anticoagulantes. Em outros relatos de caso, foram observados falência virológica quando o ginkgo foi associado ao efavirenz, sedação quando combinado com trazodona, priapismo quando associado à risperidona e crise convulsiva quando combinado com ácido valproico e fenitoína; todos esses casos merecem estudos farmacocinéticos complementares antes que se possa concluir algo. Há relato de crise convulsiva como efeito tóxico de ginkgo, provavelmente relacionado com contaminação das folhas com sementes. As sementes não cozidas de ginkgo têm efeito convulsivante em razão da presença de ginkgotoxina. As formulações com ginkgo devem ser evitadas em indivíduos com distúrbio convulsivo preexistente.

Dose

O extrato de folhas secas de *Ginkgo biloba* geralmente é padronizado para que contenha 24% de glicosídeos da flavona e 6% de lactonas terpenoides. A dose diária varia entre 120 e 240 mg do extrato seco fracionados em duas ou três doses.

GINSENG

Química

O ginseng pode ser derivado de qualquer uma das diversas espécies do gênero *Panax*. As preparações brutas ou os extratos de *Panax ginseng*, a variedade chinesa ou coreana, e de *P. quinquefolium*, a variedade americana, são as mais encontradas pelos consumidores dos Estados Unidos. Os princípios ativos parecem ser as saponinas do grupo de glicosídeos triterpenos denominados ginsenosídeos ou panaxosídeos, dos quais há aproximadamente 30 tipos diferentes. Recomenda-se que as formulações comercializadas de *P. ginseng* sejam padronizadas para que contenham de 4 a 10% de ginsenosídeos.

Há outras preparações vegetais vendidas sob a denominação ginseng, mas que não são feitas com espécies de *Panax*.

booksmedicos.org

Incluem o ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*) e o brasileiro (*Pfaffia paniculata*). Delas, o ginseng siberiano talvez seja o mais disponível nos Estados Unidos. O ginseng siberiano contém eleuterosídeos mas não ginsenosídeos. Atualmente, não há padronização recomendada para o conteúdo de eleuterosídeos nos produtos de ginseng siberiano.

Efeitos farmacológicos

Há literatura extensa sobre os possíveis efeitos farmacológicos dos ginsenosídeos. Infelizmente, as pesquisas diferem bastante quanto às espécies de *Panax* utilizadas, de ginsenosídeos estudados, grau de purificação aplicado aos extratos, espécies animais estudadas, doses ou concentrações envolvidas e parâmetros usados para avaliação das respostas. Entre os efeitos farmacológicos benéficos relatados está a modulação da função imune (expressão induzida de mRNA para interleucinas-2 e 1α, interferona-γ, e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; ativação de células T e B, células destruidoras naturais [*natural killer*] e macrófagos). Os efeitos sobre o sistema nervoso central incluem aumento da capacidade de proliferação de progenitores neurais e aumento nos níveis de acetilcolina, serotonina, norepinefrina e dopamina no córtex central. Outros efeitos são atividade de antioxidante, efeitos anti-inflamatórios (inibição de fator de necrose tumoral-α, interleucina-1β e moléculas de adesão vasculares e intracelulares); atividade antiestresse (i.e., estimulação do sistema hipófise-adrenocortical, efeito agonista sobre o receptor de glicocorticoide); analgesia (inibição da substância P); efeitos vasorreguladores (aumento no ácido nítrico endotelial, inibição da produção de prostaciclina), atividade protetora do coração (redução do remodelamento ventricular e da hipertrofia cardíaca em modelos animais de isquemia do miocárdio), atividade antiplaquetária; melhora da homeostase da glicose (redução da morte das células beta pancreáticas; aumento da liberação de insulina, do número de receptores de insulina e da sensibilidade à insulina); e propriedades anticâncer (redução da angiogênese tumoral, aumento da apoptose de células tumorais). Essas alegações extensas requerem replicação cuidadosa.

Ensaios clínicos

O ginseng ajudaria a melhorar o desempenho físico e mental ou funcionaria como "adaptógeno", um agente capaz de auxiliar o organismo a voltar ao estado normal após ser exposto a estímulos nocivos ou fatigantes. Infelizmente, os ensaios clínicos que avaliaram o ginseng quanto a essas indicações demonstraram pouco ou nenhum benefício. Em alguns ensaios clínicos randomizados avaliando "qualidade de vida" e "cognição" afirmou-se ter havido benefícios significativos em algumas escalas subsidiárias de avaliação de comportamento, função cognitiva ou qualidade de vida, mas raramente na pontuação global composta. Foram observados resultados melhores com *P. quinquefolium* e *P. ginseng* quanto à redução da glicemia pós-prandial em indivíduos com e sem diabetes melito. Esse fato foi objeto de uma revisão sistemática recente na qual 15 estudos (13 randomizados e 2 não randomizados) foram avaliados. Nove desses estudos concluíram ter havido redução significativa da glicemia. Alguns ensaios randomizados e controlados com placebo relataram benefícios imunomoduladores com o uso de *P. quinquefolium* e *P. ginseng* na prevenção de infecções no trato respiratório superior. O uso de ginseng por 2 a 4 meses em idosos saudáveis talvez reduza o risco de resfriados comuns, assim como a duração dos sintomas. Em razão da heterogeneidade desses ensaios, os dados obtidos são insuficientes para que se recomende o uso de ginseng para essa finalidade. Estudos preliminares também sugerem um efeito específico não orgânico preventivo de câncer com a administração em longo prazo de *P. ginseng* e melhora de alguns sintomas de fadiga relacionados com câncer com a administração de *P. quinquefolium,* em comparação com placebo pelo período de 2 meses. Em resumo, os dados atuais mais robustos corroborando o uso de *P. ginseng* ou de *P. quinquefolium* dizem respeito a seus efeitos na prevenção de resfriados, redução da glicemia pós-prandial e prevenção inespecífica de câncer e, possivelmente, melhora da fadiga relacionada com câncer.

Efeitos colaterais

Sangramento vaginal e mastalgia são descritos em relatos de casos, sugerindo efeitos estrogênicos. Foram observados estimulação no sistema nervoso central (p. ex., insônia, nervosismo) e hipertensão em pacientes que usaram doses elevadas (mais de 3 g/dia) de *P. ginseng*. As metilxantinas encontradas na planta do ginseng talvez contribuam para esses efeitos. É improvável que os efeitos vasorreguladores do ginseng tenham importância clínica.

Interações medicamentosas e precauções

Irritabilidade, insônia e comportamento maníaco foram relatados em pacientes psiquiátricos usando ginseng em combinação com outros medicamentos (fenelzina, lítio, neurolépticos). O ginseng deve ser usado com cautela em pacientes que tomam qualquer medicamento psiquiátrico, estrogênico ou hipoglicemiante. O ginseng tem ação antiplaquetária e não deve ser usado em combinação com a varfarina. Observou-se estimulação de citocina com *P. ginseng*, com *P. Quinquefolium in vitro* e em modelos animais. Em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, o *P. ginseng* aumentou significativamente a atividade de células destruidoras naturais em comparação ao placebo com 8 e 12 semanas de uso. Os indivíduos imunocomprometidos, aqueles que usam estimulantes imunológicos e aqueles com distúrbios autoimunes devem ter cautela ao usarem produtos com ginseng.

Dosagem

Considera-se padrão um ou dois gramas da raiz bruta de *P. ginseng* ou equivalente por dia. Dois gramas de extrato padronizado de *P. ginseng* equivalem a 1 g da raiz bruta. Uma preparação com marca registrada na forma de extrato padronizado foi usada em alguns ensaios clínicos e encontra-se disponível nos Estados Unidos.

CARDO MARIANO (*SILYBUM MARIANUM*)

Química

O fruto e as sementes do cardo mariano contêm uma mistura lipofílica de flavonolignanos conhecida como silimarina. A silimarina consiste em 2 a 3% da erva seca e é composta por três isômeros primários: silibina (também conhecida como silibinina), silicristina e silidianina. A silibina é a mais prevalente e potente dos três isômeros, compondo 50-70% do complexo de silimarina. Os produtos devem ser padronizados para que contenham de 70 a 80% de silimarina.

Efeitos farmacológicos

1. Doença hepática – Em modelos animais, o cardo mariano aparentemente reduz a lesão hepática associada a diversas toxinas, inclusive dos cogumelos amanita, galactosamina, tetracloreto de carbono, paracetamol, radiação, isquemia por frio e

booksmedicos.org

etanol. Estudos *in vitro* e alguns *in vivo* indicam que a silimarina reduz a peroxidação de lipídeos, promove a depuração de radicais livres e aumenta os níveis de glutationa e superóxido-dismutase. Isso pode contribuir para a estabilização da membrana e reduzir a entrada de toxinas.

O cardo mariano parece ter propriedades anti-inflamatórias. *In vitro*, a silibina inibe bastante e de forma não competitiva a atividade da lipoxigenase e reduz a formação de leucotrienos. Observou-se inibição da migração de leucócitos em estudos *in vivo*, o que pode ser um fator importante quando há inflamação aguda. A silimarina inibe o fator nuclear capa B (NF-κB), um mediador da resposta inflamatória. Um dos mecanismos mais incomuns alegado para o cardo mariano envolve o aumento da atividade da RNA-polimerase I em hepatócitos não malignos, mas não no hepatoma ou em outras linhagens de células malignas. Com o aumento da atividade dessa enzima, há melhoria da síntese proteica e é possível o aumento da regeneração celular em indivíduos saudáveis, mas não nas células malignas. Em um modelo animal de cirrose, o cardo mariano reduziu o acúmulo de colágeno; em um modelo *in vitro*, reduziu-se a expressão da citocina fibrogênica transformadora do fator de crescimento β. Se confirmado, é possível que o cardo mariano tenha um papel no tratamento da fibrose hepática.

Em modelos animais, a silimarina tem efeito estimulador dependente da dose sobre o fluxo de bile que pode ser benéfico em casos de colestase. Contudo, até o momento, as evidências são insuficientes para corroborar o uso de cardo mariano com essa finalidade.

2. Efeitos quimioterápicos – Foram realizados estudos preliminares *in vitro* e em animais sobre os efeitos da silimarina e da silibinina em várias linhagens de células cancerígenas. Em modelos murinos de câncer de pele, concluiu-se que a silibinina e a silimarina reduziriam a iniciação e a promoção de tumores. Também foi relatada indução de apoptose usando silimarina em diversas linhagens malignas em humanos (p. ex., melanoma, câncer de próstata, cólon, células leucêmicas, papiloma de células transicionais da bexiga e células de hepatoma). Também foi observada inibição de crescimento e proliferação celulares por meio de indução da interrupção do ciclo celular em G_1 em linhagens de células cancerígenas de mama e de próstata cultivadas. O uso do cardo mariano (cardo-leiteiro) no tratamento de câncer ainda não foi adequadamente estudado, mas ensaios preliminares em pacientes submetendo-se à quimioterapia demonstraram a possibilidade de melhora da função hepática (i.e., redução na concentração de transaminases no sangue). Os dados são insuficientes para corroborar o uso em pacientes com câncer. O potencial antioxidante do cardo mariano deve ser levado em consideração antes da administração de agentes quimioterápicos que possam ser afetados por compostos antioxidantes.

3. Lactação – Historicamente, o cardo mariano tem sido usado por fitoterapeutas e parteiras para induzir lactação em gestantes ou no pós-parto. Em ratas, o cardo mariano mostrou-se capaz de aumentar a produção de prolactina. Assim, é possível que tenha efeito sobre a produção de leite em seres humanos. Contudo, faltam ensaios clínicos sobre essa indicação, assim como dados sobre segurança para uso em lactantes e lactentes. Até que haja mais dados disponíveis, o cardo mariano não deve ser usado com essa finalidade.

Ensaios clínicos

O cardo mariano tem sido usado no tratamento de hepatite viral aguda e crônica, doença hepática causada por alcoolismo e lesão hepática induzida por toxina em seres humanos. Em uma revisão sistemática com 13 ensaios randomizados envolvendo 915 pacientes com doença hepática causada por álcool ou por hepatites B ou C, não foram encontradas reduções significativas da mortalidade por qualquer causa, da histopatologia hepática ou das complicações de doença hepática depois de seis meses de uso. Alegou-se redução significativa da mortalidade relacionada com fígado em dados de todos os ensaios pesquisados, mas não quando a análise foi limitada aos ensaios com desenho e controle adequados. Concluiu-se que os efeitos do cardo mariano na melhoria da função hepática ou da mortalidade por doença hepática, no momento, estão mal consubstanciados. Em um recente ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, incluindo pacientes com hepatite C refratários ao tratamento com interferona, não se demonstrou benefício com 24 semanas de cardo mariano, 420 mg e 700 mg, para redução dos níveis de alanina aminotransferase. O cardo mariano também não produziu qualquer efeito sobre os níveis séricos médios do RNA do vírus da hepatite C (HCV) em 24 semanas. Por outro lado, o uso intravenoso de succinato de silibinina produziu algum benefício na redução dos níveis de RNA do HCV e nos níveis de alanina aminotransferase em pacientes com hepatite C resistente a tratamento. Isto sugere que a formulação e a biodisponibilidade oral influenciam os resultados do tratamento.

Embora o cardo mariano não tenha sido confirmado como antídoto após exposição aguda a toxinas hepáticas em humanos, a silibina intravenosa é comercializada e usada na Europa como antídoto para a intoxicação pelo cogumelo *Amanita phalloides*. Esse uso é baseado em resultados favoráveis obtidos em estudos de caso-controle.

Efeitos colaterais

Há relatos raros de efeitos colaterais produzidos pelo cardo mariano quando utilizado nas doses recomendadas. Em ensaios clínicos, a incidência de efeitos adversos (p. ex., distúrbios gastrintestinais e dermatológicos, cefaleia) foi comparável à do placebo. Em doses maiores (acima de 1.500 mg) é possível haver efeito laxante causado pela estimulação de secreção e fluxo biliares.

Interações medicamentosas, precauções e posologia

O cardo mariano não altera significativamente a farmacocinética de outros medicamentos transportados pelo transportador de glicoproteína P ou metabolizados por enzimas do citocromo. Em uma revisão recente, o impacto da erva foi classificado como "sem risco de interação medicamentosa em humanos". A posologia recomendada é 280 a 420 mg/dia, calculados com base na silibina, e fracionados em 3 doses.

ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*)

Química

A erva-de-são-joão, também conhecida como hipérico, contém diversos constituintes que podem contribuir para a alegada atividade farmacológica no tratamento da depressão. Supunha-se que a hipericina, o marcador de padronização dos produtos comercializados, fosse o principal componente antidepressivo. Recentemente, deu-se atenção à hiperforina, mas é provável

booksmedicos.org

que o efeito seja uma combinação de diversos compostos. As formulações comercializadas são preparadas, em geral, embebendo-se as flores secas trituradas em metanol, para criar um extrato hidroalcoólico que é, então, secado.

Efeitos farmacológicos

1. Ação antidepressiva – Inicialmente, relatou-se que a fração hipericina teria propriedades de inibição de MAO-A e B. Estudos posteriores concluíram que a concentração necessária para essa inibição seria maior que a obtida com as doses recomendadas. Em estudos *in vitro* usando o extrato hidroalcoólico comercialmente formulado, demonstrou-se inibição da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina no terminal nervoso. Embora o constituinte hipericina não tenha demonstrado inibição da recaptação para qualquer um desses sistemas, o componente hiperforina comprovou esse efeito. Também foi relatado que a administração crônica do extrato comercializado produziu infrarregulação significativa da expressão de β-adrenoceptores corticais e sobrerregulação da expressão de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_2$) em estudos utilizando roedores.

Outros efeitos observados *in vitro* incluem ligação ao receptor sigma, utilizando-se a fração de hipericina, e ao receptor GABA, usando-se o extrato comercial. A produção de interleucina-6 também é reduzida na presença do extrato.

a. Ensaios clínicos para depressão – A revisão sistemática com metanálise mais recente envolveu 29 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados (18 comparando a erva-de-são-joão a placebo, cinco a antidepressivos tricíclicos e 12 a inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS]). Foram incluídos apenas os trabalhos que respeitaram os critérios de classificação para depressão maior. A erva-de-são-joão foi considerada mais eficaz do que o placebo e equivalente aos tratamentos de referência com fármacos prescritos, inclusive ISRS para depressão leve a moderada, mas com menos efeitos colaterais. Na maioria dos ensaios, foram utilizados 900 mg/dia de erva-de-são-joão durante 4 a 12 semanas. A intensidade da depressão foi de leve a moderada em 19 ensaios, moderada a grave em nove e não determinada em um. Em um ensaio de maior duração, porém não controlado, o uso da erva por até 52 semanas reduziu os escores de depressão em pacientes com depressão leve a moderada. Esses dados e o mecanismo de ação relatado anteriormente sugerem uma possível função para a erva-de-são-joão na melhora de sintomas de depressão leve a moderada. Considerando a pequena duração desses ensaios clínicos, a eficácia além de 12 semanas requer mais estudos para ser confirmada.

b. Outros quadros relacionados com o humor – A erva-de-são-joão foi estudada para diversas outras indicações relacionadas com humor, inclusive disforia pré-menstrual, queixas no climatério, transtornos somatoformes e ansiedade. Foram realizados poucos estudos para que se chegasse a alguma conclusão definitiva acerca da eficácia.

2. Efeitos antivirais e anticarcinogênicos – O constituinte hipericina da erva-de-são-joão é fotolábil e pode ser ativado por exposição a determinados comprimentos de onda no espectro visível ou da luz ultravioleta A. As formulações parenterais da hipericina (fotoativadas imediatamente antes da administração) têm sido objeto de investigação para tratamento de infecção por HIV (por via intravenosa) e dos carcinomas basal e espinocelular (administradas em injeção intralesional). *In vitro*, a hipericina fotoativada inibe diversos vírus envelopados e não envelopados, assim como o crescimento de algumas células neoplásicas. A inibição da proteína-cinase C e da geração de radicais livres foram propostos como mecanismos possíveis. O último mecanismo pode inibir o crescimento celular ou causar apoptose. Esses estudos foram realizados utilizando-se o constituinte hipericina isolado da erva-de-são-joão; o extrato hidroalcoólico da erva-de-são-joão utilizado geralmente não foi estudado quanto a essas indicações e não deve ser recomendado para pacientes com doença viral ou câncer.

Efeitos colaterais

Há fotossensibilização relacionada com os constituintes hipericina e pseudo-hipericina da erva-de-são-joão. Os consumidores devem ser orientados a usar filtro solar e proteção dos olhos enquanto estiverem usando o produto e expostos ao sol. Hipomania, mania e estimulação autônoma foram relatadas em pacientes utilizando a erva-de-são-joão.

Interações medicamentosas e precauções

A inibição da recaptação de diversas aminas transmissoras foi destacada como possível mecanismo de ação da erva-de-são-joão. Fármacos com mecanismos semelhantes (ou seja, antidepressivos, estimulantes) devem ser usados com cautela ou evitados em pacientes tratados com erva-de-são-joão em razão do risco de síndrome serotoninérgica (ver Capítulos 16 e 30). A erva pode induzir as enzimas hepáticas do sistema CYP (3A4, 2C9, 1A2) e a glicoproteína P transportadora de fármacos. Essa ação levou a relatos de casos de concentrações subterapêuticas de diversos fármacos, inclusive digoxina, anticoncepcionais (com subsequente gravidez), ciclosporina, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e da protease do HIV, varfarina, irinotecano, teofilina e anticonvulsivantes.

Dosagem

A formulação comercial mais encontrada da erva-de-são-joão é o extrato seco em solução hidroalcoólica. Os produtos devem ser padronizados com 2 a 5% de hiperforina, embora a maioria seja produzida com o padrão antigo, contendo 0,3% de hipericina. A posologia recomendada para depressão leve a moderada é 900 mg do extrato seco por dia fracionados em três doses. O início do efeito pode demorar 2 a 4 semanas. Os benefícios em longo prazo, além de 12 semanas, não foram suficientemente estudados.

PALMITO SERRA (*SERENOA REPENS OU SABAL SERRULATA*)

Química

Os constituintes ativos dos frutos do palmito serra não estão definidos. Fitoesterois (p. ex., β-sitosterol), alcoóis alifáticos, compostos polifenólicos e flavonoides estão presentes. As formulações comercializadas são extratos secos lipofílicos padronizados que contenham 85 a 95% de ácidos graxos e esterois.

Efeitos farmacológicos

O palmito serra é comercializado para tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB). O palmito serra inibe *in vitro* a conversão enzimática de testosterona a di-hidrotestosterona

booksmedicos.org

(DHT) pela 5α-redutase. Especificamente, o palmito serra apresenta inibição não competitiva das isoformas I e II dessa enzima, reduzindo, assim, a produção de DHT. *In vitro*, o palmito serra também inibe a ligação da DHT aos receptores androgênicos. Outros efeitos observados *in vitro* foram inibição de fatores de crescimento prostáticos, bloqueio de receptores α_1-adrenérgicos e inibição de mediadores inflamatórios produzidos pela via da 5-lipoxigenase.

A farmacologia clínica do palmito serra em seres humanos não está bem definida. Em voluntários saudáveis, uma semana de tratamento não foi capaz de influenciar a atividade da 5α-redutase, a concentração de DHT ou de testosterona. Após seis meses de tratamento, pacientes com HPB não apresentaram alteração na dosagem do antígeno prostático específico (PSA), um marcador caracteristicamente reduzido com a inibição da 5α-redutase. Não obstante, outros pesquisadores relataram a redução do fator de crescimento epidérmico e dos níveis de DHT e atividade antagônica no receptor nuclear de estrogênio na próstata, após três meses de tratamento com palmito serra em pacientes com HPB.

Ensaios clínicos

A revisão mais recente envolveu 32 ensaios clínicos randomizados e controlados em 5.666 homens com sintomas compatíveis com HPB. Em 17 ensaios, comparou-se monoterapia com palmito serra com placebo, mas não foram observadas melhoras significativas na maior parte dos sintomas urológicos (p. ex., escore internacional de sintomas prostáticos, fluxo máximo, tamanho da próstata).

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos são relatados com incidência de 1 a 3%. Os mais comuns incluem dor abdominal, náuseas, diarreia, fadiga, cefaleia, redução da libido e rinite. O palmito serra foi associado a poucos raros relatos de caso de pancreatite, lesão hepática e aumento do risco de sangramento, mas em razão de fatores de confusão, a relação causal permanece indefinida. Em comparação com a tansulosina e a finasterida, o palmito serra parece ter menor chance de afetar a função sexual (p. ex., ejaculação).

Interações medicamentosas, precauções e posologia

Não há relatos de interação medicamentosa com palmito serra. Considerando que o palmito serra não produz efeito sobre o PSA, não há interferência na triagem de câncer de próstata utilizando esse exame. A posologia recomendada para o extrato seco padronizado (contendo 85 a 95% de ácidos graxos e esteróis) é 160 mg por via oral duas vezes ao dia. A falta de resultados positivos observada na revisão dos ensaios clínicos randomizados e controlados citada anteriormente indica que não é possível recomendar o uso do palmito serra para tratamento de doença prostática.

■ SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS PURIFICADOS

COENZIMA Q10

A coenzima Q10, também conhecida como CoQ, CoQ10 e ubiquinona, é encontrada nas mitocôndrias de diversos órgãos, inclusive coração, rins, fígado e músculos esqueléticos. Após a ingestão, a forma reduzida da coenzima Q10, o ubiquinol, predomina na circulação sistêmica. A coenzima Q10 é um antioxidante potente e talvez tenha relevância na manutenção da função muscular saudável, embora não se tenha esclarecido a importância clínica desse efeito. Há relatos de redução na concentração sérica em pacientes com doença de Parkinson.

Usos clínicos

1. Hipertensão – Nos ensaios clínicos iniciais, foram observadas reduções pequenas, mas significativas, nas pressões arteriais sistólica e diastólica após 8 a 10 semanas com suplementação de coenzima Q10. O mecanismo exato é desconhecido, mas talvez esteja relacionado com as propriedades antioxidantes e vasodilatadoras da coenzima Q10. Em três ensaios randomizados, controlados com placebo, concluiu-se que a coenzima Q10 reduz de forma significativa as pressões arteriais sistólica e diastólica em 11 mmHg e 7 mmHg, respectivamente, se comparada com o grupo que utilizou placebo, no qual não houve redução. Contudo, é possível que tenha havido exagero no efeito do tratamento, uma vez que houve questionamentos quanto a randomização, cegamento e encobrimento da alocação nesses trabalhos. Não foi determinado se a coenzima Q10 pode ser usada para reduzir a pressão arterial.

2. Insuficiência cardíaca – Níveis endógenos baixos de coenzima Q10 foram associados a piores resultados na evolução de insuficiência cardíaca, mas esta associação é provável porque baixos níveis são marcadores para insuficiência cardíaca mais avançada, mais do que preditores da doença. Independentemente desses achados, afirma-se, com frequência, que a coenzima Q10 é capaz de melhorar a função da musculatura cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. De acordo com a metanálise mais recente, a coenzima Q10 melhorou a fração de ejeção em 3,7% quando utilizada em curto prazo (2-28 semanas). Não está claro se a melhora na fração de ejeção ocorre em todos os pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo aqueles recebendo o padrão de atenção atual para tratamento de insuficiência cardíaca. Há necessidade de pesquisas complementares para avaliar a participação da coenzima Q10 na insuficiência cardíaca e seu impacto na gravidade da doença, particularmente com prescrição concomitante de medicamentos.

3. Cardiopatia isquêmica – Os efeitos da coenzima Q10 sobre doença arterial coronariana e angina crônica estável são discretos, mas parecem promissores. A base teórica que sustenta esse benefício poderia ser a proteção metabólica do miocárdio isquêmico. Ensaios duplo-cegos, controlados com placebo, sugeriram que a suplementação de coenzima Q10 melhora diversos parâmetros clínicos em pacientes com história de infarto agudo do miocárdio (IAM). Foram observadas melhoras na lipoproteína(a), no colesterol de lipoproteínas de alta densidade, na tolerância aos exercícios e no período até o surgimento de alterações isquêmicas no eletrocardiograma com teste de esforço. Além disso, foram relatadas reduções muito pequenas nas taxas de morte por causa cardíaca e de IAM prévio (redução no risco absoluto de 1,5%).

4. Prevenção de miopatia induzida por estatina – As estatinas reduzem o colesterol que inibe a enzima HMG-CoA redutase (ver Capítulo 35). Essa enzima também é necessária para a síntese da coenzima Q10. Demonstrou-se redução da coenzima

booksmedicos.org

Q10 endógena com o início do tratamento com estatinas, fato que pode bloquear etapas na geração de energia das células musculares, levando possivelmente à miopatia relacionada com estatinas. Não se sabe se a redução nos níveis intramusculares da coenzima Q10 levam à miopatia por estatina, ou se a miopatia causa lesão celular capaz de reduzir os níveis intramusculares da coenzima Q10. Em um dos maiores estudos, quando a rosuvastatina foi usada em pacientes com insuficiência cardíaca, não se observou associação entre redução nos níveis de coenzima Q10 induzida por estatina e piora na evolução da insuficiência cardíaca. Além disso, no estudo, não foram encontradas diferenças na incidência de miopatia induzida por estatinas independentemente dos níveis endógenos da coenzima Q10. Há necessidade de mais informações para se determinar que pacientes com miopatia relacionada com estatinas podem ser beneficiados com a suplementação da coenzima Q10, especialmente no que se relaciona ao tipo específico de estatina, dose e duração do tratamento.

Efeitos colaterais

A coenzima Q10 é bem tolerada e raramente leva a efeitos colaterais com doses de até 3.000 mg/dia. Em ensaios clínicos, foram relatados distúrbios gastrintestinais, como diarreia, náuseas, azia e anorexia, com incidência inferior a 1%. Muito raramente, foram observados casos de exantema maculopapular e trombocitopenia. Outros efeitos adversos raros são irritabilidade, tontura e cefaleia.

Interações medicamentosas

A coenzima Q10 tem estrutura semelhante à da vitamina K, e observou-se interação entre coenzima Q10 e varfarina. Os suplementos que contêm coenzima Q10 talvez reduzam os efeitos do tratamento com varfarina. Essa combinação deve ser evitada ou monitorada com muito cuidado.

Dosagem

Como suplemento nutricional, considera-se adequada a dose de 30 mg de coenzima Q10 para reposição em caso de níveis endógenos baixos. Para efeitos cardíacos, a posologia recomendada é de 100 a 600 mg/dia administrados em duas a três doses diárias. Essas doses aumentam os níveis endógenos para 2 a 3 mcg/mL (sendo o normal em adultos saudáveis, 0,7 a 1 mcg/mL).

GLICOSAMINA

A glicosamina é encontrada em tecidos humanos como substrato para a produção de cartilagem articular e serve como substância nutritiva para as cartilagens. A glicosamina comercializada é derivada de caranguejos e outros crustáceos. Como suplemento dietético, a glicosamina é usada sobretudo para tratamento de dor associada a osteoartrite de joelho. Está disponível na forma de sulfato e de cloridrato, mas pesquisas recentes demonstraram que, como cloridrato, a glicosamina não é eficaz.

Efeitos farmacológicos e usos clínicos

A glicosamina endógena é utilizada para a produção de glicosaminoglicanos e outros proteoglicanos na cartilagem articular. Nos pacientes com osteoartrite, a taxa de produção de cartilagem nova excede a velocidade de degradação da cartilagem existente. Acredita-se que a suplementação de glicosamina aumente o suprimento dos glicosaminoglicanos necessários à produção dos blocos, levando à melhor manutenção da cartilagem existente.

Foram conduzidos vários ensaios clínicos para avaliar os efeitos da administração oral e intra-articular de glicosamina. Os estudos iniciais concluíram ter havido melhora significativa em mobilidade global, arco de movimento e força nos pacientes com osteoartrite. Nos estudos mais recentes, os resultados foram conflitantes, com evoluções positivas e negativas. Um dos maiores e mais bem desenhados ensaios clínicos, que comparou glicosamina, sulfato de condroitina, a combinação, celecoxibe e placebo, não encontrou benefícios do tratamento com condroitina na doença leve a moderada. Infelizmente, os pesquisadores usaram a formulação com cloridrato de condroitina, que se mostrou inferior à formulação com sulfato. A formulação da glicosamina parece ter importante função na eficácia, e esse, talvez, seja um fator contribuinte para a variabilidade observada nos trabalhos publicados. Há necessidade de mais pesquisas para definir melhor a formulação ideal de glicosamina e as populações específicas de pacientes que tendem a ser beneficiadas com o sulfato de glicosamina.

Efeitos colaterais

O sulfato de glicosamina é muito bem tolerado por via oral. Em ensaios clínicos, ocasionalmente foram relatadas diarreia leve, cólica abdominal e náuseas. A alergia cruzada em indivíduos alérgicos a frutos do mar é uma preocupação; contudo, é improvável se a formulação tiver sido apropriadamente preparada e purificada.

Interações medicamentosas e precauções

O sulfato de glicosamina pode aumentar a razão normalizada internacional (INR) em pacientes que tomam varfarina, elevando o risco de hematomas e sangramentos. O mecanismo não está bem esclarecido e talvez dependa da dose, uma vez que se observou aumento da INR quando a dose de glicosamina foi aumentada. Até que se saiba mais, é prudente evitar essa associação ou monitorar o paciente com cuidado.

Dosagem

A posologia mais usada nos ensaios clínicos é 500 mg três vezes ao dia, ou 1.500 mg uma vez ao dia. A glicosamina não produz efeito analgésico direto, e a melhora na função, se houver, talvez só seja observada após 1 ou 2 meses.

MELATONINA

Acredita-se que a melatonina, um derivado da serotonina produzido pela glândula pineal e por alguns outros tecidos (ver também Capítulo 16), seja responsável pela regulação do ciclo sono-vigília. Sua liberação coincide com o escuro; normalmente se inicia ao redor das 21 horas e se mantém até as 4 horas. A liberação de melatonina é suprimida pela luz do dia. A melatonina também tem sido estudada para diversas outras funções, inclusive contracepção, proteção contra oxidantes endógenos, prevenção de envelhecimento, tratamento de depressão, infecção por HIV e diversos tipos de câncer. Atualmente, a melatonina é mais usada para prevenção de dissincronose (*jet lag*) e para indução do sono.

booksmedicos.org

Efeitos farmacológicos e usos clínicos

***1. Dissincronose* (jet lag) –** A dissincronose, um distúrbio do ciclo sono-vigília, ocorre quando há disparidade entre o horário externo, ou seja, horas de luz e escuridão, e o ciclo circadiano endógeno do viajante (horário interno). O horário interno regula não apenas o ritmo de sono diário, mas também a temperatura corporal e muitos sistemas metabólicos. A sincronização do ciclo circadiano baseia-se na luz como o mais importante *zeitgeber* (marcador do tempo).*

A dissincronose é comum entre viajantes frequentes e tripulantes de aeronaves. Os sintomas mais característicos são sonolência diurna, insônia, despertar frequente e desconforto gastrintestinal. Os estudos clínicos com melatonina relatam redução subjetiva na fadiga diurna, melhoria do humor e menor tempo de recuperação (retorno aos padrões normais de sono, energia e alerta). Embora não se tenha demonstrado que a administração de melatonina regule os padrões circadianos da sua liberação, é possível que ajude as pessoas com o sono, uma vez que tenham chegado ao destino. Quando se viaja atravessando cinco ou mais fusos horários, o uso de melatonina próximo da hora de dormir (entre 22 h e meia-noite) no novo destino reduz os sintomas da dissincronose. Acredita-se que a melatonina seja mais eficaz quanto mais zonas de fuso horário sejam cruzadas. Além disso, a melatonina parece mais eficaz nas viagens para o leste do que para o oeste. Finalmente, quanto maior a exposição à luz do dia na chegada ao destino, melhor será a readaptação do relógio interno.

***2. Insônia* –** A melatonina tem sido estudada no tratamento de diversos distúrbios do sono, inclusive insônia e síndrome de atraso nas fases do sono. Há relatos de que a melatonina melhora o início, a duração e a qualidade do sono quando administrada a voluntários saudáveis, o que sugere um efeito farmacológico hipnótico. A melatonina também se mostrou capaz de aumentar o sono REM. Essas observações foram aplicadas no desenvolvimento da ramelteona, um medicamento hipnótico que atua como agonista nos receptores de melatonina (ver Capítulo 22).

Ensaios clínicos realizados com pacientes portadores de insônia primária demonstraram que a suplementação oral de melatonina pode alterar a estrutura do sono. A melatonina parece ser efetiva em alguns pacientes que evoluem com insônia causada por β-bloqueador. Foram relatadas melhorias subjetivas e objetivas em qualidade, início e duração do sono. Especificamente, demonstrou-se que a melatonina, quando tomada no horário em que se deseja dormir, com as luzes do quarto apagadas, foi capaz de aumentar o estado de alerta matinal e a qualidade do sono em comparação ao placebo. Esses efeitos foram observados em adultos jovens e idosos (18 a 80 anos). É interessante observar que os níveis endógenos basais de melatonina não foram preditivos da eficácia da melatonina exógena.

***3. Função reprodutora feminina* –** Foram identificados receptores de melatonina na membrana celular da granulosa ovariana; quantidades significativas de melatonina foram detectadas no líquido folicular. A melatonina foi associada à supressão do pico e da liberação do hormônio luteinizante no meio do ciclo. Isto pode resultar em inibição parcial da ovulação. Doses noturnas de melatonina (75 a 300 mg) administradas com uma progestina no período entre os dias 1 e 21 do ciclo menstrual resultaram em redução nos níveis médios de hormônio luteinizante. Portanto, a melatonina não deve ser usada por gestantes ou por mulheres que estejam tentando engravidar. Além disso, a suplementação de melatonina pode reduzir a liberação de prolactina em mulheres e, portanto, só pode ser usada com cautela em lactantes.

***4. Função reprodutora masculina* –** Em homens saudáveis, a administração crônica de melatonina (6 meses ou mais) reduz a qualidade do esperma, possivelmente em razão de inibição da aromatase nos testículos. Contudo, quando são dosados os níveis endógenos de melatonina em homens saudáveis, concentrações mais altas foram associadas à melhor qualidade do esperma, e a exposição de curto prazo *in vitro* à melatonina aumentou a motilidade dos espermatozoides. Até que se saiba mais, a melatonina não deve ser usada por casais que estejam tentando conceber.

Efeitos colaterais

A melatonina parece ser bem tolerada e com frequência é usada preferencialmente aos fármacos de venda livre "auxiliares do sono". Embora esteja associada a poucos efeitos colaterais, foram relatados episódios de sonolência diurna, assim como fadiga, tontura, cefaleia e irritabilidade. Há relatos raros de sintomas depressivos e disforia transitórios. A melatonina pode afetar a pressão arterial, tendo sido observados aumento e redução. Recomenda-se monitoração cuidadosa, particularmente em pacientes que estejam iniciando o tratamento com melatonina ao mesmo tempo em que utilizam anti-hipertensivos.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas da melatonina não foram estudadas formalmente. Contudo, diversos trabalhos sugerem que a concentração de melatonina é alterada por vários fármacos, inclusive anti-inflamatórios não esteroides, antidepressivos, agonistas e antagonistas β-adrenérgicos, escopolamina e valproato de sódio. A relevância desse efeito é desconhecida. A melatonina é metabolizada por CYP450 1A2 e pode interagir com outros fármacos que inibam ou induzam a isoenzima 1A2, inclusive a fluvoxamina. A melatonina reduz o tempo de protrombina e teoricamente prejudica os efeitos do tratamento com varfarina. De acordo com uma análise *in vitro*, sugeriu-se a existência de relação dose/resposta entre concentração plasmática de melatonina e atividade de coagulação. Se houver indicação de tratamento combinado, recomenda-se monitoração cuidadosa, principalmente se houver pretensão de uso de melatonina em curto prazo. O fármaco pode interagir com o nifedipino, possivelmente levando a aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. O mecanismo exato não foi esclarecido.

Dosagem

***1. Dissincronose* –** Doses diárias de 0,5 a 5 mg parecem igualmente eficazes para tratamento da dissincronose; entretanto, a dose de 5 mg resultou em início mais rápido e melhor qualidade do sono do que doses menores. Dá-se preferência à preparação de liberação imediata, que deve ser administrada no horário ideal para início do sono (entre 22 h e meia-noite) na chegada

*N. de T. Sinais ambientais que ajudam a regular e sincronizar as funções do meio interno.

booksmedicos.org

ao destino da viagem e durante 1 a 3 dias. Ao utilizar melatonina, é importante manter um ambiente escuro e, quando possível, deve-se apagar as luzes do quarto. O valor das formulações de liberação prolongada não foi definido, mas as evidências sugerem que, com sua ação breve e pico de efeito máximo, as formulações de liberação imediata são mais efetivas. A exposição à luz do dia no novo fuso horário também é importante para regular o ciclo sono-vigília.

2. Insônia – Foram usadas doses entre 0,3 e 10 mg das formulações de liberação imediata uma vez à noite. Deve-se optar pela dose mínima efetiva, que pode ser repetida em 30 minutos até o máximo de 10 a 20 mg. As formulações de liberação retardada são eficazes e podem ser usadas, mas, conforme assinalado anteriormente, parecem inferiores às formulações de liberação imediata. As formulações de liberação retardada também têm maior custo.

REFERÊNCIAS

Agbabiaka TB et al: Serenoa repens (saw palmetto): A systematic review of adverse events. Drug Saf 2009;32:637.

Barnes J et al: Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., Echinacea purpurea (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. Pharm Pharmacol 2005;57:929.

Birks J, Evans JG: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD003120.

Brattstrom A: Long term effects of St John's wort (Hypericum perforatum) treatment: A 1 year safety study in mild to moderate depression. Phytomedicine 2009;16:277.

Brzezinski A et al: Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41.

Buck AC: Is there a scientific basis for the therapeutic effects of Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol 2004;172:1792.

Butterweck V, Schmidt M: St John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. Wien Med Wochenschr 2007;157:356.

Capasso A: Antioxidant action and therapeutic efficacy of Allium sativum L. Molecules 2013;18:690.

Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA: Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: A meta-analysis. Am J Clin Nutr 2013;97:268.

Fried MW et al: Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy. JAMA 2012;308:274.

Herxheimer A, Petrie KJ: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD001520.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4): CD007435.

Hudson JB: Applications of phytomedicine Echinacea purpurea (Purple Coneflower) in infectious diseases. J Biomed and Biotechnology 2012; 2012:769896.

Izzo AA: Interactions between herbs and conventional drugs: Overview of the clinical data. Med Princ Pract 2012;21:404.

Jellin JM et al: Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, 14th ed. Therapeutic Research Faculty, 2010.

Kang S, Min H: Ginseng, the immunity boost: Effects of Panax ginseng on the immune system. J Ginseng Res 2012;36:354.

Karsch-Völk M et al: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cöchrane Database Syst. Rev 2014(2):CD000530.

Kim HJ, Kim P, Shin CY: A comprehensive review of the therapeutic and pharmacologic effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. J Ginseng Res 2013;37:8.

Linde K: St John's wort—an overview. Forsch Komplementmed 2009;16:146.

Linde K et al: St. John's wort for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD000448.

Loguercio C, Festi D: Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. World J Gastroenterol 2011;17:2288.

Mengs U, Pohl RT, Mitchell T: Legalon SIL: The antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. Curr Pharmaceut Biotechnol 2012;13:1964.

Natural Standard: http://www.naturalstandard.com. (Evidence-based compendium authored by academics, available to institutions.)

Newmaster SG et al: DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. BMC Med 2013;11:222.

Nicolai SP et al.: Ginkgo biloba for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD006888.

Ramaswami R, Stebbing J: Ginseng: Panacea among herbal remedies? Lancet Oncol 2013;3:195.

Rambaldi A et al: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003620.

Reinhart KM et al: Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: A meta-analysis. Ann Pharmacother 2008; 42:1766.

Reinhart KM et al: The impact of garlic on lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. Nutr Res Rev 2009;22:39.

Scheer FAJL et al: Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: A randomized controlled trial. Sleep 2012;35:1395.

Schergis JL et al: Panax ginseng in randomized controlled trials: A systematic review. Phytother Res 2013;27:949.

Seida JK, Durec T, Kuhle S: North American (Panax quinquefolius) and Asian ginseng (Panax ginseng) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: A systematic review. Evid Based Complement Alternat Med 2011;2011:282151.

Sharma M et al: Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized Echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. Phytomedicine 2010;17:563.

Sharma M et al: The efficacy of Echinacea in a 3-D tissue model of human airway epithelium. Phytother Res 2010;24:900.

Shi C et al: Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. Int J Mol Sci 2010;11:107.

Tacklind J et al: Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012;(12):CD001423.

Van Vijven JP et al: Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2012;20:809.

Vellas B et al: Long term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:836.

Weinmann S et al: Effects of ginkgo biloba in dementia: Systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2010;10:14.

Wu D et al: Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Int J Clin Pract 2013;67:585.

Zeng T et al: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of garlic on serum lipid profiles. J Sci Food Agric 2012;92:1892.

booksmedicos.org

RESPOSTA DO ESTUDO DE CASO

Não há comprovação de que o alho seja capaz de reduzir de forma significativa o LDL-colesterol. Demonstrou-se que produz um efeito redutor do colesterol total pequeno, mas significativo, porém apenas quando não há controle dietético estabelecido. Há poucas evidências de que o alho reduza a carga de placas ateromatosas em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Aconselha-se a monitoração da pressão arterial durante duas semanas após início da suplementação com alho, já que o paciente está em uso de medicamentos para hipertensão. Ele pode estar usando coenzima Q10 para DAC ou para hipertensão, ou porque faz uso de sinvastatina. A literatura médica não confirma haver redução do risco de miopatia relacionada com sinvastatina. Os dados corroborando benefícios do uso de coenzima Q10 em pacientes com DAC são preliminares e limitados a estudos em indivíduos com infarto prévio do miocárdio. Diversos outros suplementos nutricionais revisados neste capítulo (alho, ginkgo e ginseng) têm efeito antiplaquetário que pode ser aditivo ao do ácido acetilsalicílico. Se esse paciente também estiver sendo tratado com varfarina, é possível que ocorram interações adicionais com coenzima Q10 (estrutura semelhante à da vitamina K), erva-de-são-joão (indutor do citocromo P450 1A2, 2C9, 3A4) e melatonina (redução *in vitro* do tempo de protrombina), ocasionando redução do efeito da varfarina, ou com glicosamina (aumento da razão normalizada internacional), levando ao aumento do efeito da varfarina.

booksmedicos.org

CAPÍTULO

65 Prescrição racional e preenchimento da prescrição*

Paul W. Lofholm, PharmD, e
Bertram G. Katzung, MD, PhD

Uma vez que um paciente com um problema clínico tenha sido avaliado e um diagnóstico tenha sido estabelecido, o médico, com frequência, pode optar entre diversas abordagens terapêuticas. Medicamentos, cirurgia, tratamento psiquiátrico, radioterapia, fisioterapia, outras consultas (segunda opinião) ou nenhum tratamento são algumas das opções disponíveis. Entre elas, o tratamento farmacológico é a opção escolhida com maior frequência. Na maioria dos casos, isso requer uma prescrição por escrito. Uma prescrição por escrito é a receita do profissional para preparar ou dispensar um tratamento específico – em geral, medicação – para um paciente específico. Quando um paciente vem para uma consulta, o médico ou outro profissional de saúde autorizado prescreve medicações em 67% das vezes, com média de uma prescrição por consulta realizada, já que é possível haver mais de uma prescrição a cada consulta.

Neste capítulo apresentamos um plano para prescrição. O modelo de prescrição, os principais erros ao prescrever e as obrigações legais que determinam diversas características do processo de prescrição serão discutidos a seguir. Por fim, serão descritos alguns dos fatores sociais e econômicos envolvidos com a prescrição de fármacos e sua utilização.

PRESCRIÇÃO RACIONAL

Assim como ocorre com outros processos nos cuidados à saúde, a prescrição deve ser feita com base em uma série de etapas racionais.

1. **Estabelecer um diagnóstico específico:** As prescrições feitas apenas com base no desejo de satisfazer as necessidades psicológicas do paciente por algum tipo de tratamento, com frequência, mostram-se insatisfatórias e podem resultar em efeitos adversos. Para que se possa seguir à próxima etapa, há necessidade de um diagnóstico, mesmo que presuntivo. Por exemplo, em um paciente com suspeita de artrite reumatoide, tanto o diagnóstico como as razões que o corroboram devem ser esclarecidos e compartilhados com o paciente.
2. **Considerar as implicações fisiopatológicas do diagnóstico:** Se o distúrbio estiver bem compreendido, o profissional estará em condições muito melhores de oferecer uma terapia eficaz. Por exemplo, o conhecimento crescente acerca dos mediadores da inflamação permite o uso mais eficaz de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e de outros agentes usados na artrite reumatoide. O paciente deve receber informações em quantidade e profundidade apropriadas sobre a fisiopatologia. Muitas farmácias, páginas na internet e agências públicas e privadas voltadas para doenças (p. ex., Arthritis Foundation, American Heart Association, American Cancer Society)** fornecem informações que julgam adequadas aos pacientes.
3. **Escolher um objetivo terapêutico específico:** Deve-se escolher um objetivo terapêutico para cada processo fisiopatológico, dentre os definidos na etapa anterior. Em um paciente com artrite reumatoide, o alívio da dor por meio da redução do processo inflamatório é um dos principais objetivos terapêuticos que identificam os grupos de medicamentos a serem considerados. A interrupção da evolução da doença é outro objetivo terapêutico nos casos de artrite reumatoide, o que pode levar à consideração de outros grupos de fármacos e novas prescrições.
4. **Selecione o fármaco preferencial:** Um ou mais grupos serão indicados para cada objetivo terapêutico determinado na etapa anterior. A escolha de um fármaco preferencial entre aqueles do grupo deve ser feita considerando as características específicas do paciente e de sua apresentação clínica. Para determinados fármacos, características como faixa etária, outras doenças e outros fármacos usados (em razão do risco de terapia duplicada ou de interação medicamentosa) são extremamente importantes para a escolha do fármaco apropriado a ser utilizado para o controle da queixa em questão. No exemplo do paciente com suspeita de artrite reumatoide, seria importante saber se o indivíduo tem história de intolerância ao ácido acetilsalicílico ou de doença ulcerosa péptica, ou se o custo da medicação é um fator a ser considerado, além da natureza da cobertura do seguro de saúde e se há necessidade de posologia uma vez ao dia. Com base nessas informações, seria possível selecionar um fármaco do grupo dos AINE. Se o paciente não for portador de úlcera péptica, mas tiver necessidade de tratamento de baixo custo, ibuprofeno ou naproxeno seriam as opções racionais.

*N. de R.T. Apesar de o conteúdo deste capítulo poder ser aplicado à realidade brasileira, não resta dúvida que ele reflete caracteristicamente o panorama norte-americano. Mesmo assim, a título de orientação adicional, este capítulo foi mantido.

**N. de R.T. Existem organizações semelhantes no Brasil.

booksmedicos.org

5. **Determinar a posologia apropriada:** O esquema posológico é determinado principalmente pela farmacocinética do fármaco no paciente. Em caso de portador de doença no órgão encarregado de eliminar o fármaco escolhido, haverá necessidade de ajuste da posologia. Para um fármaco como o ibuprofeno, eliminado principalmente pelos rins, a função renal deve ser avaliada. Se estiver normal, a meia-vida do ibuprofeno (cerca de duas horas) irá requerer administração três ou quatro vezes ao dia. A posologia sugerida neste livro, nos guias terapêuticos e na literatura do fabricante é de 400 a 800 mg quatro vezes ao dia.
6. **Estabelecer um plano para a monitoração da ação do fármaco e determinar um desfecho para o tratamento:** O profissional deve ser capaz de descrever ao paciente os efeitos esperados com o uso do fármaco e a forma como serão monitorados, incluindo exames laboratoriais (se necessário) e sinais e sintomas que o paciente deve relatar. Para condições que requeiram um curso limitado de tratamento (p. ex., a maioria das infecções), a duração deve ser esclarecida ao paciente para que não interrompa o tratamento prematuramente e compreenda por que a prescrição precisa ser renovada. Para o paciente com artrite reumatoide, a necessidade de tratamento prolongado – provavelmente por tempo indefinido – deve ser explicada, incluindo a forma de obter novo suprimento. O profissional também deve especificar que alterações no quadro do paciente podem determinar modificações no tratamento. Por exemplo, em caso de artrite reumatoide, a evolução com sangramento gastrintestinal determinaria a modificação imediata do tratamento, além de providências para estancar o sangramento. As principais toxicidades que exigem atenção imediata devem ser explicadas com clareza ao paciente.
7. **Planejar um programa educacional para o paciente:** O médico e outros membros da equipe de saúde devem estar preparados para repetir, estender e reforçar as informações transmitidas ao paciente tantas vezes quanto for necessário. Quanto mais tóxico o fármaco prescrito, maior a importância desse programa educacional. Deve-se reconhecer o valor de informar e envolver o paciente em cada uma das etapas discutidas, como mostra a experiência com fármacos teratogênicos (ver Capítulo 59). Muitas farmácias rotineiramente fornecem esse tipo de informação para cada prescrição aviada, mas, ao prescrever, o médico não deve presumir que isso vá ocorrer.

A PRESCRIÇÃO

Embora a prescrição possa ser feita em qualquer pedaço de papel (desde que sejam cumpridas todas as exigências legais), em geral ela é realizada em um formulário específico. A Figura 65-1 mostra um tipo padronizado de prescrição impressa para pacientes ambulatoriais.

No ambiente hospitalar, os fármacos são prescritos em ficha específica no prontuário do paciente, chamada **folha de prescrição médica** (*physician's order sheet* [POS] ou *chart order*). O conteúdo da prescrição é especificado nas normas para a equipe médica pelo Comitê de Terapêutica e Farmácia do hospital. O nome do paciente deve ser digitado ou escrito em letra de forma; a prescrição deve conter nome e concentração da medicação, posologia, via e frequência de administração, data e outras informações pertinentes, além da assinatura do médico.

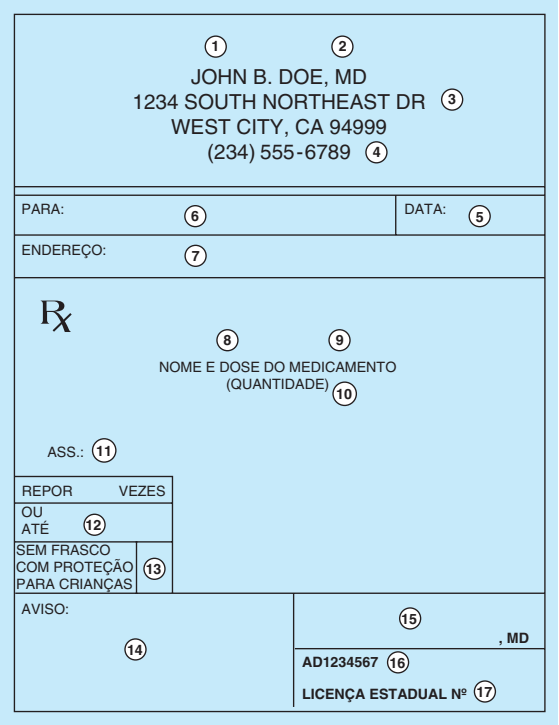


FIGURA 65-1 Forma-padrão para prescrição ambulatorial. Os números circulados são explicados no texto.

Se a duração do tratamento ou o número de doses não estiver especificado (o que ocorre com frequência), a medicação é mantida até que seja retirada da ficha de prescrição ou até que seja suspensa em função de política institucional.

Uma ficha-padrão de prescrição pode ser como se segue:

12/03/2014
10h30
(1) Ampicilina 500 mg IV 6/6 h 23 doses; 5 dias
(2) Ácido acetilsalicílico 0,6 g via retal 6/6 h se temp. acima de 38,5 °C

Ass. Janet B. Doe, MD

Assim, os elementos da prescrição hospitalar são equivalentes aos principais elementos (5, 8 a 11, 15) da prescrição de pacientes ambulatoriais.

ELEMENTOS DA PRESCRIÇÃO

Os primeiros quatro elementos da prescrição de pacientes ambulatoriais (ver numerais circulados na Figura 65-1) estabelecem a identidade do prescritor: nome, licença (grau profissional), endereço e número de telefone do consultório. Antes de dispensar a prescrição, o farmacêutico deve confirmar as credenciais do prescritor e contatá-lo por telefone se houver alguma dúvida. O elemento [5] é a data em que foi feita a prescrição. Deve estar localizada no alto da prescrição ou no início (margem esquerda) do impresso. Considerando que a prescrição tem valor legal e que, em geral, há alguma relação com a data da consulta com o prescritor, o farmacêutico deve recusar-se a aviar a prescrição sem antes solicitar confirmação telefônica caso tenha se passado muito tempo desde a data registrada.

booksmedicos.org

Os elementos [6] e [7] identificam o nome e o endereço do paciente. Nome e endereço completos devem estar claramente descritos.

No corpo da prescrição estão os elementos [8] a [11], que especificam a medicação, a potência e a quantidade a ser dispensada, a posologia e as instruções para a administração. Ao escrever o nome do fármaco (elemento [8]) pode-se usar o comercial ou o genérico. As razões para usar um ou outro serão discutidas adiante. A potência da medicação [9] deve ser escrita em unidade métrica. Contudo, o prescritor deve estar familiarizado com ambos os sistemas atualmente em uso, o métrico e o apotecário. Para fins práticos, as seguintes conversões aproximadas são úteis:

1 grão (gr) = 0,065 gramas (g), frequentemente arredondado para 60 miligramas (mg)
15 gr = 1 g
1 onça (oz) por volume = 30 mililitros (mL)
1 colher de chá (cc) = 5 mL
1 colher de sopa (cs) = 15 mL
1 quarto de galão = 1.000 mL
1 mínimo = 1 gota (gt)
20 gotas = 1 mL
2,2 libras (lb) = 1 quilograma (kg)

A força de uma solução geralmente é expressa pela quantidade de soluto em solvente suficiente para completar 100 mL; por exemplo, solução de cloreto de potássio a 20% significa que há 20 gramas de KCl por decilitro (g/dL) da solução final. Tanto a concentração como o volume devem ser descritos explicitamente.

Para estabelecer-se a quantidade de medicação prescrita deve-se considerar a duração antecipada do tratamento, custo, necessidade de contato permanente com o médico, potencial de uso abusivo e potencial de toxicidade ou superdosagem. Também deve ser considerada a quantidade contida nas embalagens disponíveis e se a prescrição está sendo feita pela primeira vez ou se é uma repetição. Se forem necessários 10 dias de tratamento para curar efetivamente uma infecção estreptocócica, a quantidade prescrita deve ser suficiente para suprir todo o curso previsto. As pílulas anticoncepcionais em geral são prescritas por um ano ou até a consulta seguinte. Entretanto, algumas pacientes talvez não tenham condições financeiras de arcar com o custo do suprimento de um ano; assim, pode-se prescrever a quantidade suficiente para três meses, com instruções para repor três vezes ou por um ano (elemento [12]). Alguns planos terceirizados (seguro) limitam a quantidade de remédios que pode ser dispensada – com frequência apenas o suprimento para um mês. Finalmente, ao prescrever pela primeira vez alguma medicação que deverá ser usada para o tratamento de uma doença crônica, a quantidade inicial deve ser pequena, com previsão de reposição de quantidades maiores. O propósito de iniciar o tratamento prescrevendo uma quantidade menor de cada fármaco é reduzir o custo, caso o paciente não esteja em condição de bancá-lo. Uma vez que se determine não ter havido intolerância ao fármaco, a compra de maior quantidade com menor frequência talvez seja mais econômica.

As instruções de uso (elemento [11]) devem ser específicas para o paciente. Quanto mais simples, melhor; e quanto menor o número de doses (e de fármacos) por dia, melhor. A não adesão ao tratamento (pacientes que não seguem o esquema prescrito) é uma das principais causas de fracasso terapêutico. Para auxiliar os pacientes a lembrar de tomar suas medicações, os médicos com frequência os instruem a fazerem uso dos fármacos durante ou próximo das refeições ou na hora de dormir. Contudo, é importante questionar sobre os hábitos alimentares do paciente, assim como outros hábitos de vida, considerando que muitos não se alimentam três vezes por dia, com intervalos regulares entre as refeições.

As instruções sobre como e quando tomar os medicamentos, a duração do tratamento e os objetivos da prescrição devem ser explicados a cada paciente tanto pelo médico como pelo farmacêutico. (Nenhum deve pressupor que o outro já o tenha feito.) Além disso, o nome do fármaco, o objetivo de sua prescrição e a duração do tratamento devem estar escritos no rótulo, de modo que o fármaco possa ser rapidamente identificado em caso de superdosagem. A instrução "tomar conforme indicado" talvez poupe o tempo necessário à redação da receita, mas com frequência leva a não adesão, confusão e erros na medicação. As instruções de uso devem ser claras e concisas para prevenir a ocorrência de toxicidade e para obter benefício máximo com o tratamento.

Embora as instruções de uso não sejam mais escritas em latim, muitas abreviações apotecárias latinas (e algumas outras incluídas adiante) ainda estão em uso. O conhecimento dessas abreviações é essencial para o farmacêutico e com frequência será útil para o prescritor. Algumas dessas abreviações ainda utilizadas estão listadas na Tabela 65-1.

Nota: é sempre mais seguro escrever a prescrição sem abreviações.

Os elementos [12] a [14] incluem as informações sobre reposição, de necessidade expressa de frascos especiais para evitar o acesso de crianças e instruções adicionais para rotulagem (p. ex., avisos como "possibilidade de causar sonolência", "não consumir bebidas alcoólicas"). A não ser que instruídos de outra forma, os farmacêuticos colocam o nome do medicamento no rótulo, e alguns têm o nome impresso nos comprimidos ou nas cápsulas. Os farmacêuticos devem colocar o prazo de validade do medicamento no rótulo. A não ser que especificamente dispensado pelo prescritor ou pelo paciente, o farmacêutico deve alocar o medicamento em frascos especiais para evitar o acesso de crianças. Os farmacêuticos não devem repor medicamentos sem autorização do prescritor. Os prescritores podem renovar a autorização para entrega do fármaco por escrito no momento da prescrição original, diretamente por contato telefônico ou por meio eletrônico. Os elementos [15] a [17] são a assinatura do prescritor e outros dados de identificação como National Provider Identification (NPI), número na Drug Enforcement Agency (DEA) ou número da licença estadual (State License).

ERROS NA PRESCRIÇÃO

Infelizmente, é comum haver erros de prescrição. Diversos grupos fornecem informações *online* acerca de práticas criadas para reduzir ou para documentar esses erros, por exemplo Institute for Safe Medication Practices (ISMP; http://www.ismp.org/) e National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Program (MERP; http://www.nccmerp.org/aboutNCCMERP.html).

Todas as prescrições devem ser legíveis, inequívocas, datadas (e com hora em caso de prescrição hospitalar) e assinadas claramente para facilitar a comunicação entre prescritor, farmacêutico e enfermagem. Além disso, uma boa receita ou prescrição hospitalar deve conter informações suficientes para permitir ao farmacêutico ou enfermeiro descobrir possíveis erros antes que o medicamento seja dispensado ou administrado.

booksmedicos.org

TABELA 65-1 Abreviações e convenções usadas em receitas e fichas de prescrição (EUA)

Abreviação/convenção	Explicação	Abreviação/convenção	Explicação
a̅	antes	PO	via oral
ac	antes das refeições	PR	via retal
agit	agitar	prn	quando necessário
Aq	água	q	a cada
Aq dest	água destilada	qam, om	a cada manhã
bid	duas vezes ao dia	qd (não usar)	a cada dia (escrever "diariamente")
c̅	com	qh, q1h	a cada hora
cap	cápsula	q2h, q3h, etc.	2/2 h, 3/3 h, etc.
D5W, D_5W	Glicose a 5% em água	qhs	todas as noites na hora de dormir
dil	dissolver, diluir	qid	quatro vezes ao dia
disp, dis	dispensar	qod (não usar)	em dias alternados
elix	elixir	qs	em quantidade suficiente
ext	extrato	rept, repet	pode ser repetido
g	gramas	Rx	tomar
gr	grão	s̅	sem
gtt	gotas	SC, SQ	subcutâneo
h	hora	sid (veterinária)	1 vez ao dia
hs	na hora de dormir	Sig, S	rótulo
IA	intra-arterial	sos	se necessário
IM	intramuscular	s̅ s̅, ss	metade
IV	intravenoso	stat	imediatamente
IVPB	IV *piggyback*	sup, supp	supositório
kg	quilograma	susp	suspensão
mcg, µg (não usar)	microgramas (sempre escrever "microgramas")	tab	comprimido
mEq, meq	miliequivalente	tbsp, T (não usar)	colher de sopa (escrever sempre "15 mL")
mg	miligrama	tid	3 vezes ao dia
no	número	Tr, tinct	tintura
non rep	não repetir	tsp (não usar)	colher de chá (escrever sempre "5 mL")
OD	olho direito	U (não usar)	unidades (escrever sempre "unidades")
OS, OL	olho esquerdo	vag	vaginal
OTC	venda livre (*over-the-counter*)	i, ii, iii, iv, etc	um, dois, três, quatro, etc.
OU	ambos os olhos	℥ (não usar)	dracma (medida de volume de 3,7 mL)
p̅	após	℥ (não usar)	onça (medida de volume de 29,6 mL)
pc	após as refeições		

Alguns tipos de erros de prescrição são particularmente comuns, entre eles estão: omissão de informações necessárias, letra ilegível, levando a erros na dose ou no horário de administração, e prescrição de fármacos inapropriados para a situação específica.

Omissão de informações

Erros de omissão são comuns nas prescrições hospitalares e podem incluir instruções como "retomar os fármacos pré-operatórios", o que pressupõe a existência de registro completo e preciso dos "fármacos pré-operatórios"; "manter a hidratação IV atual", na qual não há definição exata do tipo de solução a ser usada, em que volume e por quanto tempo; ou "manter as gotas oftálmicas", o que omite fármaco, concentração e frequência de administração. Na ficha de prescrição, talvez não haja a suspensão de medicamento previamente prescrito quando se inicia um novo; pode também não haver as instruções de uso de formulação regular ou de ação longa e as instruções sobre a dosagem no caso de formulações de ação longa, ou pode haver a indicação do uso "quando necessário" (prn) sem estabelecer que condições justificam a necessidade.

booksmedicos.org

Escrita deficiente

A escrita deficiente é tradicionalmente exemplificada pela prática de escrever com letra ilegível. Entretanto, há outros tipos e com frequência mais perigosos. Um dos mais importantes é a colocação da vírgula em casa decimal ambígua. Assim, ",1" é facilmente lido de forma equivocada como "1", uma dose dez vezes maior. Esse erro é facilmente evitado com a colocação de um zero precedendo a casa decimal. Por outro lado, a colocação de um zero desnecessário após um ponto decimal aumenta o risco de sobredose, porque "1,0 mg" pode ser facilmente lido de modo errado como "10 mg", ao contrário de "1 mg". A barra inclinada ("/") já foi usada como substituto para uma casa decimal. Isto não deve ser feito porque é muito fácil entender erroneamente como o numeral "1". De forma semelhante, a abreviação "U" para unidades não deve ser usada, pois "10U" podem facilmente ser confundidas com "100"; por isso, a palavra "unidades" deve sempre ser escrita. As doses em microgramas também devem sempre ser escritas, pois a forma abreviada (μg) é facilmente confundida com "mg", uma dose 1.000 vezes maior! Não se devem fazer prescrições especificando apenas as unidades a serem aplicadas e não a dose total necessária nos casos em que houver mais de uma possibilidade de concentração por unidade do fármaco. Por exemplo, é inaceitável a prescrição de "uma ampola de furosemida", considerando que há ampolas com 20, 40 ou 100 mg do fármaco. A abreviação "od" deve ser usada apenas (ou não ser usada) para indicar "o olho direito"; essa abreviação já foi usada indicando "diariamente", o que causou a administração inadequada do fármaco no olho. De forma semelhante, "q.d." ou "qd" não devem ser utilizados, pois com frequência são entendidos como "qid", resultando em quatro doses diárias em vez de uma. Acrônimos ou abreviações como AAS (ácido acetilsalicílico), "5-ASA" (ácido 5-aminossalicílico), "6MP" (6-mercaptopurina), entre outros, não devem ser usados; os nomes dos fármacos devem ser escritos por extenso. A escrita obscura pode ser letal quando há fármacos com nomes semelhantes, mas efeitos muito diferentes, como acetazolamida e acetoexamida ou metotrexato e metolazona. Nessas situações, os erros podem ser evitados anotando-se a indicação para o fármaco no corpo da prescrição, por exemplo, "acetazolamida, para glaucoma".

Prescrições inapropriadas

A prescrição de um fármaco inadequado é resultado de não reconhecimento de contraindicações impostas por outras doenças que o paciente seja portador, não obtenção de informações sobre outros fármacos que o paciente esteja utilizando (incluindo os de venda livre), ou não reconhecimento de incompatibilidades físico-químicas entre fármacos que possam reagir uns com outros. As contraindicações ao uso de fármacos em função de outras doenças ou de características farmacocinéticas foram listadas nas discussões dos fármacos existentes neste livro. A bula do fabricante em geral contém informação semelhante. Algumas das interações mais importantes estão listadas no Capítulo 66, assim como nas bulas dos fabricantes.

As incompatibilidades físico-químicas são particularmente preocupantes quando se planeja administração parenteral. Por exemplo, algumas apresentações de insulina não devem ser misturadas. De forma semelhante, a administração simultânea de antiácidos ou de produtos com alto conteúdo de metais pode comprometer a absorção intestinal de muitos medicamentos, como das tetraciclinas. As bulas e o *Handbook on Injectable Drugs* (ver "Referências") também são boas fontes para esse tipo de informação.

PRESCRIÇÃO ELETRÔNICA

As prescrições eletrônicas estão ganhando ímpeto nos Estados Unidos. O Congresso norte-americano aprovou legislação regulando essa iniciativa. A prescrição eletrônica representa uma forma de comunicação entre prescritor, intermediário, farmácia e plano de saúde. O plano de saúde pode fornecer informações sobre a aptidão do paciente para receber o fármaco, além de formulários, benefícios, custos e, algumas vezes, um histórico dos fármacos usados. O prescritor escolhe fármaco, dose, posologia, quantidade e instruções de uso, e a prescrição é transmitida à farmácia, onde os dados são preenchidos. O farmacêutico revisa a prescrição e, se estiver tudo certo, dispensa os medicamentos. O sistema eletrônico deve estar de acordo com a lei (Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA]) e deve haver um acordo de associação entre a farmácia e o plano de seguro envolvido.

Os prescritores podem obter informações que os ajudem a decidir, como informações sobre as interações fármaco-doença e interações medicamentosas ou sobre os custos dos fármacos antes de prescrever, como parte dos dados fornecidos pelos planos de saúde. Com as prescrições digitadas não há risco de haver letra ilegível, mas a escolha a partir de listas de fármacos pode gerar novos erros. As renovações de prescrições podem ser processadas eletronicamente, sendo possível identificar uso impróprio ou abusivo. Teoricamente, o tempo para processamento da prescrição deveria ser reduzido, e os pacientes deveriam ter acesso aos fármacos assim que recebidos pela farmácia.

A *Drug Enforcement Administration* iniciou tentativas de criar normas para a prescrição eletrônica de substâncias controladas. Atualmente, apenas profissionais registrados têm permissão para prescrever de forma eletrônica, e há necessidade de várias fontes independentes para a confirmação da identificação: senha individual, leitor de retina ou leitor de impressão digital. O objetivo é impedir que haja comércio ilegal de fármacos. As farmácias atualmente podem solicitar fármacos controlados via computador, utilizando um formulário específico, uma vez que estejam certificadas (*Controlled Substances Ordering System*).

ADESÃO

O termo adesão (*compliance*) refere-se ao grau de atendimento do paciente às instruções de tratamento. Há quatro tipos de não adesão que levam a erros na medicação e aumentos dos custos de saúde:

1. O paciente não consegue obter o fármaco. Alguns estudos sugerem que 33% dos pacientes não obtêm os medicamentos prescritos. Alguns deixam o hospital sem os fármacos prescritos, ao passo que outros deixam o hospital sem a retomada dos fármacos que utilizavam antes da internação. Outros ainda não podem pagar pelos medicamentos prescritos.
2. O paciente não toma o fármaco na forma prescrita. Exemplos incluem doses erradas, erros na frequência de administração, sequenciamento equivocado, erros na via ou na técnica de administração ou uso do fármaco com objetivo equivocado. Esses erros costumam resultar da falta de comunicação entre o paciente, o profissional que realizou a prescrição e o farmacêutico.
3. O paciente suspende o medicamento prematuramente. Isso pode ocorrer, por exemplo, se o paciente presume

booksmedicos.org

erroneamente que o fármaco não é mais necessário porque o frasco está vazio ou por estar se sentindo melhor.

4. O paciente (ou outra pessoa) toma fármacos de forma inapropriada. Por exemplo, o paciente pode compartilhar o fármaco com outros por diversos motivos.

Vários fatores estimulam a não adesão. Algumas doenças não produzem sintomas (p. ex., hipertensão); desse modo, os pacientes com essas doenças podem não ter sintomas para lembrá-los da necessidade de serem medicados. Os pacientes com condições dolorosas como a artrite podem continuamente trocar de fármacos na esperança de encontrarem algum que seja mais eficaz. As características do próprio tratamento podem limitar o grau de adesão; os pacientes que tomam o fármaco uma vez por dia têm probabilidade muito maior de aderirem ao tratamento do que aqueles que devem tomar 4 vezes ao dia. Diversos fatores ligados ao paciente influenciam a adesão. Os indivíduos que vivem sozinhos têm menor chance de adesão em comparação com os casados da mesma faixa etária. A embalagem também pode ser um obstáculo – os pacientes idosos com artrite têm dificuldade de abrir o frasco dos fármacos. As dificuldades de transporte, assim como diversas crenças pessoais ou culturais acerca do uso de medicamentos, também podem ser barreiras à adesão.

Entre as estratégias utilizadas para aumentar a adesão ao tratamento estão melhora na comunicação entre pacientes e membros da equipe de profissionais de saúde; avaliação das condições sociais e econômicas de cada indivíduo (que, com frequência, se refletem em seu modo de vida); criação de uma rotina para a administração dos fármacos (p. ex., durante as refeições, caso o paciente tenha refeições regulares); provisão de sistemas para auxiliar a tomar os medicamentos (i.e., porta-remédios que separem as doses por dia da semana, ou alarmes que lembrem os pacientes dos horários dos fármacos); ou envio pelo correio de avisos de renovação pelo farmacêutico aos pacientes que façam uso crônico de fármacos. O paciente que tiver que suspender o uso em razão de algum problema relacionado ao fármaco deve ser instruído sobre como monitorar e perceber os efeitos do fármaco. A adesão pode ser aumentada pela incitação do comprometimento do paciente a participar de seu próprio tratamento.

FATORES LEGAIS (EUA)

O governo norte-americano reconhece duas classes de fármacos: (1) os de venda livre (OTC, de *over-the-counter*) e (2) aqueles que requerem prescrição de um profissional licenciado (Rx Only*). Os fármacos de venda livre são aqueles que podem ser autoadministrados com segurança para tratamentos de quadros autolimitados e para os quais devem ser criados rótulos e instruções apropriados para a compreensão de leigos (ver Capítulo 63). Cinquenta por cento dos fármacos consumidos pelos norte-americanos são classificados como de venda livre.

Médicos, dentistas, podólogos e veterinários – e, em alguns estados, farmacêuticos especializados, enfermeiros, agentes de saúde** e optometristas – estão autorizados a prescrever fármacos perigosos (aqueles que recebem o rótulo federal "Rx Only") com base em seu treinamento para diagnóstico e tratamento (ver Quadro "Quem pode prescrever?"). Os farmacêuticos estão autorizados a dispensar as prescrições de acordo com as diretivas do prescritor, desde que o fármaco prescrito seja apropriado e racional para o quadro do paciente. Os enfermeiros estão autorizados a administrar fármacos a pacientes de acordo com as ordens do prescritor.

Em razão da multiplicidade de financiadores privados (seguros de saúde) e das reivindicações do Medicare e do Medicaid, o conceito de processamento eletrônico de prescrições ("prescrição eletrônica") tornou-se urgente. (Para mais informações sobre o assunto, consulte http://www.cms.gov/Medicare/E-Health/Eprescribing/.) Para padronizar a transmissão e a cobrança da prescrição eletrônica, o Centers for Medicare and Medicaid (CMS) publicou normas com efeito a partir de 2008, exigindo que todos os provedores de saúde nos Estados Unidos obtivessem um número nacional de identificação (NPI, de national provider identification). Esse número, que contém 10 dígitos, é fornecido pelo National Plan and Provider Enumeration System (NPPES) em https://NPPES.cms.hhs.gov. O objetivo do NPI é identificar todas as transações no sistema de saúde (e os custos associados) relacionadas com cada praticante por meio de um único número.

Além de um número de identificação único para cada profissional de saúde, alguns estados exigem que as prescrições de substâncias controladas sejam impressas em formulários de prescriçao de segurança invioláveis. O objetivo dessa legislação é prevenir falsificações e tornar mais rígido o controle dos impressos para prescrição.

Em 2008, o conceito de prescrição "segura" foi estendido pelo governo federal a todas as prescrições feitas para pacientes do sistema Medicaid. Para que o farmacêutico seja remunerado por seu serviço, todas as prescrições para pacientes desse sistema devem ser feitas em formulário seguro. Em compensação, eliminou-se a necessidade de prescrição em três vias, tendo sido substituída pelo sistema de transmissão eletrônica *on line* por meio do qual as prescrições definidas como Grupo II e Grupo III são transmitidas a uma companhia que atua como depositária dessas transações. Na Califórnia, o programa é denominado CURES (Controlled Substances Utilization Review and Evaluation System). Outras informações sobre o CURES podem ser obtidas em http://oag.ca.gov/cures-pdmp.

Nos Estados Unidos, os fármacos com exigência de prescrição são controlados pela FDA, conforme descrito no Capítulo 1. A declaração federal no rótulo*** e a bula contida na embalagem, fazem parte das exigências feitas a todos os fármacos vendidos sob prescrição. A bula é o folheto oficial contendo indicações, contraindicações, avisos e posologia do fármaco.

O autor da prescrição, ao preencher e assinar uma receita controla quem pode obter fármacos cujo acesso dependa de prescrição. O farmacêutico pode vender esses fármacos, mas eles só podem ser dispensados de acordo com o pedido de um prescritor qualificado. Assim, o termo **prescrição,** na realidade, descreve três situações: a **prescrição descrita no prontuário do paciente,** a **ordem por escrito consultada pelo farmacêutico** ao dispensar os fármacos e o próprio **frasco do fármaco com um rótulo afixado.**

*N. de T. Expressão que significa "venda apenas com receita".

**N. de T. No original, "*physician's assistant*", que, por definição, é um profissional de saúde autorizado pelo estado a praticar medicina como parte de uma equipe de saúde que contenha médicos. A figura que mais se aproxima dessa definição na realidade brasileira é o agente de saúde, ainda que os conceitos na prática pareçam distintos. A tradução literal seria "auxiliar do médico".

***N. de T. No original, "*federal legend statement*", declaração que deve obrigatoriamente constar nos rótulos de fármacos cuja venda dependa de prescrição. A declaração obrigatória é "*Federal law prohibits dispensing without prescription*" (a lei federal proíbe a dispensação sem prescrição).

booksmedicos.org

Quem pode prescrever?

O direito de prescrever tradicionalmente tem sido de médicos, odontologistas, médicos podólogos ou veterinários. Atualmente, esse direito inclui – em diversos estados e em graus variados – farmacêuticos, enfermeiros, enfermeiros obstétricos, agentes de saúde e optometristas (ver adiante). No futuro, fisioterapeutas talvez sejam licenciados para prescrever medicamentos relevantes à sua prática. O desenvolvimento de grandes organizações de profissionais de saúde fortaleceu muito essa expansão dos direitos de prescrição por oferecer a esses órgãos extremamente poderosos economicamente um meio de reduzir suas despesas.

As principais organizações que controlam o privilégio de prescrever nos Estados Unidos são os conselhos de estado, sob o poder a eles delegado pelos legisladores estaduais. Muitos desses conselhos estaduais tentaram de alguma forma reservar a responsabilidade primária da prescrição aos médicos, requisitando que as categorias auxiliares trabalhassem com ou sob a supervisão de médicos de acordo com protocolos específicos. Na Califórnia, esse protocolo deve incluir descrição do treinamento necessário, supervisão do prescritor e exigências documentais sobre a organização com especificações sobre as indicações para encaminhamento, os limites na lista de fármacos que podem ser prescritos (ou seja, um formulário) e o método de avaliação pelo médico supervisor. O protocolo deve ser publicado e é periodicamente atualizado.

As seguintes normas regulam a prescrição por não médicos nos diversos estados no momento da produção desta obra:

Em quase todos os estados, enfermeiros praticantes (NPs, de *nurse practioners)* e médicos auxiliares (PAs, de *physician assistants*) podem prescrever com ou sem supervisão, dependendo do estado. De modo semelhante, optometristas podem prescrever determinados medicamentos com indicação oftalmológica.

Os farmacêuticos podem iniciar prescrições em três estados: Montana, Novo México e Carolina do Norte. Eles podem trabalhar com médicos em programas de colaboração para acompanhamento de farmacoterapia (CDTM, *collaborative drug therapy management*) em 47 estados – todos, exceto Nova York, Maine, Oklahoma e Alabama. Os farmacêuticos podem prescrever substâncias controladas sob supervisão médica em Califórnia, Massachusetts, Montana, Novo México, Carolina do Norte, Dakota do Norte e Washington.

No Novo México, psicólogos clínicos com formação avançada estão autorizados a prescrever.

Enquanto o governo federal controla os fármacos e sua rotulagem e distribuição, os estados controlam quem tem autorização para prescrever por meio do conselho de licenciamento, por exemplo, o Board of Medical Examiners. Os prescritores devem passar por exames, pagar taxas e – em alguns estados e para algumas profissões – satisfazer outras exigências, como participação em atividades de educação continuada. Se essas exigências forem satisfeitas, o candidato obterá a licença para prescrever os fármacos vendidos apenas com receita.

O governo federal e os estados impõem restrições específicas a alguns fármacos em função do potencial para uso abusivo (Tabela 65-2). Entre esses fármacos estão opioides, alucinógenos, estimulantes, depressores e esteroides anabolizantes. Para a prescrição desses fármacos há necessidade de cumprir exigências específicas. O Controlled Drug Act requer que prescritores e dispensadores sejam registrados na DEA, paguem uma taxa, recebam um número de registro e mantenham registros de todos os fármacos controlados prescritos ou dispensados. Cada vez que um fármaco com controle especial é prescrito, um número válido para o DEA deve aparecer no local próprio da prescrição.

A dispensação de substâncias com alto potencial de uso abusivo (Grupo II) não pode ser refeita sem uma nova prescrição. Contudo, podem ser feitas diversas prescrições para o mesmo medicamento com instruções para que não seja dispensado antes de uma determinada data e pelo prazo máximo de 90 dias. As prescrições para fármacos dos Grupos III, IV e V podem ser renovadas, mas até o máximo de cinco vezes, e sob nenhuma circunstância é possível haver renovação após seis meses contados a partir da data da prescrição. Os fármacos do Grupo II não podem ser prescritos por telefone, e em alguns estados exige-se prescrição em formulário à prova de falsificações para reduzir a chance de comércio ilegal.

Essas leis restritivas da prescrição visam limitar a quantidade de fármacos de uso abusivo disponíveis ao público consumidor.

Infelizmente, a inconveniência causada por essas leis – e o temor injustificado de alguns médicos quanto ao risco de causar tolerância e dependência em seus pacientes – continua a prejudicar o tratamento adequado em casos de doença terminal. Esse fato tem sido observado com mais frequência em crianças e idosos com câncer. *Não há justificativa para não proporcionar tratamento adequado de dor aos pacientes terminais; a dependência não apenas é irrelevante nesses casos como também é incomum em pacientes que estejam sendo tratados para dor* (ver Capítulo 31).

Em alguns estados, reconheceu-se a subutilização de fármacos para o tratamento de dor associada a quadros terminais. Na Califórnia, por exemplo, há uma lei para "condução do paciente com dor intratável" que reduziu as exigências para renovação de prescrição de opioides. Sob a proteção dessa lei, com a cópia de uma receita (p. ex., por fax) de um prescritor habilitado,

TABELA 65-2 Classificação das substâncias controladas (para exemplos, ver no verso da capa)

Grupo	Potencial para uso abusivo	Outros comentários
I	Alto	Proibido o uso medicinal; não há segurança para ser usado como medicamento
II	Alto	Uso medicinal permitido. O uso abusivo pode levar à dependência física ou psicológica
III	Inferior a I ou II	Uso medicinal permitido. Potencial baixo ou moderado de dependência física e potencial elevado de dependência psicológica
IV	Inferior a III	Uso medicinal permitido. Potencial limitado de dependência
V	Inferior a IV	Uso medicinal permitido. Possibilidade limitada de dependência

booksmedicos.org

o farmacêutico pode aviar a prescrição de uma substância do Grupo II para um paciente que viva em casa de repouso ou sob os cuidados de enfermeiros licenciados, ou no caso de a expectativa de vida do paciente ser menor do que seis meses, e desde que o prescritor confirme a prescrição (por fax); a palavra "exceção" com o número de código regular é escrita em um formulário próprio, possibilitando assim fácil acesso para os doentes terminais.

Uso de fármacos com e sem indicação formal

Nos EUA, a FDA aprova cada medicamento para ser usado apenas para as indicações específicas propostas e comprovadas pelo fabricante em sua New Drug Application* (ver Capítulo 1). Essas indicações aprovadas (*labeled*) estão inclusas na bula que acompanha o fármaco. Por diversas razões, essas indicações formais podem não incluir todas as situações nas quais o fármaco pode ser útil. Assim, um médico pode prescrever um agente para algum quadro clínico sem indicação oficial (*off-label*), muitas vezes com base em evidências científicas adequadas ou mesmo convincentes. As leis federais que regem as normas da FDA e a utilização de fármacos não fazem restrições a esse tipo de uso.**

Mesmo quando o paciente sofre alguma lesão causada pelo fármaco, sua prescrição para uso em quadro sem indicação formal não é considerada, em si, "imperícia". Entretanto, os tribunais podem cogitar que a bula seja uma lista completa das indicações para as quais o fármaco é considerado seguro, a não ser que o médico possa demonstrar por meio do testemunho idôneo de especialistas que, para outras indicações, o fármaco em questão também é seguro.

Vigilância da segurança dos fármacos

As agências reguladoras governamentais são responsáveis pela monitoração da segurança dos fármacos. Nos Estados Unidos, o programa Med Watch, mantido pela FDA, coleta dados sobre segurança e efeitos adversos de fármacos (ADE, de *adverse drug effects*) por meio de relatos obrigatórios dos fabricantes, voluntários e pelos profissionais de saúde. Os profissionais de saúde podem relatar qualquer suspeita de efeito adverso de fármaco (ou dispositivo utilizado em medicina) utilizando um formulário simples obtido em http://www.fda.gov/medwatch/index.html. Espera-se que a FDA utilize esses dados para definir uma taxa de efeitos adversos. Não está claro se a FDA possui recursos suficientes para cumprir essa tarefa, mas a instituição tem poder para determinar novas ações reguladoras se julgar necessário. Há um programa semelhante para vacinas com o objetivo de monitorar sua segurança. A página na internet da FDA pode ser encontrada em http://www.fda.gov/default.htm.

A FDA também aumentou suas exigências para rotulagem de fármacos que impliquem riscos específicos. Os dispensadores são instados a distribuir "Guias de Medicamentos" aos pacientes ao dispensar esse tipo de medicamento. Esses guias são produzidos pelos fabricantes. Além disso, os farmacêuticos com frequência distribuem material educativo aos pacientes, descrevendo o fármaco, suas indicações, efeitos adversos, forma adequada de estocagem, forma de administração, o que fazer quando se esquece uma dose e a possível necessidade de tratamento contínuo.

FATORES SOCIOECONÔMICOS

Prescrição de genéricos

A prescrição usando nomes genéricos proporciona flexibilidade ao farmacêutico para selecionar o produto de acordo com a receita e com a capacidade econômica do paciente quando há competição no mercado. Por exemplo, o produto com o nome comercial de Valium é um sedativo popular produzido pela Hoffmann-LaRoche. O nome genérico (público, não comercial) da substância química adotado pelo United States Adopted Names (USAN) e aprovado pela FDA é diazepam. Todos os produtos contendo o fármaco diazepam nos Estados Unidos reúnem os padrões farmacêuticos expressos na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, de *United States Pharmacopeia*). Contudo, há vários fabricantes e os preços variam muito. Para os fármacos de uso comum, a diferença de preço entre produtos de marca e produtos genéricos varia entre menos de duas vezes até mais de 100 vezes.

Na maioria dos estados e dos hospitais, os farmacêuticos têm a opção de suprimento com fármacos genéricos equivalentes, mesmo quando o nome comercial tenha sido especificamente mencionado na prescrição. Se o prescritor desejar um produto de marca específico, terá que escrever "dispensar conforme descrito" ou qualquer outra frase com significado equivalente. Alguns programas de saúde subsidiados pelo governo e muitas seguradoras de saúde *exigem* que os farmacêuticos dispensem o produto genérico de menor custo disponível no estoque (substituição por genérico). Entretanto, os princípios que regem a escolha de produtos por farmacêuticos não permitem substituir um agente terapêutico por outro (substituição terapêutica); ou seja, a dispensação de triclorometiazida em vez de hidroclorotiazida não seria permitida sem a autorização do prescritor, mesmo esses dois diuréticos sendo considerados equivalentes do ponto de vista farmacodinâmico. Os farmacêuticos em organizações de saúde podem seguir políticas diferentes; ver adiante.

Não se pode pressupor que todos os produtos genéricos sejam tão satisfatórios quanto os produtos de marca, embora sejam raros os exemplos de genéricos insatisfatórios. A biodisponibilidade – a absorção efetiva do produto farmacológico – varia entre os produtores e algumas vezes entre lotes diferentes de um produto do mesmo fabricante. Apesar das evidências, muitos profissionais evitam prescrever genéricos, o que aumenta os gastos em saúde. Para um número muito restrito de fármacos, que em geral têm baixo índice terapêutico, baixa solubilidade ou grande proporção de ingredientes inertes em relação ao fármaco ativo, o produto de um fabricante específico talvez produza resultados mais consistentes. No caso de doenças potencialmente letais, as vantagens da substituição por genéricos podem ser superadas pela urgência clínica e, assim, a prescrição deve ser seguida conforme escrito.

Em um esforço para codificar informações sobre bioequivalência, a FDA publica o Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations***, com suplementos mensais, comumente denominado "Orange Book" ("Livro Laranja"). O livro contém listas de produtos de diversas fontes em uma

*N. de T. Requerimento formal para licença de produção e venda de novo fármaco com indicações específicas que devem ser comprovadas.

**Uma vez que um produto tenha sido aprovado para venda, o médico poderá prescrevê-lo para suas indicações ou em esquemas de tratamento ou para populações de pacientes que não estejam incluídas na classificação aprovada. Esses usos 'não aprovados' ou, mais precisamente, 'não rotulados' podem ser adequados e justificados em determinadas circunstâncias e podem, de fato, refletir abordagens terapêuticas medicamentosas extensivamente descritas na literatura médica." – FDA Drug Bull 1982;12:4.

***N. de T. Medicamentos aprovados com avaliações sobre equivalência terapêutica.

booksmedicos.org

de duas categorias: os produtos com código iniciado pela letra "A" são considerados bioequivalentes a uma formulação usada como padrão de referência e a todas as demais versões do produto que tenham o mesmo código "A". Os produtos não considerados bioequivalentes são codificados como "B". Dos cerca de 8 mil produtos listados, 90% estão codificados como "A". O código é complementado com letras e numerais que indicam a via de administração aprovada e outras variáveis.

A escolha obrigatória do produto em função do custo é uma prática comum nos Estados Unidos, porque os financiadores (companhias de seguro, organizações de saúde, etc.) impõem normas para economia de recursos. Fora dessas organizações, o prescritor algumas vezes pode ignorar esses controles com a mensagem "dispensar conforme escrito" em prescrição de produto de marca. Entretanto, nesses casos, o paciente talvez tenha que arcar com a diferença no valor entre o produto dispensado e o de menor custo.

Dentro da maioria das organizações de saúde, os formulários de controle são criados de modo a forçar a escolha de fármacos de menor custo sempre que disponíveis. Nos ambientes de organizações de atenção à saúde, o prescritor com frequência opta por um grupo de fármacos e não por um fármaco específico, e o farmacêutico dispensa um fármaco desse grupo. Por exemplo, se um prescritor dentro de uma dessas organizações decide que um paciente necessita de um diurético tiazídico, o farmacêutico automaticamente dispensa o único diurético tiazídico existente no formulário da organização. Conforme assinalado anteriormente, a escolha de fármacos para os formulários das organizações podem mudar de tempos em tempos, dependendo da negociação de preço e descontos obtidos de diferentes laboratórios.

Outros fatores de custo

As farmácias privadas estabelecem seus preços com base no custo de cada fármaco mais uma taxa por seus serviços profissionais. Todas as vezes que uma prescrição é dispensada, cobra-se uma taxa. O prescritor controla a frequência de renovação das prescrições autorizando-as e especificando a quantidade a ser dispensada. Entretanto, para fármacos usados no tratamento de doenças crônicas, a quantidade coberta pelo seguro de saúde pode ser limitada à quantidade utilizada em um mês ou 30 dias. Assim, o prescritor pode ajudar seu paciente a economizar prescrevendo quantidades padronizadas (de modo que os fármacos não tenham que ser embalados novamente) e, nos casos de tratamento crônico, prescrevendo a maior quantidade possível em função de segurança, custo e cobertura do plano de saúde. A prescrição ideal para economizar custos, com frequência, envolve a comunicação entre prescritor e farmacêutico. Considerando o aumento crescente nos preços de fármacos nos Estados Unidos, os custos com prescrições aumentaram drasticamente nas últimas três décadas; entre 1999 e 2009, o número de prescrições vendidas aumentou 39%, ao passo que a população aumentou 9% (ver Quadro "O custo das prescrições").

O custo das prescrições

O custo das prescrições aumentou exponencialmente nas últimas décadas. O preço médio de cada prescrição nos Estados Unidos em 2004 era de 55 dólares. Em 2006, essa média tinha aumentado para 75 dólares. No Medicaid Sector da Califórnia, o custo médio foi de 80 dólares, sendo que, com produtos genéricos, a média foi de 40 dólares por prescrição, ficando acima de 140 dólares com nomes de marca. O aumento foi ocasionado por novas tecnologias, custos com marketing e expectativas de acionistas. A indústria farmacêutica normalmente lucra 10 a 15% por ano, ao passo que no varejo o lucro é de 3%. O custo para o paciente de muitos fármacos novos, como as estatinas, excede 1.000 dólares por ano. O custo de alguns anticorpos terapêuticos (p. ex., MABs) está acima de 10.000 dólares por ano. Os custos farmacêuticos tendem a ser os mais prejudiciais ao paciente considerando que outros serviços são cobertos pelos seguros de saúde, ao contrário das prescrições, embora essa realidade pareça estar mudando.

Em razão de pressões públicas e políticas motivadas pelo problema, o Congresso dos Estados Unidos aprovou em 2003 o Medicare Modernization Act criando o plano Medicare Part D. Esse plano de prescrição voluntário permite o pagamento parcial por seguradoras de saúde privadas de algumas prescrições para pacientes qualificados para o Medicare. Infelizmente, a complexidade da legislação e os planos dela resultantes, muito confusos, com falhas de cobertura, limitações na quantidade e nas formulações disponíveis, assim como o tratamento economicamente favorável dado à indústria farmacêutica, impediram que o novo plano resolvesse o problema do alto custo dos fármacos.

Os custos elevados com fármacos levaram financiadores e consumidores a buscar alternativas. Como a maioria dos governos, por exemplo, o Canadá, foi mais eficiente no controle dos preços dos fármacos, o mesmo fármaco costuma ter custo menor nos outros países em comparação com os Estados Unidos. Esse fato levou muitos cidadãos norte-americanos a tentar adquirir os fármacos em diversos países, para "uso pessoal", em quantidades suficientes para três meses de consumo – com economia substancial chegando a 50%. Contudo, nem sempre se pode ter certeza se esses fármacos são exatamente o que seus fabricantes apregoam, ou que serão entregues no prazo adequado, ou, ainda, que haja uma relação entre médico-farmacêutico-paciente, com as salvaguardas que esse tipo de relação oferece.

Sem o desenvolvimento de um programa real de acesso universal para a saúde, o custo dos fármacos nos Estados Unidos continuará dependendo do poder de negociação (ou de sua falta) de seguradoras, consórcios de hospitais, Health Maintenance Organization (HMO), pequenas farmácias do varejo, entre outros, e será determinado fundamentalmente pela política econômica dos grandes laboratórios farmacêuticos. Na maioria das companhias, essas políticas favorecem a compensação de executivos e a distribuição de dividendos aos acionistas em detrimento dos interesses dos consumidores ou dos trabalhadores. Até o momento, apenas o sistema da U.S. Veterans Administration, a maior HMO, e algumas grandes redes de farmácias provaram-se suficientemente fortes para controlar os custos por meio de compras maciças de fármacos e negociações sérias de preços com os fabricantes. Até que uma nova legislação confira a outras organizações o mesmo poder de negociação, ou até que as políticas de preços promovam maior equidade, não se pode esperar qualquer solução para o problema dos custos dos fármacos.

booksmedicos.org

REFERÊNCIAS

American Pharmacists Association and The National Association of Chain Drug Stores: MTM in Pharmacy Practice, Core Elements v. 2, 2008.

Avorn J: Part "D" for "defective"—The Medicare drug benefit chaos. N Engl J Med 2006;354:1339.

Bell D: A toolset for e-prescribing implementation. Rand Health, US AHRQ, 2011.

California Business and Professions Code, Chapter 9, Division 2, Pharmacy Law. Department of Consumer Affairs, Sacramento, California, 2011.

Graber MA, Easton-Carr R: Poverty and pain: Ethics and the lack of opioid pain medications in fixed-price, low-cost prescription plans. Ann Pharmacother 2008;42:1913.

Hendrickson R (editor): *Remington's Practice and Science of Pharmacy*. Advanced Concepts Institute, 2005.

Institute for Safe Medication Practices-ISMP. http://www.ismp.org.

Jerome JB, Sagan P: The USAN nomenclature system. JAMA 1975;232:294.

Kesselheim AS et al: Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514.

Prescription drug costs. http://www.kaiseredu.org/Issue-Modules/Prescription-Drug-Costs/Background-Brief.aspx.

Schnipper JL et al: Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006;166:565.

Schumock GT et al: National trends in prescription drug expenditures and projections for 2014. Am J Health Syst Pharm. 2014 Mar 15;71:482

Trissel LA: *Handbook on Injectable Drugs*, 13th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 2005. (With supplements.)

booksmedicos.org

CAPÍTULO

66 Interações medicamentosas importantes e seus mecanismos

John R. Horn, PharmD, FCCP

Um dos fatores que podem alterar a resposta aos fármacos é a administração concomitante de outros fármacos. Há vários mecanismos por meio dos quais os fármacos interagem, contudo, em sua maioria, esses mecanismos podem ser classificados em farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo, excreção), farmacodinâmicos (efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos) ou interações combinadas. Os princípios gerais da farmacocinética foram discutidos nos Capítulos 3 e 4, e os princípios gerais da farmacodinâmica, no Capítulo 2.

Medicamentos fitoterápicos ("ervas medicinais") podem interagir uns com os outros ou com fármacos convencionais. Infelizmente, os fitoterápicos são muito menos estudados do que os outros fármacos e, assim, há poucas informações sobre suas interações. As interações farmacodinâmicas dos fitoterápicos foram descritas no Capítulo 64. As interações farmacocinéticas já documentadas (p. ex., erva-de-são-joão) estão listadas na Tabela 66-1.

O conhecimento acerca do mecanismo por meio do qual ocorre uma interação medicamentosa geralmente é útil clinicamente, uma vez que pode influenciar a forma e o método para evitar a interação. Algumas interações medicamentosas importantes ocorrem como resultado de dois ou mais mecanismos.

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Álcool	O alcoolismo crônico resulta em indução enzimática. A intoxicação alcoólica aguda tende a inibir o metabolismo dos fármacos (seja o indivíduo alcoolista ou não). A disfunção hepática grave induzida por álcool pode inibir a capacidade de metabolização de fármacos. Reação tipo dissulfiram na presença de determinados fármacos. Depressão aditiva do sistema nervoso central com outros depressores do sistema nervoso central	**Acitretina:** [P] Aumento na conversão de acitretina em etretinato (teratogênico) **Anticoagulantes orais:** [NE] Aumento do efeito hipoprotrombinêmico com intoxicação alcoólica aguda **Depressores do sistema nervoso central:** [AP] Depressão do sistema nervoso central aditiva ou sinergística **Insulina:** [NE] A ingestão aguda de álcool pode aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina (especialmente nos pacientes em jejum) **Paracetamol:** [NE] Aumento na formação de metabólitos hepatotóxicos do paracetamol (em alcoolistas crônicos) *Fármacos que podem produzir reação tipo dissulfiram:* **Cefalosporinas:** [NP] Reações tipo dissulfiram são observadas com cefamandol, cefoperazona, cefotetana e moxalactam **Dissulfiram:** [AP] Inibição da aldeído-desidrogenase **Hidrato de cloral:** [NP] Mecanismo não estabelecido **Metronidazol:** [NP] Mecanismo não estabelecido **Sulfonilureias:** [NE] A clorpropamida provavelmente produz uma reação tipo dissulfiram; a ingestão aguda de álcool pode aumentar o efeito hipoglicemiante (especialmente em pacientes em jejum)

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Alopurinol	Inibição de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. O febuxostate (outro fármaco usado na gota) também inibe o metabolismo da azatioprina e da mercaptopurina	**Anticoagulante oral:** [NP] Aumento do efeito hipoprotrombinêmico **Azatioprina:** [P] Redução da desintoxicação da azatioprina resultando em aumento de sua toxicidade **Mercaptopurina:** [P] Redução do metabolismo da mercaptopurina resultando em aumento de sua toxicidade
Antiácidos	Os antiácidos podem adsorver fármacos no trato gastrintestinal, reduzindo, assim, sua absorção. Os antiácidos tendem a acelerar o esvaziamento gástrico, o que acelera a passagem dos fármacos até o sítio de absorção do intestino. Alguns antiácidos (p. ex., hidróxido de alumínio) alcalinizam a urina e alteram a excreção de fármacos sensíveis ao pH urinário	**Atazanavir:** [P] Redução da absorção de atazanavir (requer ácido para absorção) **Cetoconazol:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do cetoconazol em razão do aumento no pH (cetoconazol requer ácido para dissolução) **Dasatinibe:** [P] Redução da absorção de dasatinibe **Digoxina:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina **Ferro:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do ferro com antiácidos contendo cálcio **Indinavir:** [P] Redução da absorção do indinavir (requer ácido para absorção) **Itraconazol:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do itraconazol causada por aumento do pH (itraconazol requer ácido para dissolução) **Poliestirenossulfonato de sódio:** [NE] Liga-se a cátions antiácidos no intestino, resultando em alcalose metabólica **Quinolonas:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal de ciprofloxacino, norfloxacino e enoxacino (e provavelmente outras quinolonas) **Rosuvastatina:** [P] Redução da absorção de rosuvastatina **Salicilatos:** [P] Aumento da depuração renal dos salicilatos causado por aumento do pH urinário; ocorre apenas com doses muito altas de salicilatos **Tetraciclinas:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal das tetraciclinas **Tiroxina:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal da tiroxina
Anticoagulantes orais	Indução da eliminação de varfarina, apixabana, dabigatrana e rivoroxabana. Suscetível à inibição do metabolismo mediado pela CYP2C9 (varfarina), CYP3A4 (apixabana, rivaroxabana) e glicoproteína P (apixabana, dabigatrana, rivaroxabana). Alto grau de ligação da varfarina às proteínas plasmáticas. Anticoagulação alterada por fármacos que afetem a síntese ou o catabolismo de fatores da coagulação	*Fármacos que podem aumentar o efeito anticoagulante:* **Amiodarona:** [P] Inibição do metabolismo do anticoagulante **Anti-inflamatórios não esteroides:** [P] Inibição da função plaquetária, erosão gástrica; alguns agentes aumentam a resposta hipoprotrombinêmica (improvável com diclofenaco, ibuprofeno ou naproxeno) **Cetoconazol:** [P] Redução da eliminação de apixabana, dabigatrana, rivaroxabana **Cimetidina:** [AP] Redução do metabolismo da varfarina **Clofibrato:** [P] Mecanismo não estabelecido **Clopidogrel:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina e inibição da função plaquetária **Cloranfenicol:** [NE] Redução do metabolismo do dicumarol (provavelmente também da varfarina) **Danazol:** [NE] Comprometimento da síntese dos fatores da coagulação? **Dextrotiroxina:** [P] Aumento do catabolismo dos fatores da coagulação? **Dissulfiram:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Efavirenz:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina **Eritromicina:** [NP] Provavelmente inibe o metabolismo do anticoagulante **Esteroides anabolizantes:** [P] Alteração na disposição do fator de coagulação? **Fluconazol:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Fluoxetina:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Genfibrozila:** [NE] Mecanismo não estabelecido **Hormônios tireoidianos:** [P] Aumento do catabolismo dos fatores da coagulação **Lovastatina:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina **Metronidazol:** [P] Redução do metabolismo da varfarina **Miconazol:** [NE] Redução do metabolismo da varfarina

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Anticoagulantes orais (*cont.*)		**Paracetamol:** [NE] Comprometimento da síntese de fatores da coagulação **Propafenona:** [NE] Provavelmente reduz o metabolismo dos anticoagulantes **Quinidina:** [NP] Efeito hipoprotrombinêmico aditivo **Ritonavir:** [P] Redução da eliminação de apixabana, dabigatrana, rivaroxabana **Salicilatos:** [AP] Inibição das plaquetas com ácido acetilsalicílico, mas não com outros salicilatos; [P] doses maiores têm efeito hipoprotrombinêmico **Sinvastatina:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina **Sulfametoxazol-trimetoprima:** [P] Inibição do metabolismo da varfarina **Sulfimpirazona:** [NE] Inibição do metabolismo da varfarina **Sulfonamidas:** [NE] Inibição do metabolismo da varfarina **Verapamil:** [P] Redução da eliminação de apixabana, dabigatrana e rivaroxabana **Voriconazol:** [NP] Redução do metabolismo da varfarina *Ver também* Álcool; Alopurinol *Fármacos que podem reduzir o efeito anticoagulante:* **Aminoglutetimida:** [P] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Bosentana:** [P] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Carbamazepina:** [P] Aumento da eliminação do anticoagulante **Colestiramina:** [P] Redução na absorção de anticoagulante **Erva-de-são-joão:** [NE] Aumento da eliminação do anticoagulante **Fenitoína:** [NE] Aumento do metabolismo do anticoagulante; o efeito anticoagulante pode aumentar transitoriamente no início do tratamento com fenitoína em razão de deslocamento da ligação proteica da varfarina **Glutetimida:** [P] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Nafcilina:** [NE] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Primidona:** [P] Aumento do metabolismo do anticoagulante **Rifabutina:** [P] Aumento da eliminação do anticoagulante **Rifampicina:** [P] Aumento da eliminação do anticoagulante *Efeitos dos anticoagulantes sobre outros fármacos*: **Fenitoína:** [P] O dicumarol inibe o metabolismo da fenitoína **Hipoglicemiantes orais:** [P] O dicumarol inibe o metabolismo da fenitoína
Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos	Inibição da captação de aminas no neurônio adrenérgico pós-ganglionar. Efeitos antimuscarínicos podem ser aditivos aos de outros fármacos antimuscarínicos. Indução do metabolismo. Suscetíveis à inibição do metabolismo via CYP2D6, CYP3A4 e outras enzimas do complexo CYP450	**Amiodarona:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Bupropiona:** [NE] Redução do metabolismo de antidepressivos **Carbamazepina:** [NE] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos **Clonidina:** [P] Redução do efeito anti-hipertensivo da clonidina **Guanadrel:** [P] Redução da captação do guanadrel nos locais de ação **Guanetidina:** [P] Redução da captação de guanetidina para os locais de ação **Haloperidol:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos **Inibidores da monoaminoxidase (IMAO):** [NP] Alguns casos de excitação, hiperpirexia, mania e convulsões, especialmente com antidepressivos serotonérgicos, tais como clomipramina e imipramina, mas muitos pacientes foram tratados com a associação sem efeitos danosos

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos (*cont.*)		**Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** [P] A fluoxetina e a paroxetina inibem a CYP2D6 e reduzem o metabolismo dos antidepressivos metabolizados por esta enzima (p. ex., desipramina). Citalopram, sertralina e fluvoxamina são inibidores fracos da CYP2D6, mas a fluvoxamina inibe a CYP1A2 e a CYP3A4 e, portanto, pode inibir o metabolismo dos antidepressivos metabolizados por essas enzimas **Quinidina:** [NP] Redução do metabolismo de antidepressivos **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo de antidepressivos **Simpatomiméticos:** [P] Aumento da resposta pressórica a norepinefrina, epinefrina e fenilefrina **Terbinafina:** [P] Redução do metabolismo de antidepressivos
Antifúngicos azóis	Inibição da CYP3A4 (itraconazol = cetoconazol > posaconazol > voriconazol > fluconazol). Inibição da CYP2C9 (fluconazol, voriconazol). Suscetíveis a indutores enzimáticos (itraconazol, cetoconazol, voriconazol). Absorção gastrintestinal pH-dependente (itraconazol, cetoconazol, posaconazol). Inibição da glicoproteína P (itraconazol, cetoconazol, posaconazol)	**Alcaloides do esporão de centeio (*ergot*):** [P] Redução do metabolismo dos alcaloides do esporão de centeio **Analgésicos opioides:** [P] Redução da eliminação de alfentanila, fentanila, metadona, oxicodona, sufentanila **Antagonistas do receptor H_2:** [NE] Redução da absorção de itraconazol, cetoconazol e posaconazol **Antivirais:** [P] Redução do metabolismo de amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir **Barbitúricos:** [P] Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol **Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo de alprazolam, midazolam, triazolam **Bloqueadores dos canais de cálcio:** [P] Redução do metabolismo do bloqueador dos canais de cálcio **Carbamazepina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina. Possível aumento do metabolismo de antifúngicos azóis **Ciclosporina:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Cisaprida:** [NP] Redução do metabolismo da cisaprida; possibilidade de arritmias ventriculares **Colchicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte de colchicina **Digoxina:** [NE] Aumento da concentração plasmática de digoxina com itraconazol, posaconazol e cetoconazol **Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína com fluconazol e provavelmente com voriconazol **Inibidores da bomba de prótons:** [P] Redução da absorção de itraconazol, cetoconazol e posaconazol **Inibidores da fosfodiesterase** [P] Redução do metabolismo do inibidor da fosfodiesterase **Inibidores da HMG-CoA-redutase:** [AP] Redução do metabolismo de lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina **Pimozida:** [NE] Redução do metabolismo da pimozida **Quinidina:** [P] Redução do metabolismo da quinidina **Rifabutina:** [P] Redução do metabolismo da rifabutina. Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo de itraconazol, cetoconazol e voriconazol **Sirolimo:** [P] Redução da eliminação do sirolimo **Tacrolimo:** [P] Redução da eliminação do tacrolimo *Ver também* Antiácidos; Anticoagulantes orais

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	A inibição de prostaglandina pode resultar em redução da excreção renal de sódio, menor resistência a estímulos hipertensivos e redução da excreção renal de lítio. A maioria dos AINE inibe a função plaquetária; aumento da probabilidade de sangramento por outros fármacos que prejudiquem a hemostasia	**Bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA):** [P] Redução da resposta anti-hipertensiva **Diuréticos tiazídicos:** [P] Redução das ações diurética, natriurética e anti-hipertensiva **Furosemida:** [P] Redução das ações diurética, natriurética e anti-hipertensiva da furosemida **Hidralazina:** [NE] Redução da resposta anti-hipertensiva à hidralazina **Inibidores da ECA:** [P] Redução da resposta anti-hipertensiva **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** Aumento do risco de sangramento em razão da inibição plaquetária **Metotrexato:** [NE] Possível aumento da toxicidade do metotrexato (especialmente com as doses usadas para tratamento de câncer) **Triantereno:** [NE] Observou-se redução da função renal, em indivíduos saudáveis ou não, com a associação triantereno-indometacina *Ver também* Anticoagulantes orais, Bloqueadores de β-adrenoceptores; Lítio
Barbitúricos	Indução das enzimas microssomais hepáticas responsáveis pelo metabolismo de fármacos. Efeito aditivo depressor do sistema nervoso central ao de outros fármacos depressores	**Ácido valproico:** [P] Redução do metabolismo do fenobarbital **Bloqueadores de β-adrenoceptores:** [P] Aumento do metabolismo dos β-bloqueadores **Bloqueadores dos canais de cálcio:** [P] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Ciclosporina:** [NE] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo dos corticosteroides **Delavirdina:** [P] Aumento do metabolismo da delavirdina **Depressores do sistema nervoso central:** [AP] Efeito depressor aditivo no sistema nervoso central **Doxiciclina:** [P] Aumento do metabolismo da doxiciclina **Estrogênios:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios **Fenotiazina:** [P] Aumento do metabolismo da fenotiazina **Inibidores das proteases:** [NE] Aumento do metabolismo dos inibidores das proteases **Metadona:** [NE] Aumento do metabolismo da metadona **Quinidina:** [P] Aumento do metabolismo da quinidina **Sirolimo:** [NE] Aumento do metabolismo do sirolimo **Tacrolimo:** [NE] Aumento do metabolismo do tacrolimo **Teofilina:** [NE] Aumento do metabolismo da teofilina; redução do efeito da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos
Bloqueadores de β-adrenoceptores	O bloqueio β (especialmente com fármacos não seletivos como o propranolol) altera a resposta aos simpatomiméticos com atividade β-agonista (p. ex., epinefrina, albuterol). Os β-bloqueadores que são submetidos a metabolismo de primeira passagem extenso podem ser afetados por fármacos capazes de alterar esse processo. Os β-bloqueadores podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático	*Fármacos capazes de aumentar o efeito β-bloqueador:* **Amiodarona:** [P] Redução do metabolismo dos β-bloqueadores metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol). Aumento de efeitos na condução miocárdica **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo dos β-bloqueadores que são eliminados principalmente pelo fígado, como o propranolol. Pouco (ou nenhum) efeito sobre aqueles eliminados pelos rins, como atenolol, nadolol **Difenidramina:** [P] Redução do metabolismo dos β-bloqueadores metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol) **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** [P] A fluoxetina e a paroxetina inibem a CYP2D6 e aumentam as concentrações de timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol e labetalol **Terbinafina:** [P] Redução do metabolismo dos β-bloqueadores metabolizados por CYP2D6 (timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol)

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Bloqueadores de β-adrenoceptores (*cont.*)		*Fármacos capazes de reduzir o efeito β-bloqueador:* **Anti-inflamatórios não esteroides (AINE):** [P] A indometacina reduz o efeito anti-hipertensivo; outros inibidores da prostaglandina provavelmente também tenham interação *Efeitos dos β-bloqueadores sobre outros fármacos:* **Clonidina:** [NE] Reação hipertensiva quando a clonidina é suspensa enquanto o paciente estiver tomando propranolol **Insulina:** [P] Inibição da recuperação da glicose após hipoglicemia; inibição dos sintomas de hipoglicemia (exceto sudorese); aumento da pressão arterial durante hipoglicemia **Prazosina:** [P] Aumento da resposta hipotensiva à primeira dose de prazosina **Simpatomiméticos:** [P] Aumento da resposta pressórica à epinefrina (e possivelmente a outros simpatomiméticos); mais provável ocorrer com β-bloqueadores não seletivos *Ver também* Barbitúricos; Teofilina
Bloqueadores dos canais de cálcio	Verapamil, diltiazem, e talvez nicardipino inibem as enzimas metabolizadoras hepáticas e a glicoproteína P. O metabolismo (via CYP3A4) de diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamil e, provavelmente, de outros bloqueadores dos canais de cálcio estão sujeitos a indução e inibição	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Carbamazepina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina com diltiazem e verapamil; possível aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Ciclosporina:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina com diltiazem, nicardipino e verapamil **Cimetidina:** [NP] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Colchicina:** [P] Redução do metabolismo da colchicina e do transporte com diltiazem e verapamil **Conivaptana:** [P] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Fenitoína:** [P] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio **Sirolimo:** [P] Redução da eliminação do sirolimo com diltiazem, nicardipino, verapamil **Tacrolimo:** [P] Redução da eliminação do tacrolimo com diltiazem, nicardipino, verapamil *Ver também* Antifúngicos azóis; Barbitúricos; Teofilina; Glicosídeos digitálicos
Carbamazepina	Indução das enzimas microssomais hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos, principalmente por CYP3A4	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Ciclosporina:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina e possível redução do metabolismo da carbamazepina **Cimetidina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo dos corticosteroides **Danazol:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Doxiciclina:** [P] Aumento do metabolismo da doxiciclina **Eritromicina:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Erva-de-são-joão:** [P] Aumento do metabolismo da carbamazepina **Estrogênios:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios **Fluvoxamina:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Haloperidol:** [P] Aumento do metabolismo do haloperidol **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** [NE] A fluoxetina e a fluvoxamina reduzem o metabolismo da carbamazepina

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Carbamazepina (*cont.*)		**Isoniazida:** [P] Redução do metabolismo da carbamazepina **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da carbamazepina **Propoxifeno:** [AP] Redução do metabolismo da carbamazepina e possível aumento do metabolismo do propoxifeno **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo da carbamazepina **Sirolimo:** [P] Aumento do metabolismo do sirolimo **Tacrolimo:** [P] Aumento do metabolismo do tacrolimo **Teofilina:** [NE] Aumento do metabolismo da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Antifúngicos azóis; Bloqueadores dos canais de cálcio
Ciclosporina	Indução do metabolismo. Suscetível à inibição da eliminação por CYP3A4 e glicoproteína P. (Tacrolimo e sirolimo parecem ter interações semelhantes)	**Aminoglicosídeos:** [NE] Possível efeito nefrotóxico aditivo **Anfotericina B:** [NE] Possível efeito nefrotóxico aditivo *Fármacos que podem aumentar o efeito da ciclosporina:* **Amiodarona**: [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Amprenavir:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Androgênios:** [NE] Aumento da ciclosporina sérica **Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da ciclosporina **Claritromicina:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Eritromicina:** [NP] Redução da eliminação da ciclosporina **Indinavir:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Lovastatina:** [NP] Redução do metabolismo da lovastatina. Miopatia e rabdomiólise observadas em pacientes em uso de lovastatina e ciclosporina **Nefazodona:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Quinupristina:** [P] Redução do metabolismo da ciclosporina **Ritonavir:** [P] Redução da eliminação da ciclosporina **Sinvastatina:** [NP] Redução do metabolismo da sinvastatina. Miopatia e rabdomiólise observadas em pacientes em uso de sinvastatina e ciclosporina *Fármacos que podem diminuir o efeito da ciclosporina:* **Barbitúricos:** [P] Aumento da eliminação da ciclosporina **Bosentana:** [P] Aumento da eliminação da ciclosporina **Carbamazepina:** [P] Aumento da eliminação da ciclosporina **Efavirenz:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Erva-de-são-joão:** [NP] Aumento da eliminação da ciclosporina **Fenitoína:** [P] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Rifabutina:** [NP] Aumento do metabolismo da ciclosporina **Rifampicina:** [P] Aumento da eliminação da ciclosporina *Ver também* Antifúngicos azois; Barbitúricos; Bloqueadores dos canais de cálcio
Cimetidina	Inibição das enzimas microssomais hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos. (Ranitidina, famotidina, a nizatidina não causa esta interação.) Capaz de inibir a secreção tubular renal de bases fracas	**Atazanavir:** [NP] Redução da absorção do atazanavir (há necessidade ácido para sua absorção; estima-se que H_2-bloqueadores e inibidores da bomba de prótons tenham o mesmo efeito) **Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo de alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, halazepam, prazepam e clorazepato, mas não de oxazepam, lorazepam ou temazepam **Carmustina:** [NE] Supressão da medula óssea **Dofetilida:** Redução da excreção renal de dofetilida **Fenitoína:** [NE] Redução do metabolismo da fenitoína; aumento da concentração sérica de fenitoína

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Cimetidina (*cont.*)		**Indinavir:** [NP] Redução da absorção de indinavir (há necessidade de ácido para sua absorção; estima-se que H_2-bloqueadores e inibidores da bomba de prótons tenham o mesmo efeito) **Lidocaína:** [P] Redução do metabolismo da lidocaína; aumento da concentração sérica de lidocaína **Procainamida:** [P] Redução da excreção renal de procainamida; aumento da concentração sérica de procainamida **Quinidina:** [P] Redução do metabolismo da quinidina; aumento da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [P] Redução do metabolismo da teofilina; aumento da concentração plasmática de teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Antifúngicos azóis; Bloqueadores de β-adrenoceptores; Bloqueadores dos canais de cálcio; Carbamazepina
Cisaprida	Suscetível à inibição do metabolismo por inibidores da CYP3A4. Níveis séricos elevados de cisaprida podem causar arritmias ventriculares.	**Atazanavir:** [NE] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Ciclosporina:** [NE] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** [NP] A fluvoxamina inibe a CYP3A4 e provavelmente reduza o metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular **Nefazodona:** [NP] Possível redução do metabolismo da cisaprida pela CYP3A4; possível arritmia ventricular **Ritonavir:** [E] Redução do metabolismo da cisaprida; possível arritmia ventricular *Ver também* Antifúngicos azóis
Cloranfenicol	Inibição das enzimas hepáticas envolvidas com o metabolismo de fármacos	**Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína **Sulfonilureias hipoglicemiantes:** [P] Redução do metabolismo da sulfonilureia *Ver também* Anticoagulantes orais
Colchicina	Suscetível à inibição do metabolismo pela CYP3A4 e do transporte por glicoproteína P.	**Amiodarona:** [NP] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Amprenavir:** [P] Redução do metabolismo da colchicina **Boceprevir:** [P] Redução do metabolismo da colchicina **Carbamazepina:** [P] Aumento do metabolismo da colchicina **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Conivaptana:** [P] Redução do metabolismo da colchicina **Diltiazem:** [P] Redução da eliminação da colchicina **Dronedarona:** [NE] Redução do transporte da colchicina **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo e do transporte da colchicina **Fluconazol:** [P] Redução da eliminação da colchicina **Imatinibe:** [P] Redução da eliminação de colchicina **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da colchicina **Posaconazol:** [P] Redução da eliminação da colchicina **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo da colchicina **Ritonavir:** [P] Redução do metabolismo da colchicina **Verapamil:** [P] Redução da eliminação da colchicina *Ver também* Antifúngicos azois, Bloqueadores dos canais de cálcio

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Dissulfiram	Inibição da CYP2C9. Inibição da aldeído-desidrogenase	**Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo do clordiazepóxido e do diazepam, mas não do lorazepam e do oxazepam **Fenitoína:** [P] Redução do metabolismo da fenitoína **Metronidazol:** [NE] Relatos de confusão mental e psicose em pacientes tratados com essa combinação; mecanismos desconhecidos *Ver também* Álcool; Anticoagulantes orais
Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, eplerenona, espironolactona, triantereno)	Efeito aditivo ao de outros fármacos que também aumentam o potássio sérico. É possível haver alteração da excreção renal de outras substâncias além do potássio (p. ex., digoxina, íons hidrogênio)	**Bloqueadores do receptor da angiotensina II:** [NP] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Diuréticos poupadores de potássio:** [P] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Inibidores da ECA (IECA):** [NP] Efeito hiperpotassêmico aditivo **Suplementos de potássio:** [P] Efeito hiperpotassêmico aditivo; especialmente problemático quando há disfunção renal *Ver também* Glicosídeos digitálicos; Agentes anti-inflamatórios não esteroides
Estrogênios	Indução do metabolismo. A circulação êntero-hepática dos estrogênios pode ser interrompida por alterações na flora intestinal (p. ex., causada por antibióticos)	**Ampicilina:** [NP] Interrupção da circulação êntero-hepática dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais. Alguns antibióticos administrados por via oral podem ter efeito semelhante **Bosentana:** [NP] Indução enzimática levando a redução do efeito do estrogênio **Corticosteroides:** [P] Redução do metabolismo dos corticosteroides levando a aumento de seu efeito **Erva-de-são-joão:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Fenitoína:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Griseofulvina:** [NE] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Primidona:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Rifabutina:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo dos estrogênios; possível redução da eficácia de contraceptivos orais *Ver também* Barbitúricos; Carbamazepina
Fenitoína	Indução das enzimas hepáticas microssomais envolvidas no metabolismo de fármacos. Suscetível à inibição do metabolismo via CYP2C9 e, em menor extensão, via CYP2C19	*Fármacos cujo metabolismo é estimulado pela fenitoína:* **Corticosteroides:** [P] Redução da concentração sérica dos corticosteroides **Doxiciclina:** [P] Redução da concentração sérica de doxiciclina **Metadona:** [P] Redução da concentração sérica de metadona; cuidado com sintomas de abstinência **Mexiletina:** [NE] Redução da concentração sérica de mexiletina **Quinidina:** [P] Redução da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [NE] Redução da concentração sérica de teofilina *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio; Ciclosporina; Estrogênios *Fármacos que inibem o metabolismo da fenitoína:* **Amiodarona:** [P] Aumento da fenitoína sérica; possível redução da amiodarona sérica **Capecitabina:** [NE] Aumento da fenitoína plasmática **Cloranfenicol:** [P] Aumento da fenitoína plasmática **Felbamato:** [P] Aumento da fenitoína plasmática **Fluoruracila:** [NE] Aumento da fenitoína plasmática **Fluvoxamina:** [NE] Aumento da fenitoína plasmática **Isoniazida:** [NP] Aumento da fenitoína sérica; problemas principalmente com pacientes acetiladores lentos da isoniazida

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Fenitoína (*cont.*)		**Metronidazol:** [NP] Aumento da fenitoína plasmática **Sulfametoxazol:** [P] Aumento da fenitoína plasmática **Ticlopidina:** [NP] Aumento da fenitoína plasmática *Ver também* Antifúngicos azois; Cimetidina; Dissulfiram *Fármacos que aumentam o metabolismo da fenitoína:* **Bosentana:** [P] Redução da fenitoína plasmática **Carbamazepina:** [P] Redução da fenitoína plasmática **Erva-de-são-joão:** [P] Redução da fenitoína plasmática **Rifampicina:** [P] Redução da fenitoína plasmática
Ferro	Liga-se a fármacos no trato gastrintestinal, reduzindo sua absorção	**Hormônios tireoidianos:** [P] Redução da absorção de tiroxina **Metildopa:** [NE] Redução da absorção de metildopa **Micofenolato:** [P] Redução da absorção de micofenolato. **Quinolonas:** [P] Redução da absorção de ciprofloxacino e outras quinolonas **Tetraciclinas:** [P] Redução da absorção de tetraciclinas; redução da eficácia do ferro *Ver também* Antiácidos
Glicosídeos digitálicos	A digoxina é suscetível a alterações na absorção gastrintestinal. É possível haver aumento na toxicidade do digitálico por desequilíbrio eletrolítico induzido por fármacos (p. ex., hipopotassemia). Excreção renal e não renal de digoxina suscetível à inibição	*Fármacos capazes de aumentar o efeito dos digitálicos:* **Amiodarona:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Azitromicina:** [NP] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Ciclosporina:** [P] Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina **Claritromicina:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Diltiazem:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina e efeito aditivo sobre a condução AV **Eritromicina:** [NP] Aumento da concentração plasmática de digoxina **Espironolactona:** [NE] Redução da excreção renal de digoxina e interferência com a dosagem de digoxina no soro **Fármacos que causam depleção de potássio:** [P] Maior probabilidade de intoxicação digitálica **Propafenona:** [P] Aumento do nível plasmático de digoxina **Quinidina:** [AP] Aumento da concentração plasmática de digoxina; deslocamento da digoxina dos sítios de ligação nos tecidos **Ritonavir:** [P] Aumento das concentrações plasmáticas de digoxina **Verapamil:** [P] Aumento da concentração plasmática de digoxina e efeito aditivo sobre a condução AV *Ver também* Antifúngicos azóis *Fármacos capazes de reduzir o efeito dos digitálicos:* **Caolim-pectina:** [P] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina **Rifampicina:** [NE] Aumento do metabolismo da digitoxina e eliminação da digoxina **Sulfassalazina:** [NE] Redução da absorção gastrintestinal da digoxina *Ver também* Antiácidos; Resinas ligantes de ácidos biliares
Inibidores da HMG-CoA-redutase	Lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina são suscetíveis aos inibidores da CYP3A4; lovastatina, sinvastatina e, em menor extensão, atorvastatina são suscetíveis aos indutores da CYP3A4; efeito aditivo com risco aumentado de miopatia com outros fármacos que podem causar miopatia	**Amiodarona:** [NP] Redução do metabolismo das estatinas **Atazanavir:** [NP] Redução do metabolismo das estatinas **Boceprevir:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Bosentana: [P]** Aumento do metabolismo das estatinas **Carbamazepina:** [P] Aumento do metabolismo das estatinas **Ciclosporina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Claritromicina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Clofibrato:** [NP] Aumento do risco de miopatia

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Inibidores da HMG-CoA-redutase (*cont.*)		**Delavirdina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Diltiazem:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Eritromicina:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Erva-de-são-joão:** [NP] Aumento do metabolismo das estatinas **Fenitoína:** [P] Aumento do metabolismo das estatinas **Genfibrozila:** [NP] Aumento da lovastatina e da sinvastatina no plasma e maior risco de miopatia **Imatinibe:** [P] Redução do metabolismo das estatinas **Indinavir:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo das estatinas **Ritonavir:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas **Verapamil:** [NE] Redução do metabolismo das estatinas *Ver também* Antifúngicos azois; Ciclosporina
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	Aumento do armazenamento de norepinefrina nos neurônios adrenérgicos. A liberação desse estoque por outros fármacos pode produzir reação hipertensiva. Os IMAOs têm atividade hipoglicemiante intrínseca	**Agentes antidiabéticos:** [P] Efeito hipoglicemiante aditivo **Analgésicos narcóticos:** [NP] Alguns pacientes evoluem com hipertensão arterial, rigidez, excitação; a petidina tem maior probabilidade de interagir do que a morfina **Anorexígenos:** [P] Episódios de hipertensão arterial causados por liberação da norepinefrina armazenada (benzfetamina, anfepramona, mazindol, fendimetrazina, fentermina) **Buspirona:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Dextrometorfano:** [NE] Foram relatadas reações graves (hiperpirexia, coma, morte) **Fenilefrina:** [P] Episódios de hipertensão arterial, uma vez que a fenilefrina é metabolizada pela monoaminoxidase **Guanetidina:** [P] Reversão da ação hipotensiva da guanetidina **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS):** [P] Foram relatados casos fatais por síndrome serotoninérgica; contraindicados em pacientes usando IMAO **Mirtazapina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Nefazodona:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Sibutramina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Simpatomiméticos (ação indireta):** [AP] Episódios de hipertensão arterial causados por liberação da norepinefrina armazenada (anfetaminas, efedrina, isometepteno, fenilpropanolamina, pseudoefedrina) **Tramadol:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante **Venlafaxina:** [NE] Possibilidade de síndrome serotoninérgica; *evitar* uso concomitante *Ver também* Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos; Levodopa
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) podem levar a resposta excessiva à serotonina quando administrados com outros fármacos serotoninérgicos (p. ex., IMAO). Alguns ISRS inibem várias enzimas do citocromo P450, incluindo CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19	**Teofilina:** [P] Redução do metabolismo por inibição da CYP induzida por fluvoxamina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos; Bloqueadores de β-adrenoceptores; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Inibidores da HMG-CoA-redutase; Inibidores da monoaminoxidase; Anti-inflamatórios não esteroides; Fenitoína; Pimozida
Levodopa	A levodopa é degradada no intestino antes de atingir os locais de absorção. Os agentes que alteram a motilidade gastrintestinal podem modificar o grau de degradação intraluminal. O efeito antiparkinsoniano da levodopa é suscetível à inibição por outros fármacos	**Clonidina:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Fenitoína:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Fenotiazinas:** [P] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Inibidores da monoaminoxidase:** [P] Reação hipertensiva (carbidopa previne a interação) **Papaverina:** [NE] Inibição do efeito antiparkinsoniano **Piridoxina:** [P] Inibição do efeito antiparkinsoniano (carbidopa previne a interação)

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Lítio	A excreção renal de lítio é sensível a alterações no balanço do sódio. (A depleção de sódio tende a causar retenção de lítio.) Suscetibilidade a fármacos aumenta a toxicidade do lítio no sistema nervoso central	**Anti-inflamatórios não esteroides:** [NE] Redução da excreção renal de lítio (exceto sulindaco e salicilatos) **Bloqueadores do receptor da angiotensina II:** [NE] Provavelmente reduzem a depuração renal do lítio; aumento do efeito do lítio **Diuréticos (especialmente tiazídicos):** [P] Redução da excreção do lítio; a furosemida talvez produza menos esse efeito do que os tiazídicos **Haloperidol:** [NP] Ocasionalmente casos de neurotoxicidade em pacientes maníacos, em especial com doses elevadas de um ou de ambos os fármacos **Inibidores da ECA:** [NE] Provavelmente reduzam a depuração renal do lítio; aumento do efeito do lítio **Metildopa:** [NE] Aumento da chance de toxicidade por lítio no sistema nervoso central **Teofilina:** [P] Aumento da excreção renal de lítio; redução do efeito do lítio
Macrolídeos	Os macrolídeos claritromicina e eritromicina são conhecidos por inibirem a CYP3A4 e a glicoproteína P. A azitromicina não parece inibir a CYP3A4, mas é uma inibidora discreta da glicoproteína P	**Alcaloides do esporão de centeio (*ergot*):** [P] Redução da eliminação dos alcaloides do esporão de centeio **Benzodiazepínicos:** [P] Redução do metabolismo de alprazolam, midazolam, triazolam **Inibidores da fosfodiesterase:** [P] Redução do metabolismo do inibidor da fosfodiesterase **Pimozida:** [NE] Aumento da concentração de pimozida **Quinidina:** [P] Aumento da concentração sérica de quinidina **Teofilina:** [P] Redução da concentração de teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Bloqueadores dos canais de cálcio; Carbamazepina; Cisaprida; Colchicina; Ciclosporina; Glicosídeos digitálicos; Inibidores da HMG-CoA-redutase
Pimozida	Suscetível a inibidores da CYP3A4; é possível haver efeitos aditivos aos de outros fármacos que prolongam o intervalo QT_c	**Nefazodona:** [NE] Redução do metabolismo da pimozida *Ver também* Antifúngicos azóis; Ciclosporina; Macrolídeos
Probenecida	Interferência com a excreção renal de fármacos submetidos à secreção tubular ativa, especialmente ácidos fracos. Inibição da conjugação de outros fármacos glicuronídeos	**Clofibrato:** [P] Redução da conjugação de ácido clofíbrico a glicuronídeo **Metotrexato:** [P] Redução da excreção renal de metotrexato; possível toxicidade do metotrexato **Pralatrexato:** [P] Redução da excreção renal de pralatrexato; possível toxicidade do metotrexato **Penicilina:** [P] Redução da excreção renal de penicilina **Salicilatos:** [P] Redução do efeito uricosúrico da probenecida (interação improvável com doses diárias de salicilato inferiores a 1,5 g)
Quinidina	Substrato para CYP3A4. Inibição da CYP2D6. Excreção renal suscetível a alterações no pH urinário. Efeito aditivo ao de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT_c	**Acetazolamida:** [P] Redução da excreção renal de quinidina em razão de aumento do pH urinário; aumento da quinidina sérica **Amiodarona:** [NP] Aumento da quinidina sérica **Caolim-pectina:** [NE] Redução da absorção gastrintestinal de quinidina **Rifampicina:** [P] Aumento do metabolismo hepático da quinidina **Tioridazina:** [NE] Redução do metabolismo da tioridazina; efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT_c *Ver também* Anticoagulantes orais; Antidepressivos tricíclicos; Barbitúricos; Cimetidina; Glicosídeos digitálicos; Macrolídeos; Fenitoína
Quinolonas	Suscetíveis à inibição da absorção gastrintestinal. Algumas quinolonas inibem a CYP1A2	**Cafeína:** [P] Ciprofloxacino, enoxacino, ácido pipemídico e, em menor extensão, norfloxacino inibem o metabolismo da cafeína **Sucralfato:** [AP] Redução da absorção gastrintestinal de ciprofloxacino, norfloxacino e, provavelmente, de outras quinolonas **Teofilina:** [P] Ciprofloxacino, enoxacino e, em menor extensão, norfloxacino inibem o metabolismo da teofilina; gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, ofloxacino e esparfloxacino parecem ter pouco efeito *Ver também* Antiácidos; Anticoagulantes orais; Ferro

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA 66-1 Interações medicamentosas importantes (*Continuação*)

Fármaco ou grupo de fármacos	Propriedades que promovem interação medicamentosa	Interações clinicamente comprovadas
Resinas ligantes de ácidos biliares	As resinas se ligam no trato gastrintestinal a fármacos administrados por via oral. Também podem se ligar no trato gastrintestinal a fármacos que passam pela circulação êntero-hepática, mesmo quando administrados por via parenteral	**Diuréticos tiazídicos:** [P] Redução da absorção gastrintestinal das tiazidas **Furosemida:** [P] Diminuição gastrintestinal da furosemida **Glicosídeos digitálicos:** [NE] Diminuição da absorção gastrintestinal da digitoxina (e possivelmente também da digoxina) **Hormônios da tireoide:** [P] Absorção tireoideana reduzida **Metotrexato:** [NP] Redução da absorção gastrintestinal do metotrexato **Micofenolato:** [P] Redução da absorção gastrintestinal do micofenolato **Paracetamol**: [NE] Redução da absorção gastrintestinal do paracetamol *Ver também* Anticoagulantes orais
Rifampicina	Indutora (potente) das enzimas hepáticas microssomais envolvidas no metabolismo de fármacos e da glicoproteína P	**Corticosteroides:** [P] Aumento do metabolismo hepático dos corticosteroides; redução do efeito dos corticosteroides **Mexiletina:** [NE] Aumento do metabolismo da mexiletina; redução do efeito da mexiletina **Sulfonilureias hipoglicemiantes:** [P] Aumento do metabolismo hepático da tolbutamida e provavelmente de outras sulfonilureias metabolizadas no fígado (incluindo clorpropamida) **Teofilina:** [P] Aumento do metabolismo da teofilina; redução do efeito da teofilina *Ver também* Anticoagulantes orais; Antifúngicos azóis; Bloqueadores de β-adrenoceptores; Bloqueadores dos canais de cálcio; Ciclosporina; Glicosídeos digitálicos; Estrogênios
Salicilatos	Interferência com a excreção renal de fármacos submetidos à secreção tubular ativa. A excreção renal de salicilatos depende do pH urinário quando são usadas altas doses. O ácido acetilsalicílico (mas não outros salicilatos) interfere com a função plaquetária. Em doses elevadas, os salicilatos possuem atividade hipoglicemiante intrínseca	**Inibidores da anidrase carbônica:** [NE] Aumento da concentração sérica de acetazolamida; aumento da toxicidade dos salicilatos em função de redução do pH sanguíneo **Corticosteroides:** [P] Aumento da eliminação de salicilatos; possível efeito tóxico aditivo sobre a mucosa gástrica **Heparina:** [NE] Maior tendência a sangramento com ácido acetilsalicílico, mas provavelmente não com outros salicilatos **Metotrexato:** [P] Redução da depuração renal do metotrexato; aumento da toxicidade do metotrexato (principalmente em doses anticâncer) **Sulfimpirozona:** [AP] Diminuição do efeito uricosúrico da sulfimpirozona (interação improvável com doses de salicilato inferiores a 1,5 g/dia)
Teofilina	Suscetível à inibição do metabolismo hepático pela CYP1A2. Indução do metabolismo	**Bloqueadores de β-adrenoceptores:** [NP] Redução da broncodilatação da teofilina especialmente pelos β-bloqueadores não seletivos **Diltiazem:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Tabagismo:** [AP] Aumento do metabolismo da teofilina **Tacrina:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Ticlopidina:** [NE] Redução do metabolismo da teofilina **Verapamil:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina **Zileutona:** [NP] Redução do metabolismo da teofilina *Ver também* Barbitúricos; Carbamazepina; Cimetidina; Lítio; Macrolídeos; Fenitoína; Quinolonas; Rifampicina; Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

E, esperado; AP, altamente previsível (a interação ocorre em quase todos os pacientes que recebem a combinação de fármacos); P, previsível (a interação ocorre na maioria dos pacientes que recebem a combinação); NP, não previsível (a interação ocorre apenas em alguns pacientes que recebem a combinação); NE, não estabelecido (os dados disponíveis são insuficientes para estimar a probabilidade de haver interação).

■ PREVISIBILIDADE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As designações listadas na Tabela 66-1 são usadas aqui para *estimar* a previsibilidade das interações medicamentosas. Essas estimativas pretendem indicar simplesmente a possibilidade de ocorrer a interação, e nem sempre significam que há chance de que tal interação produza um efeito adverso. Se haverá ou não interação (fármaco desencadeante produzindo uma alteração mensurável no fármaco objeto) e se essa interação irá produzir efeito adverso dependem de fatores específicos do paciente e do fármaco. Entre os fatores relacionados com o paciente estão: depuração intrínseca do fármaco, fatores genéticos, sexo, doenças concomitantes e dieta. Entre os fatores específicos do fármaco estão: dose, via de administração, formulação e sequência de administração. O fator mais importante capaz de mitigar o risco do paciente é o reconhecimento por parte do prescritor da possibilidade de interação, seguido por ação apropriada.

MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS

A **absorção** gastrintestinal de fármacos pode ser afetada pelo uso concomitante de outros fármacos que (1) possuam grande área de absorção no organismo, (2) sofram ligação ou quelação, (3) alterem o pH gástrico, (4) alterem a motilidade intestinal ou (5) afetem proteínas de transporte como a glicoproteína P e transportadores de ânions orgânicos. Deve-se distinguir entre efeitos sobre a *taxa* de absorção e efeitos sobre a *extensão* da absorção. A redução apenas na taxa de absorção de um fármaco

booksmedicos.org

raramente é relevante do ponto de vista clínico, enquanto a redução na extensão da absorção será clinicamente importante se resultar em concentrações séricas subterapêuticas.

Entre os mecanismos pelos quais as interações medicamentosas alteram a **distribuição** dos fármacos estão: (1) competição por ligação às proteínas plasmáticas; (2) deslocamento dos sítios de ligação nos tecidos; e (3) alterações nas barreiras teciduais, como inibição da glicoproteína P na barreira hematencefálica. Embora a competição por ligação às proteínas plasmáticas possa aumentar a concentração livre (e, consequentemente, o efeito) do fármaco no plasma, esse aumento será transitório em razão da maior distribuição compensatória. A importância clínica do deslocamento da ligação às proteínas foi sobrevalorizada; evidências atuais sugerem que essas interações provavelmente não resultam em efeitos adversos. O deslocamento dos sítios de ligação nos tecidos tenderia a aumentar transitoriamente a concentração sanguínea do fármaco deslocado.

O **metabolismo** dos fármacos pode ser estimulado ou inibido por terapia concomitante, e a importância do efeito pode ser tanto desprezível quanto drástica. O metabolismo do fármaco ocorre primariamente no fígado e na parede do intestino delgado, mas há outros locais, incluindo plasma, pulmões e rins. A indução (estimulação) das isozimas do citocromo P450 no fígado e no intestino delgado pode ser causada por fármacos como barbitúricos, bosentana, carbamazepina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, primidona, rifampicina, rifabutina e erva-de-são-joão. Os indutores enzimáticos também podem aumentar a atividade metabólica de fase II, como a glicuronidação. A indução enzimática não ocorre rapidamente; os efeitos máximos costumam ocorrer após 7 a 10 dias, e há necessidade de período igual ou superior para voltar ao normal após interrupção da indução. A rifampicina, entretanto, pode produzir indução enzimática com poucas doses. A inibição do metabolismo geralmente ocorre mais rápido do que a indução enzimática, e pode iniciar assim que se atinge concentração tecidual suficiente do inibidor. Entretanto, se a meia-vida do fármaco afetado (objeto) for maior, é possível que seja necessária uma semana ou mais (três ou quatro meias-vidas) para que se alcance um novo estado de equilíbrio da concentração sérica. Entre os fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos pelo citocromo P450 estão: amiodarona, androgênios, atazanavir, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, ciclosporina, delavirdina, diltiazem, difenidramina, dissulfiram, enoxacino, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, furanocumarínicos (substâncias presentes no suco de pomelo [toranja, *grapefruit*]), indinavir, isoniazida, itraconazol, cetoconazol, metronidazol, mexiletina, miconazol, omeprazol, paroxetina, quinidina, ritonavir, sulfametizol, sulfametoxazol, verapamil, voriconazol, zafirlucaste e zileutona.

A **excreção renal** do fármaco ativo também pode ser afetada por tratamento concomitante com outros fármacos. A excreção renal de determinados fármacos que sejam ácidos fracos ou bases fracas pode ser influenciada por outros fármacos que afetem o pH urinário. Esse fato pode ser explicado por alterações na ionização do fármaco, conforme descrito no Capítulo 1, no item Ionização de ácidos fracos e de bases fracas; a equação de Henderson-Hasselbalch. Para alguns fármacos, a secreção ativa nos túbulos renais é uma via importante de eliminação. Glicoproteína P, transportadores de ânions orgânicos e transportadores de cátions orgânicos estão envolvidos na secreção ativa de alguns fármacos nos túbulos, e a inibição desses transportadores pode inibir a eliminação renal com aumento na concentração sérica do fármaco. Entre os medicamentos parcialmente eliminados pela glicoproteína P estão digoxina, ciclosporina, dabigatrana, colchicina, daunorrubicina e tacrolimo. A concentração plasmática desses medicamentos pode ser aumentada por inibidores da glicoproteína P, como amiodarona, claritromicina, eritromicina, cetoconazol, ritonavir e quinidina.

MECANISMOS FARMACODINÂMICOS

Quando são administrados medicamentos com efeitos farmacológicos semelhantes, geralmente observa-se uma resposta aditiva ou sinérgica. Os dois fármacos podem ou não atuar no mesmo receptor para produzir esse efeito. Teoricamente, os fármacos que atuam no mesmo receptor ou no mesmo processo costumam ter efeito aditivo, como benzodiazepínicos e barbitúricos. Os fármacos que atuam em receptores ou processos sequenciais diferentes podem atuar sinergicamente, como nitratos e sildenafila ou sulfonamidas mais trimetoprima. Por outro lado, fármacos com efeitos farmacológicos opostos podem reduzir a resposta de um ou de ambos. As interações farmacodinâmicas são relativamente comuns na prática clínica, mas os efeitos colaterais em geral podem ser minimizados se for conhecida a farmacologia dos fármacos envolvidos. Dessa forma, as interações podem ser antecipadas e tomadas contramedidas adequadas.

TOXICIDADE COMBINADA

O uso combinado de dois ou mais fármacos, cada um com efeitos tóxicos sobre o mesmo órgão, aumenta muito a probabilidade de lesão orgânica. Por exemplo, a administração concomitante de dois fármacos nefrotóxicos pode produzir lesão renal, mesmo quando a dose administrada de cada um seja insuficiente para que haja efeito tóxico. Além disso, alguns fármacos aumentam a toxicidade de outros fármacos, mesmo sem ter efeito tóxico intrínseco sobre o órgão.

REFERÊNCIAS

Boobis A et al: Drug interactions. Drug Metab Rev 2009;41:486.
DeGorter MK et al: Drug transporters in drug efficacy and toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2012;52:249.
DuBuske LM: The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. Drug Saf 2005;28:789.
Hansten PD, Horn JR: *Drug Interactions Analysis and Management*. Facts & Comparisons. 2013. [Quarterly.]
Hansten PD, Horn JR: *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management*. H&H Publications, 2014.
Hillgren KM et al: Emerging transporters of clinical importance: An update from the international transporter consortium. Clin Pharmacol Ther 2013;94:52.
Horn JR et al: Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. Ann Pharmacother 2007;41:674.
Hukkanen J: Induction of cytochrome P450 enzymes: A view on human *in vivo* findings. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5:569.
Juurlink DN et al: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003;289:1652.
Leucuta SE, Vlase L: Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. Curr Clin Pharmacol 2006;1:5.
Lin JH, Yamazaki M: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: Clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42:59.
Pelkonen O et al: Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. Arch Toxicol 2008;82:667.
Roberts JA, et al: The clinical relevance of plasma protein binding changes. Clin Pharmacokinet 2013;52:1.
Tatro DS (editor): *Drug Interaction Facts*. Facts & Comparisons. 2011. [Quarterly.]
Thelen K, Dressman JB: Cytochrome P540-mediated metabolism in the human gut wall. J Pharm Pharmacol 2009;61:541.
Williamson EM: Drug interactions between herbal and prescription medicines. Drug Saf 2003;26:1075.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Apêndice: vacinas, imunoglobulinas e outros produtos biológicos complexos

Harry W. Lampiris, MD, e Daniel S. Maddix, PharmD

As vacinas e os produtos biológicos relacionados formam um grupo importante de agentes que interligam disciplinas como microbiologia, infectologia, imunologia e imunofarmacologia. Neste capítulo, é apresentada uma lista das preparações mais importantes. O leitor que necessitar de informação mais completa deve buscar as fontes listadas ao final deste apêndice.

IMUNIZAÇÃO ATIVA

A imunização ativa consiste na administração de antígeno ao hospedeiro para induzir a formação de anticorpos e a imunidade mediada por células. A imunização é realizada a fim de induzir proteção contra muitos agentes infecciosos, podendo utilizar organismos inativados (mortos) ou vivos atenuados (Tabela A-1). Entre as características desejáveis para um imunógeno ideal estão prevenção total da doença, prevenção do estado de portador, produção de imunidade prolongada com número mínimo de imunizações, ausência de toxicidade e disponibilidade para imunização em massa (p. ex., baixo custo e facilidade de administração). Em geral, a imunização ativa é preferida em detrimento da passiva – na maioria dos casos porque níveis mais altos de anticorpos são mantidos por maior período, requerendo imunizações menos frequentes, e, em alguns casos, em razão do desenvolvimento concomitante de imunidade celular. Entretanto, a imunização ativa requer tempo e, portanto, pode estar inativa no momento de uma exposição específica (p. ex., para casos de exposição parenteral ao vírus da hepatite B, administram-se concomitantemente IgG anti-hepatite B [anticorpos passivos] e imunização ativa).

As recomendações atuais para imunização ativa rotineira de crianças são apresentadas na Tabela A-2.

IMUNIZAÇÃO PASSIVA

A imunização passiva consiste na transferência de imunidade a um hospedeiro usando produtos imunológicos pré-formados. Do ponto de vista prático, apenas imunoglobulinas têm sido usadas para imunização passiva, considerando que a administração passiva de componentes celulares do sistema imune é tecnicamente difícil e está associada a reações do tipo enxerto contra hospedeiro. Os produtos do sistema imune celular (p. ex., interferonas) também têm sido usados no tratamento de diversas doenças infecciosas e hematológicas (ver Capítulo 55).

A imunização passiva com anticorpos pode ser feita com imunoglobulinas animais ou humanas com graus variáveis de purificação. As preparações podem conter títulos elevados contra um antígeno específico ou, como ocorre nas polivalentes, conter anticorpos encontrados na maioria da população. A imunização passiva é útil para (1) indivíduos incapazes de formar anticorpos (p. ex., agamaglobulinemia congênita); (2) prevenção de doença quando o tempo não permite imunização ativa (p. ex., após exposição); (3) tratamento de algumas doenças normalmente prevenidas com imunização (p. ex., tétano); e (4) tratamento de situações em que não há imunização ativa disponível (p. ex., acidentes ofídicos).

As complicações advindas da administração de imunoglobulinas *humanas* são raras. As injeções são moderadamente dolorosas e é raro ocorrer abscesso estéril no local da aplicação. Ocasionalmente ocorrem hipotensão e prurido transitórios com a administração intravenosa de imunoglobulina, mas costumam ser leves. Os indivíduos portadores de alguns estados de deficiência de imunoglobulina específica (deficiência de IgA, etc.) às vezes podem desenvolver reações de hipersensibilidade à imunoglobulina, limitando o tratamento. As imunoglobulinas convencionais contêm agregados de IgG e causam reações intensas quando administradas por via intravenosa. Entretanto, se os anticorpos administrados passivamente forem derivados de soro de *animais*, é possível que ocorra reação de hipersensibilidade variando desde anafilaxia até doença do soro. As imunoglobulinas altamente purificadas, obtidas em especial de roedores ou lagomorfos*, são as que têm menor chance de causar reações. Para evitar reações anafiláticas, devem ser realizados testes para hipersensibilidade ao soro animal. Se não houver uma preparação alternativa e se a administração do anticorpo específico for considerada essencial, pode-se proceder à dessensibilização.

*N. de R.T. Ordem de pequenos mamíferos herbívoros, que inclui coelho, lebres e octonídeos.

booksmedicos.org

TABELA A-1 Materiais comumente usados para imunização ativa nos Estados Unidos[1]

Vacina	Tipo de agente	Via de administração	Imunização primária	Reforço[2]	Indicações
Conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)[3]	Polissacarídeo bacteriano conjugado a proteína	Intramuscular (IM)	Uma dose (ver esquema infantil na Tabela A-2)	Não recomendado	1. Todas as crianças 2. Asplenia e outras condições de risco
Difteria, tétano acelular, pertússis (DTaP)	Toxoides e componentes inativados das bactérias	IM	Ver Tabela A-2	Nenhum	Todas as crianças
Febre amarela	Vírus vivo	Subcutânea (SC)	Uma dose 10 anos a 10 dias antes de viagem	A cada 10 anos	1. Equipe de laboratório que possa ser exposta ao vírus da febre amarela 2. Viajantes para regiões onde haja ocorrência de febre amarela
Febre tifoide, vacina polissacarídica capsular Vi	Polissacarídeos bacterianos	IM	Uma dose	A cada 2 anos	Risco de exposição à febre tifoide
Febre tifoide, Ty21a oral	Bactéria viva	Oral	Quatro doses administradas em dias alternados	Quatro doses a cada 5 anos	Risco de exposição à febre tifoide
Hepatite A	Vírus inativado	IM	Dose única (ver a Tabela A–2 para esquema infantil) (administre ao menos 2-4 semanas antes de viajar para área endêmica)	Em 6 a 12 meses para imunidade em longo prazo	1. Viajantes para regiões endêmicas para hepatite A 2. Homens que fazem sexo com homens (HSM) 3. Usuários de drogas ilícitas injetáveis ou não 4. Hepatopatia crônica ou distúrbios dos fatores da coagulação 5. Indivíduos com risco ocupacional de infecção 6. Indivíduos habitantes ou em mudança para regiões endêmicas 7. Coabitantes ou parceiros sexuais de indivíduos com hepatite A (gamaglobulina adicional em alguns pacientes) 8. Todas as crianças 9. Indivíduos não vacinados que esperem contato próximo com um adotado internacional durante seus primeiros 60 dias nos Estados Unidos vindo de país com endemicidade alta ou intermediária

(*continua*)

Hepatite B	Antígeno viral inativado recombinante	IM (injeção subcutânea é aceitável em indivíduos com distúrbios hemorrágicos)	Três doses aos 0, 1, e 6 meses (ver a Tabela A–2 para esquema infantil)	Não recomendada rotineiramente	1. Todos os lactentes 2. Pré-adolescentes, adolescentes e adultos jovens 3. Indivíduos com risco ocupacional, ambiental ou em função dos hábitos de vida. 4. Adultos diabéticos com < 60 anos 5. Indivíduos com doença renal em estágio terminal, HIV ou doença hepática crônica 6. Profilaxia pós-exposição 7. Coabitantes e contatos sexuais de indivíduos com hepatite B aguda ou crônica
Influenza, inativado	Vírus ou componentes virais inativados	IM; há uma vacina intradérmica disponível para adultos na faixa entre 18 e 64 anos	Uma dose (crianças com < 9 anos que estejam recebendo vacina de *influenza* pela primeira vez devem receber duas doses administradas com intervalo mínimo de 4 semanas)	Vacina anual com o vírus sazonal	1. Todos os adultos > 18 anos 2. Todas as crianças entre 6 meses e 18 anos
Influenza, vivo atenuado	Vírus vivo	Intranasal	Dividir a dose em ambas as narinas. Crianças com idade entre 5 e 8 anos que estejam recebendo vacina de *influenza* pela primeira vez devem receber duas doses administradas com intervalo mínimo de 6-10 semanas	Vacina anual com o vírus sazonal	Indivíduos saudáveis com idade entre 19 e 49 anos que desejem proteção contra *influenza*. Pode ser substituída por vacina de vírus inativado em crianças saudáveis com idade entre 2-18 anos exceto (1) asmáticos, e (2) aqueles com idade entre 2-4 anos com crise de sibilos no último ano.
Papilomavírus humano (HPV)[4]	Partículas semelhantes ao vírus da principal proteína do capsídeo	IM	Três doses aos 0, 2, e 6 meses (HPV4) ou 0, 1, e 6 meses (HPV2)[4]	Nenhum	1. HPV2 ou HPV4 para mulheres entre 9 e 26 anos; HPV4 para homens entre 9 e 26 anos 2. HSH até os 26 anos 3. Indivíduos imunocomprometidos até 26 anos
Raiva	Vírus inativado	IM	**Pré-exposição:** 3 doses nos dias 0, 7 e 21 ou 28 **Pós-exposição:** 4 doses nos dias 0, 3, 7 e 14	Sorologia a cada 6 meses a 2 anos nos indivíduos com alto risco	1. **Pré-exposição:** Profilaxia em indivíduos com risco de contato com o vírus da raiva 2. **Pós-exposição:** Profilaxia (administrar com imunoglobulina antirrábica em indivíduos não vacinados previamente)
Rotavírus	Vírus vivo	Oral	Ver Tabela A-2	Nenhum	Todos os lactentes
Sarampo-caxumba-rubéola (MMR)	Vírus vivo	SC	Ver Tabela A-2	Nenhum	1. Todas as crianças 2. Adultos nascidos após 1956
Tétano, difteria, pertússis (Tdap)	Toxoides e componentes inativados das bactérias	IM	Substituir uma dose de Tdap por Td em todos os adultos	Nenhum	Todos os adultos; as gestantes devem receber uma dose a cada gravidez (preferencialmente entre 27 e 36 semanas de gestação)

(*continua*)

TABELA A-1 Materiais comumente usados para imunização ativa nos Estados Unidos[1] (*Continuação*)

Vacina	Tipo de agente	Via de administração	Imunização primária	Reforço[2]	Indicações
Tétano-difteria (Td ou DT)[5]	Toxoide	IM	Duas doses com intervalo de 4-8 semanas e uma terceira dose 6-12 meses após a segunda	A cada 10 anos	1. Todos os adultos 2. Profilaxia pós-exposição se tiverem se passado > 5 anos desde a última dose
Vacina antipólio com vírus inativado (IPV)	Vírus inativados de todos os três sorotipos	SC	Ver esquema para crianças na Tabela A-2. Adultos: duas doses com intervalo de 4-8 semanas e uma terceira dose 6-12 meses após a segunda	Reforço único em adultos com maior risco de exposição	1. Todas as crianças 2. Adultos que não tenham sido vacinados e que apresentem maior risco ocupacional ou em razão de viagem
Vacina conjugada contra meningococos	Polissacarídeos bacterianos conjugados ao toxoide diftérico	IM	Uma dose	A cada cinco anos se persistir o risco de exposição	1. Todos os adolescentes 2. Dá-se preferência em detrimento da vacina polissacarídica em indivíduos com idade entre 11 e 55 anos (ver indicações adicionais em vacina polissacarídica meningocócica) 3. Calouro escolar com < 22 anos que viva em dormitório 4. Recrutas militares
Vacina conjugada contra pneumococos	Polissacarídeos bacterianos conjugados a proteína	IM ou SC	Ver Tabela A-2	Nenhum	1. Todas as crianças 2. Adultos imunocomprometidos, asplenia, derrame de líquido cerebrospinal ou implante coclear
Vacina polissacarídica meningocócica	Polissacarídeos bacterianos dos sorotipos A/C/Y/W-135	SC	Uma dose	A cada cinco anos se persistir o risco de exposição	1. Viajantes para regiões hiperendêmicas ou em caso de epidemia 2. Indivíduos com asplenia ou deficiência de complemento (duas séries de doses) 3. Microbiologistas que estejam rotineiramente expostos a amostras de *Neisseria meningitidis*
Vacina polissacarídica pneumocócica	Polissacarídeos bacterianos de 23 sorotipos	IM ou SC	Uma dose	Repetir após cinco anos nos pacientes de alto risco	1. Adultos ≥ 65 anos 2. Indivíduos com risco aumentado para doença pneumocócica ou suas complicações
Varicela	Vírus vivo	SC	Duas doses com intervalo de 4-8 semanas em indivíduos que tenham completado 13 anos (ver esquema infantil na Tabela A-2)	Desconhecido	1. Todas as crianças 2. Indivíduos que tenham completado 13 anos sem história de varicela ou de imunização 3. Profilaxia pós-exposição em indivíduos suscetíveis
Zóster	Vírus vivo	SC	Uma dose	Nenhum	Todos os adultos ≥ 60 anos

[1] As doses do produto específico, incluindo variações para as faixas etárias, devem ser obtidas no encarte produzido pelo fabricante.

[2] Uma dose, a não ser que indicado diferente.

[3] Há três vacinas conjugadas disponíveis contra Hib: (1) Hib conjugada a oligossacarídeo (HbOC), (2) fosfato de polirribosilribitol, conjugada com toxoide tetânico (PRP-T), e (3) vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada a proteína meningocócica) (PRP-OMP).

[4] Há duas vacinas disponíveis contra HPV: (1) vacina tetravalente (HPV4), para prevenção de câncer de colo uterino, vagina e vulva e condiloma genital (para ambos os sexos), e (2) bivalente (HPV2), para prevenção de câncer de colo uterino.

[5] Td representa a vacina com toxoides de tétano e difteria para uso em indivíduos com idade ≥ 7 anos (contém menos toxoide diftérico do que DPT e DT). DT é a vacina com toxoides tetânico e diftérico para uso em indivíduos com < 7 anos (contém a mesma quantidade de toxoide diftérico do que a DPT).

TABELA A-2 Esquema recomendado para imunização infantil de rotina

Idade	Imunização	Comentários
Nascimento até 2 meses	Vacina para hepatite B (HBV)	**Lactentes nascidos de mães soronegativas:** a administração deve ser iniciada antes da alta hospitalar, sendo a segunda dose aplicada no mínimo 4 semanas após a primeira **Lactentes nascidos de mães soropositivas:** devem receber a primeira dose nas 12 horas seguintes ao nascimento (com imunoglobulina anti-hepatite B), a segunda dose com 1 a 2 meses, e a terceira dose com 6 a 18 meses
2 meses	Toxoide diftérico e tetânico e vacina acelular contra pertússis (DTaP), antipólio inativada (IPV), vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)[1], vacina conjugada contra pneumococo (PCV) e vacina contra rotavírus (RV)[2]	
1 a 2 meses	HBV	A segunda dose deve ser administrada no mínimo 4 semanas após a primeira
4 meses	DTaP, Hib,[1] IPV, PCV, RV[2]	
6 meses	DTaP, Hib,[1] PCV, RV[2]	A terceira dose de RV só é necessária se tiver sido usada a RV-5 em uma ou ambas as primeiras doses
6-18 meses	HBV, IPV, *influenza*	A terceira dose de HBV deve ser aplicada no mínimo 16 semanas após a primeira e no mínimo 8 semanas após a segunda, mas não antes dos 6 meses de idade. A vacina contra *influenza* deve ser aplicada anualmente para as crianças com idade entre 6 meses e 18 anos A vacina para *influenza* com vírus atenuado não pode ser administrada antes de 2 anos de idade
12-15 meses	Sarampo-caxumba-rubéola (MMR), Hib[1], PCV, varicela	A primeira dose da MMR deve ser administrada 6 a 11 meses antes da saída dos Estados Unidos para viagens internacionais. Esses lactentes devem receber duas doses adicionais com o intervalo padrão. Crianças com ≥ 12 meses devem receber uma segunda dose no mínimo 4 semanas após a primeira antes da saída dos Estados Unidos para viagem internacional
12-18 meses	DTaP entre 15 e 18 meses	A DTaP pode ser administrada já aos 12 meses de vida desde que tenham se passado 6 meses desde a terceira dose
12-23 meses	Vacina contra hepatite A	Duas doses com intervalo ≥ 6 meses
4-6 anos	DTaP, IPV, MMR, varicela	A segunda dose de MMR deve ser administrada rotineiramente com 4-6 anos, mas pode ser aplicada em qualquer consulta, desde que se tenham passado 4 semanas desde a primeira dose. A segunda dose deve ser aplicada antes de se completarem 11 ou 12 anos
11-12 anos	Tétano, difteria, pertússis (Tdap), papilomavírus humano (HPV)[3], vacina conjugada contra meningococo (MCV)	Três doses de HPV devem ser aplicadas às pacientes do sexo feminino nos meses 0, 1 a 2 e 6 (podendo ser iniciada já aos 9 anos). A HPV4 deve ser aplicada aos indivíduos do sexo masculino entre 9 e 18 anos para reduzir a probabilidade de desenvolvimento de condiloma genital. Administrar uma dose de Tdap às adolescentes grávidas entre 27 e 36 semanas de cada gestação. Uma dose de reforço de MCV deve ser administrada aos 16 anos

[1]Há três vacinas conjugadas disponíveis contra Hib: (1) Hib conjugada a oligossacarídeo (HbOC), (2) fosfato de polirribosilribitol, conjugada com toxoide tetânico (PRP-T), e (3) vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada a proteína meningocócica) (PRP-OMP). As crianças imunizadas com PRP-OMP aos 2 e 4 meses não necessitam de nova dose aos 6 meses. A PRP-T só deve ser usada como dose de reforço em crianças com idade entre 12 e 15 meses.

[2]Há duas vacinas disponíveis contra RV: (1) RV-1, vacina de rotavírus vivos atenuados, monovalente, com administração oral, aprovada para série de duas doses, e (2) RV-5 vacina pentavalente de rotavírus humano-bovino reabsorvidos, vivos atenuados, aprovada para uma série de três doses.

[3]Há duas vacinas disponíveis contra HPV: (1) vacina tetravalente (HPV4), para prevenção de câncer de colo uterino, vagina e vulva e condiloma genital (para ambos os sexos), e (2) bivalente (HPV2), para prevenção de câncer de colo uterino.

Adaptada de MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(Suppl 1).

Com o uso de anticorpos derivados de soro humano, evita-se não apenas o risco de reações de hipersensibilidade, mas também se obtém maior meia-vida (cerca de 23 dias para anticorpos IgG) em comparação com aqueles de origem animal (5 a 7 dias ou menos). Como consequência, podem ser administradas doses muito menores de anticorpos para obter concentrações terapêuticas durante várias semanas. Essas vantagens tornam desejável o uso de anticorpos humanos para proteção passiva sempre que possível. Os materiais disponíveis para imunização passiva estão resumidos na Tabela A-3.

RESPONSABILIDADE LEGAL EM CASO DE REAÇÕES INDESEJADAS

É responsabilidade do médico informar o paciente sobre os riscos da imunização e do uso de vacinas e soros com anticorpos. Para tanto, talvez haja necessidade de realizar testes cutâneos para avaliação do risco de reação indesejada. Contudo, alguns dos riscos previamente descritos não são evitáveis no momento; tudo considerado, o paciente e a sociedade em geral são evidentemente beneficiados ao aceitar os riscos da administração rotineira de imunógenos (p. ex., vacina contra *influenza* e toxoide tetânico).

booksmedicos.org

TABELA A-3 Materiais disponíveis para imunização passiva[1]

Indicação	Produto	Dose	Comentários
Acidente ofídico (cobra coral)	Soro antiveneno (*Micrurus fulvius*), equino	No mínimo 3 a 5 frascos (30 a 50 mL) IV inicialmente nas 4 horas seguintes à picada. Podem ser necessárias doses adicionais	Neutraliza o veneno da cobra coral oriental e do Texas. Ocorre doença do soro em praticamente todos os pacientes que recebem > 7 frascos
Acidente ofídico (crotalídeos)	Antiveneno (*Crotalidae*) Fab imune polivalente, ovino	Uma dose inicial de 4 a 6 frascos administrada em infusão IV ao longo de uma hora. A dose deve ser repetida caso não se obtenha controle. Após o controle inicial, devem-se administrar 2 frascos a cada 6 h, totalizando até 3 doses	Para tratamento de envenenamento leve a moderado por crotalídeos norte-americanos
Botulismo	Antitoxina botulínica heptavalente equina, Tipos A–G	Consultar o CDC[3]	Tratamento de botulismo sintomático. Disponível a partir do CDC.[3] Incidência de reações ao soro < 1%
	Imunoglobulina para botulismo intravenosa (IV)	100 mg/kg IV	Para o tratamento de pacientes com idade < 1 ano com botulismo do lactente causado por toxina tipo A ou B
Citomegalovírus (CMV)	Imunoglobulina anticitomegalovírus IV	Consultar as doses recomendadas pelo fabricante	Profilaxia de infecção por CMV em receptores de transplante de medula óssea, rim, fígado, pulmão, pâncreas e coração
Crianças infectadas por HIV	Imunoglobulina IV[2]	400 mg/kg IV a cada 28 dias	Crianças infectadas por HIV com infecções bacterianas graves recorrentes ou com hipogamaglobulinemia
Difteria	Antitoxina diftérica, equina	20.000 a 100.000 unidades IV ou IM dependendo da gravidade e da duração da doença	Tratamento precoce da difteria respiratória. Disponível a partir de solicitação ao CDC.[3] Reações anafiláticas em ≥ 7% dos adultos e reações ao soro em ≥ 5-10% dos adultos.
Doença de Kawasaki	Imunoglobulina IV[2]	400 mg/kg IV diariamente durante 4 dias consecutivos no período de 4 dias desde a instalação da doença. Uma dose única de 2 g/kg IV em 10 h também é eficaz	Efetiva para prevenção de aneurisma coronariano. A ser usada em pacientes que atendem estritamente os critérios para diagnóstico de doença de Kawasaki
Hepatite A	Imunoglobulina intramuscular (IM)	**Profilaxia pré-exposição:** 0,02 mL/kg IM para risco antecipado ≤ 3 meses, 0,06 mL/kg para risco antecipado > 3 meses; repetir a cada 4 a 6 meses em caso de exposição contínua **Pós-exposição:** 0,02 mL/kg IM assim que possível após a exposição, até duas semanas	Profilaxia de hepatite A pré e pós-exposição. A disponibilidade da vacina para hepatite A reduziu muito a necessidade de profilaxia pré-exposição. Pacientes com > 40 anos devem receber vacina contra hepatite A além de profilaxia pós-exposição
Hepatite B	Imunoglobulina anti-hepatite B (HBIG)	0,06 mL/kg IM assim que possível após contato de até 1 semana para exposição percutânea ou 2 semanas para exposição sexual. 0,5 mL, IM no período de 12 horas após o nascimento para exposição perinatal	Profilaxia pós-exposição em pessoas não imunes após exposição percutânea, da mucosa sexual ou perinatal. A vacina contra hepatite B também deve ser administrada
Imunodeficiências primárias	Imunoglobulina (IV)[2]	Consultar as recomendações do fabricante quanto às doses para o produto específico a ser usado	As imunodeficiências primárias incluem deficiências de anticorpos específicos (p. ex., agamaglobulinemia ligada ao X) e deficiências combinadas (p. ex., imunodeficiências combinadas graves)
Leucemia linfocítica crônica (LLC)	Imunoglobulina IV[2]	400 mg/kg IV a cada 3 ou 4 semanas. As doses devem ser ajustadas para cima caso ocorra infecção bacteriana	Pacientes com LLC e hipogamaglobulinemia e história de, no mínimo, uma infecção bacteriana grave
Picada de aranha viúva-negra	Soro antiveneno (*Latrodectus mactans*), equino	Um frasco (6.000 unidades), com administração IV ou IM. Alguns pacientes podem necessitar repetir a dose	Para indivíduos com doença cardiovascular hipertensiva ou idade < 16 ou > 60 anos
Picada de escorpião (*Centruroides*)	Soro antiescorpião F(AB)2	3 frascos IV ao longo de 10 min	Administrar assim que possível após a picada do escorpião
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)	Imunoglobulina IV[2]	Consultar as recomendações do fabricante quanto às doses para o produto específico a ser usado	As respostas em crianças com PTI é maior do que em adultos. Os corticosteroides são o tratamento preferencial em adultos, exceto para PTI grave associada a gravidez

(*continua*)

booksmedicos.org

TABELA A-3 Materiais disponíveis para imunização passiva[1] (*Continuação*)

Indicação	Produto	Dose	Comentários
Raiva	Imunoglobulina antirrábica	20 UI/kg. A dose completa deve ser infiltrada ao redor da ferida, e qualquer volume remanescente ser administrado por via IM em um local anatômico distante daquele utilizado para a aplicação da vacina	Profilaxia da raiva pós-exposição em indivíduos não previamente imunizados com vacina antirrábica. Deve ser combinada com a vacina antirrábica
Rubéola	Imunoglobulina IM	0,55 mL/kg IM	Gestantes não imunes expostas à rubéola e que não aceitem a ideia de aborto terapêutico. A administração não previne rubéola no feto de gestante exposta
Sarampo	Imunoglobulina IM	**Hospedeiros normais:** 0,25 mL/kg IM **Hospedeiros imunocomprometidos:** 0,5 mL/kg IM (no máximo 15 mL por paciente)	Profilaxia pós-exposição (até seis dias após a exposição) de contatos não imunes de casos agudos
Tétano	Imunoglobulina para tétano	**Profilaxia pós-exposição:** 250 unidades IM. Para feridas graves ou quando a administração tenha sido retardada, recomendam-se 500 unidades **Tratamento:** 3.000 a 6.000 unidades IM	Tratamento do tétano e profilaxia pós-exposição em casos de feridas não limpas, extensas em indivíduos inadequadamente imunizados (menos de 2 doses de toxoide tetânico ou menos de 3 doses caso a ferida tenha > 24 h)
Transplante de medula óssea	Imunoglobulina (IV)[2]	500 mg/kg IV nos dias 7 e 2 antes de transplante e, então, uma vez por semana até o dia 90 depois do transplante	Profilaxia para reduzir o risco de infecção, pneumonia intersticial e doença aguda enxerto *versus* hospedeiro em adultos submetidos a transplante de medula óssea
Vaccínia	Imunoglobulina para vaccínia	Consultar o CDC[3]	Tratamento de reações graves à vacinação contra varíola, incluindo eczema vacinal, necrose e vaccínia ocular. Disponível junto ao CDC[3]
Varicela	Imunoglobulina para varicela-zóster	**Peso(kg) / Dose (unidades)** ≤ 2 / 62,5 IM 2,1-10 / 125 IM 10,1-20 / 250 IM 20,1-30 / 375 IM 30,1-40 / 500 IM ≥ 40 / 625 IM	**Profilaxia pós-exposição** (preferencialmente no prazo de 48 h, mas não após 96 h da exposição) em indivíduos imunocomprometidos suscetíveis, gestantes selecionadas e recém-nascidos expostos no período perinatal
Vírus sincicial respiratório (VSR)	Palivizumabe	15 mg/kg IM 1 vez antes do início da estação do VSR e 1 vez por mês até o final da estação	Para uso em lactentes e crianças < 24 meses com doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, ou história de nascimento prematuro (≤ 35 semanas de gestação)

[1] A imunoterapia ou imunoprofilaxia passiva deve sempre ser administrada assim que possível após a exposição. Antes da administração de soro animal, os pacientes devem ser questionados sobre hipersensibilidade e testados para essa condição.

[2] Ver referências para análise complementar das utilidades da administração intravenosa de imunoglobulinas: Ratko TA et al.: Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA 1995;273:1865; e Feasby T et al.: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1)S57.

[3]Centers for Disease Control and Prevention; http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html.

Os fabricantes devem ser legalmente responsabilizados caso deixem de respeitar os padrões existentes para a produção de imunobiológicos. Contudo, na atual atmosfera litigante nos Estados Unidos, a abertura de grandes processos pelas vítimas estatisticamente inevitáveis das boas práticas de saúde pública fez com que muitos fabricantes desistissem de produzir e desenvolver agentes terapêuticos pouco lucrativos, mas medicamente valiosos, como as vacinas. Como a venda e a utilização desses produtos estão sujeitas a fiscalização e aprovação por instâncias governamentais, como Surgeon General's Advisory Committee on Immunization Practices e FDA, o regime legal de "responsabilização estrita sobre o produto" (responsabilidade sem culpa) talvez não seja apropriado para ser aplicado quando ocorrem reações raras a imunobiológicos que tenham sido produzidos e administrados de acordo com as diretrizes governamentais.

IMUNIZAÇÕES RECOMENDADAS AOS ADULTOS VIAJANTES

Todos os adultos, viajantes ou não, devem ser imunizados com toxoide tetânico e também para poliomielite, sarampo (para os nascidos após 1956) e difteria. Além disso, todos os viajantes devem cumprir as exigências das autoridades dos países a serem visitados quanto à imunização. Essas exigências podem ser encontradas no *Health Information for International Travel*, documento que pode ser obtido junto ao Superintendent of Documents, United States Government Printing Office, Washington, DC 20402. Uma página útil na internet é http://wwwnc.cdc.gov/travel/. O *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* também oferece recomendações periodicamente atualizadas para viajantes internacionais (ver *Treatment Guidelines from The Medical*

booksmedicos.org

Letter, 2012;10:45). As imunizações feitas em preparação para viagens devem ser documentadas em um Certificado Internacional de Imunização. **Nota:** a vacinação contra varíola não é recomendada nem exigida para viagem a qualquer país.

REFERÊNCIAS

Ada G: Vaccines and vaccination. N Engl J Med 2001;345:1042.)

Advice for travelers. Treat Guidel Med Lett 2012;10:45.

Avery RK: Immunizations in adult immunocompromised patients: Which to use and which to avoid. Cleve Clin J Med 2001;68:337.

CDC websites: http://www.cdc.gov/vaccines/and http://wwwnc.cdc.gov/travel/

Centers for Disease Control and Prevention: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older – United States, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013:62(Suppl 1):1.

Dennehy PH: Active immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin Micro Rev 2001;14:872.

Gardner P, Peter G: Vaccine recommendations: Challenges and controversies. Infect Dis Clin North Am 2001;15:1.

Gardner P et al: Guidelines for quality standards for immunization. Clin Infect Dis 2002;35:503.

General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(2):1.

Hill DR et al: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1499.

Keller MA, Stiehm ER: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev 2000;13:602.

Pickering LK et al: Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:817.

Zumula A et al: Travel medicine. Infect Dis Clin North Am 2012;26:575.

booksmedicos.org

Índice

Nota: Neste índice, as letras "*q*", "*f*" e "*t*" indicam que os termos podem ser encontrados em quadros, figuras e tabelas, respectivamente.

A

Abacavir, 842, 843*t*, 845
  polimorfismos *HLA* nas reações de hipersensibilidade ao, 77*t,* 79*t*, 83, 83*t,* 84*f*
Abarrelix, 654-655
Abatacepte, 625-626, 962
ABC (cassete ligado ao ATP), família, 8
ABCG5, mutação, 607
ABCG8, mutação, 607
Abciximabe, 585*f,* 596, 963
Abiraterona
  ações antagonistas adrenocorticais da, 681*f,* 693
  ações antiandrogênicas da, 720, 721*t*
  para câncer de próstata, 942
Abordagem da concentração-alvo, para esquema de dosagem racional, 49-51
  dose de ataque na, 45*f,* 50-51, 51*f*
  dose de manutenção na, 50, 50*q*, 51*f*
Aborto, eicosanoides para, 324-325
Abreviações, prescrições e gráficos, 1111*t*
Absorção, 7
  extensão da, 47, 47*f,* 47*t*
  na concentração-alvo, 51-52
  percutânea, 1033, 1034*f*
  taxa de, 47*f,* 48
Abstinência, 554-555. *Ver também substâncias específicas*
  de opioides, 537
  do álcool, 391, 391*f,* 394*t,* 395*t*
  sedativos-hipnóticos para, 379
Abuso de esteroides androgênicos, em esportes, 718
Acamprosato, para alcoolismo, 392, 394*t,* 395*t*
Ação do fármaco, dependente do estado, 232, 234*f*
Ação do fármaco, dependente do uso, 232, 234*f*
Ação do fármaco, duração da, 6-7
Acarbose, 738-739, 738*t,* 743*t*
Acatisia
  por antipsicóticos, 500-501
  tardia, 485
Acebutolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
  para hipertensão, 179
Acetaldeído, metabolismo do, 385*f,* 386
Acetato de desmopressina, 598*t,* 599
Acetato de desoxicorticosterona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Acetato de zinco, para doença de Wilson, 486
Acetazolamida, 255-256, 255*t,* 267*t*
  para epilepsia, 414
Acetilador lento, 68
Acetilcolina (ACh). *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  estrutura da, 107, 107*f,* 457*f*
  funções da, 92*t*
  no sistema nervoso central, 362*f,* 364*t,* 366
Acetilcolinesterase (AChE), 92
  colinomiméticos na, 106*f,* 107
Acetilcolinesterase, inibidores da, 5
  para doença de Alzheimer, 117
Acetoexamida, 733-735, 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Aciclovir
  dermatológico tópico, 1039
  para HSV e VZV, 836-837, 837*f,* 838*t*
Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), 980-981, 981*f*
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 980-981, 981*f*
Ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f,* 1080*t*
Ácido acetilsalicílico, 621, 621*t,* 622*f*
  efeitos antiplaquetários do, 595
    resistência aos, 596
  em agentes de venda livre, 1092*t*
  interações medicamentosas do, 1130*t*
  para dismenorreia, 326
  para doença arterial periférica e claudicação intermitente, 206
  para inflamação, 328
  para prevenção de ataque cardíaco e AVE, 327
  tratamento da intoxicação por, 1008-1009
Ácido aminocaproico (EACA)
  para distúrbios da coagulação, 587*f,* 599-600
  para fibrólise, 587, 587*f*
Ácido aminolevulínico, para ceratose actínica, 1048
Ácido aminossalicílico (PAS), para tuberculose, 816*t,* 820
Ácido araquidônico (AA), 313-314, 314*f*
  manipulação dietética do metabolismo do, 328
  mediadores prostanoides do, 619, 622*f*
Ácido azelaico, 1042-1043
Ácido benzoico, 871
Ácido cainíco (KA), sistema nervoso central, 363
Ácido clavulânico, 780-781, 780*f*
Ácido dimercaptopropanossulfônico (DMPS), 997-998. *Ver* Unitiol
Ácido dimercaptossuccínico (DMSA), 996-997.*Ver* Succímero
Ácido epoxieicosatrienoico (EET), 317
  efeitos do, 323
Ácido etacrínico, para diurese, 257-259, 257*f,* 257*t,* 258*t,* 267*t*
Ácido fíbrico, derivados do, 610-612, 611*f*
  com resinas de ligação de ácidos biliares, 615
Ácido fólico, 574-576, 575*q*, 575*f,* 582*t*
  dilema de saúde pública do, 575*q*
  farmacocinética do, 573*f,* 575-576
  farmacodinâmica do, 573*f,* 576
  farmacologia clínica do, 576
  na hematopoiese, 568
  preparações disponíveis, 583*t*
  química do, 574-575, 575*f*
Ácido fraco
  exemplos de, 10*t*
  ionização de, 9
Ácido fumárico, ésteres, para psoríase, 1044
Ácido gama (γ)-aminobutírico (GABA)
  funções do, 92*t*
  neurofarmacologia do, 375
  no cérebro, 361
  no sistema nervoso central, 363-366, 364*t*
Ácido gama (γ)-hidroxibutírico (GHB)
  abuso de, 556*f*
  alvos do, 556*f*
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 559, 560*f*
Ácido hidroeicosatetraenoico. *Ver* HETE
Ácido lisérgico, dietilamida do (LSD), 286-289, 291*t,* 556*t,* 557. *Ver também* Alcaloides do esporão de centeio (*ergot*)

booksmedicos.org

ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 559-560
Ácido meclofenâmico, 620*f,* 621*t. Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
Ácido peracético, 870-871
Ácido pteroilglutâmico, 582*t. Ver também* Ácido fólico
Ácido retinoico, derivados do, 1041-1042
Ácido salicílico, ações ceratolíticas do, 1046-1047
Ácido tranexâmico, 600
Ácido valproico (valproato), 508*t*
para convulsões, 401*f,* 412-413, 419*t*
para profilaxia da enxaqueca, 285
para transtorno bipolar, 506, 508*t*
Ácidos carbâmicos, 113-114, 113*f*
Ácidos linoleicos, no metabolismo do ácido araquidônico, 328
Acidose metabólica
hiperclorêmica
por diuréticos poupadores de potássio, 261
por inibidores da anidrase carbônica, 255*t,* 256
hipopotassêmica
por diuréticos de alça, 258
por diuréticos tiazídicos, 260
Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico, 363
Ácido α-linoleico, no metabolismo do ácido araquidônico, 328
Acinesia do final da dose, 476
Acitretina, para psoríase, 1043
Aclidínio, para DPOC, 344, 349
Acne, preparações para
ácido azeláico, 1042-1043
antibacterianos, 1036-1037
brimonidina, 1043
de venda livre, 1087*t*
derivados do ácido retinoico, 1041-1042
isotretinoína, 1042
peróxido de benzoíla, 1042
Acoplamento
definição de, 22
receptor-efetor, e receptores extras, 21-23, 22*f*
Acromegalia, 648
agonistas dopaminérgicos para, 656
Activina
no ovário, 708
nos testículos, 716
Açúcares ou sais não absorvíveis, 1063
Acúmulo de fármaco, 46-47, 46*f*
Adalimumabe
para distúrbios reumáticos, 629, 630*f*
para doença inflamatória intestinal, 1075-1076, 1075*t*
para psoríase, 1044
Adapaleno, para acne, 1042
Adefovir dipivoxil, para hepatite B, 857-858
Adenililciclase, ativação e inibição da, 135, 136*f*
Adeno-hipófise, 643, 644*f*
Adenosina
ações vasodilatoras da, 203*q*
no sistema nervoso central, 368
nos rins, 254
para arritmia, 235*t,* 236*t,* 242-243, 247*t*
Adenosina desaminase (ADA), deficiência de, 953-954
Adesão ao tratamento, 1112-1113
Adição. *Ver também* Drogas de abuso
cocaína, 552, 566
como aprendizagem mal adaptativa, 555-557, 556*f,* 556*t*
definição de, 531
farmacologia clínica da, 564
hipótese dopaminérgica da, 555*q*
modelos animais de, 553
nicotina, 560-561
opioides, 543
receptores na, 553, 556*f*
acoplados à proteína G_{io}, 553, 554*f,* 556*f*
ionotrópicos, 553, 554*f,* 556*f,* 556*t*
recidiva, 555-556
transportador de dopamina na, 553, 554*f,* 556*t*
Administração. *Ver também fármacos específicos*
taxa de, 51
vias alternativas de, efeito de primeira passagem em, 47*t,* 48
Adrenoceptor, 96, 97*t,* 134-138
agonistas tendenciosos em, 137, 138*q*
alfa, 134*f,* 135, 135*t*
beta, 135-136, 135*t,* 136*f*
definição de, 96
dessensibilização do, 137
dopamina, 135*t,* 136-137
estrutura do, 134, 134*f*
polimorfismos do, 138
regulação do, 137
seletividade e afinidades do, 137, 137*t*
α-adrenoceptor, 96, 97*t,* 134*f,* 135, 135*t*
afinidades do, 137, 137*t*
efeitos farmacológicos do
cardiovasculares, 153, 153*f,* 154*f*
outros, 153
estrutura e mecanismos de ação no, 152-153, 153*f*
farmacologia clínica do, 156-158
aplicações dos α_2-antagonistas, 158
disfunção erétil, 158
doença vascular periférica, 157
emergências hipertensivas, 157
feocromocitoma, 156-157, 157*f*
hipertensão crônica, 157
obstrução urinária, 157
fármacos
alfuzosina, 156
clorpromazina e haloperidol, 156
doxazosina, 155, 155*t*
ergotamina e di-hidroergotamina, 156
fenoxibenzamina, 155, 155*t*
fentolamina, 155, 155*t*
indoramina, 156
ioimbina, 156
labetalol e carvedilol, 156
prazosina, 155, 155*t*
silodosina, 156
tansulosina, 155-156, 155*t*
terazosina, 155, 155*t*
trazodona, 156
urapidil, 156
para hipertensão, 180, 188*t*
preparações disponíveis, 167*t*
α_1-adrenoceptor
ativação do sistema cardiovascular por, 141, 142*t,* 143*f,* 144*f*
ativação do, 134, 134*f*
β-adrenoceptor, 135-136, 135*t,* 136*f*
afinidades do, 137, 137*t*
ativação do sistema cardiovascular por, 141-142, 142*t,* 143*f*
α_2-adrenoceptores, ativação do sistema cardiovascular por, 141
Adrenocorticosteroides, 680-692. *Ver também tipos específicos*
classificação dos, 680
corticosteroides sintéticos, 686-692 (*Ver também* Corticosteroides sintéticos)
estruturas e propriedades dos, 680, 681*f*
glicocorticoides naturais, 681-685 (*Ver também* Glicocorticoides naturais)
Adrenomedulina (AM), 307-308
Agamaglobulinemia ligada ao X, 953
Agentes alquilantes, 922-927
análogos da platina, 925-927, 926*t*
procarbazina, 924-925, 926*t*
efeitos adversos dos, 924, 925*f*
bendamustina, 925, 926*t*
dacarbazina, 925, 926*t*
estruturas dos, 922-923, 923*f*
mecanismos de ação dos, 923, 924*f*
nitrosureias, 923*f,* 924
resistência aos, 923-924
Agentes antiarrítmicos, 232-248. *Ver também agentes específicos*
classificação e visão geral dos, 233, 235*t,* 246*t*-247*t*
fármacos bloqueadores de beta adrenoceptores (classe 2), 239, 246*t*
fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (classe 4), 241-242, 247*t*
diltiazem, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
verapamil, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
fármacos bloqueadores dos canais de sódio (classe 1), 233-239, 235*t,* 236*t,* 246*t*
classe 1A
disopiramida, 235*t,* 236-237, 236*t,* 246*t*
procainamida, 233-235, 235*t,* 236*t,* 246*t*
quinidina, 235-236, 235*t,* 236*t,* 246*t*

booksmedicos.org

classe 1B
lidocaína, 235*t*, 236*t*, 237-238, 237*f*, 246*t*
mexiletina, 235*t*, 236*t*, 238, 246*t*
classe 1C
flecainida, 235*t*, 236*t*, 238, 246*t*
moricizina, 235*t*, 236*t*, 239, 246*t*
propafenona, 235*t*, 236*t*, 238-239, 246*t*
fármacos de canais de cloro, 244
fármacos que prolongam o potencial de ação (classe 3), 239-241, 246*t*
amiodarona, 235*t*, 236*t*, 239-240, 246*t*
dofetilida, 235*t*, 236*t*, 241, 246*t*
dronedarona, 235*t*, 236*t*, 240, 246*t*
ibutilida, 235*t*, 236*t*, 241, 246*t*
sotalol, 235*t*, 236*t*, 240-241, 246*t*
mecanismos de ação dos, 228*f*, 232-233, 234*f*
no envelhecimento, 1029-1030
outros
adenosina, 235*t*, 236*t*, 242-243, 247*t*
ivabradina, 243
magnésio, 243, 247*t*
potássio, 243, 247*t*
ranolazina, 243
preparações disponíveis, 247*t*
uso clínico dos
avaliação pré-tratamento, 244
condução da terapia, 245
para fibrilação atrial, 245*q*
riscos e benefícios, 244-245
Agentes antibacterianos dermatológicos tópicos
bacitracina e gramicidina, 1035
fundamentos dos, 1035
mupirocina, 1035
neomicina e gentamicina, 1036
para acne
clindamicina, 1036
dapsona, 1036-1037
eritromicina, 1036
metronidazol, 1036
sulfacetamida de sódio, 1036
retapamulina, 1035
sulfato de polimixina B, 1035-1036
Agentes anticolinérgicos. *Ver também agentes específicos*
para síndrome do intestino irritável, 1066
propriedades antieméticas dos, 1070
tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1008
Agentes antidepressivos, 510-530, 528*t*. *Ver também agentes específicos*
envenenamento por, tratamento, 1008
farmacocinética dos
agentes tetracíclicos e unicíclicos, 518*t*, 519
antidepressivos tricíclicos, 518*t*, 519
inibidores da MAO, 518*t*, 519
IRSNs, 518, 518*t*
IRSSs, 517-518, 518*t*
moduladores dos receptores de 5-HT, 518*t*, 519
farmacodinâmica dos, 519-521
agentes tetracíclicos e unicíclicos, 520*t*, 521
antidepressivos tricíclicos, 520, 520*t*
inibidores da MAO, 520*t*, 521
IRSNs, 520, 520*t*
IRSSs, 519-520, 520*t*
moduladores dos receptores de 5-HT, 520*t*, 521
farmacologia clínica dos, 521-527
dosagem dos, 524, 524*t*
efeitos adversos dos
agentes tetracíclicos e unicíclicos, 525
inibidores da MAO, 525
IRSNs e antidepressivos tricíclicos, 525
ISRSs, 524-525
moduladores dos receptores de 5-HT, 525
indicações clínicas
depressão, 521-522
distúrbios de dor, 522
interrupção do tabagismo, 522
outros usos, 523
transtorno disfórico pré-menstrual, 522
transtornos de alimentação, 523
transtornos de ansiedade, 522
interações medicamentosas
moduladores dos receptores de 5-HT, 526-527
inibidores da MAO, 527
IRSNs e antidepressivos tricíclicos, 526
ISRSs, 526, 526*t*
tetracíclicos e unicíclicos, 526*t*, 527
seleção dos, 523
superdosagem, 525-526
fisiopatologia da depressão e, 511-514, 511*f*, 513*f*
indicações para, 510
interações medicamentosas
antidepressivos heterocíclicos, 1121*t*
antidepressivos tricíclicos, 1121*t*
no envelhecimento, 520*t*, 1027
no NET, 93
outros usos, além da depressão, 511
preparações disponíveis, 529*t*
prevalência do uso de, 510-511
química e subgrupo dos, 515-517
inibidores da MAO, 517
inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina
antidepressivos tricíclicos, 515, 516*f*
inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina, 514
inibidores seletivos da recaptação de serotonina, 514, 515*f*
moduladores dos receptores de 5-HT_2, 516
tetracíclicos, 516-517, 517*f*
unicíclicos, 516-517, 517*f*
tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1008
tricíclicos (*Ver* Antidepressivos tricíclicos [ADT])
Agentes antidiabéticos orais, 733-742, 743*t*-744*t*. *Ver também agentes específicos*
agentes de absorção de glicose, 738-739
bromocriptina, 741, 744*t*
categorias dos, 733
cloridrato de colesevelam, 741, 744*t*
combinados, para diabetes tipo 2, 741-742, 741*f*
fármacos hipoglicemiantes por ação tecidual, 736-738
biguanidas, 736-737, 743*t*
tiazolidinedonas, 737-738, 737*t*, 743*t*
inibidores da α-glucosidase, 738-739, 738*t*, 743*t*
inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), 740, 744*t*
ligadores do receptor de sulfonilureia, 733-736
análogos à meglitinida, 734, 736*t*, 743*t*
derivados de fenilalanina, 734, 735*t*, 736, 736*t*, 743*t*
sulfonilureias, 733-734, 733*t*, 734*t*, 743*t*
pranlintida, 740-741, 744*t*
semelhantes à incretina e de ação prolongada
agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, 739-740, 743*t*
inibidores da dipeptidil peptidase-4, 740, 744*t*
peptídeo 1 semelhante ao glucagon e, 739
Agentes antidiarreicos
agonistas opioides, 1065
compostos de bismuto coloidal, 1065
de venda livre, 1088*t*
octreotida, 1065-1066
opioides para, 541
resinas ligadoras de sais biliares, 1065
uso dos, 1065, 1079*t*
Agentes antieméticos, 1068-1071, 1080*t*
antagonistas de 5-HT_3-serotonina 1069, 1080*t*, 1081*t*
antagonistas do receptor de neurocinina, 1069-1070
benzamidas substituídas, 1070
benzodiazepínicos, 1070
canabinoides, 1071, 1080*t*
corticosteroides, 1069
fármacos anticolinérgicos e anti-histamínicos H_1, 1070
fenotiazinas e butirofenonas, 1070
mecanismos de ação dos, 1068-1069, 1068*f*
Agentes antifúngicos, 825-834, 833*t*, 834*t*. *Ver também tipos específicos*

booksmedicos.org

Agentes antifúngicos, apresentações de venda livre
tópicos, 1089*t*
vaginais, 1089*t*
Agentes antifúngicos dermatológicos
orais
derivados azólicos, 1038
griseofulvina, 1038-1039
terbinafina, 1039
tópicos
alilaminas, 1037
butenafina, 1037
ciclopirox olamina, 1037
derivados azólicos, 1037
nistatina e anfotericina B, 1038
tolnaftato, 1037-1038
Agentes antifúngicos sistêmicos, 825-831
alilamina, 832, 833*t*
anfotericina B, 825-828, 833*t*
azois, 828-831, 833*t*
interações medicamentosas dos, 1121*t*-1122*t*
equinocandinas, 831, 833*t*
flucitosina, 827*f*, 828, 833*t*
orais, para infecções mucocutâneas
griseofulvina, 832
terbinafina, 832, 833*t*
Agentes anti-hepatite, 856-861, 856*t*
hepatite B
adefovir dipivoxila, 857-858
entecavir, 858
fundamentos da, 857
lamivudina, 858
telbivudina, 858
tenofovir, 858
hepatite C, 859-861
fundamentos da, 859
inibidores da polimerase, 859
inibidores da protease, 859, 860*f*
boceprevir, 856*t*, 859-860
simeprevir, 860
sofosbuvir, 856*t*, 859
telaprevir, 856*t*, 860-861
novos e em investigação, 861
ribavirina, 861
interferona alfa, 856-857, 856*t*, 863*t*
Agentes anti-hipertensivos, 169-190, 187*t*-188*t*. *Ver também tipos específicos*
categorias de, 171-172, 172*f*
com doença de Alzheimer e degeneração macular relacionada à idade tratamento, 1024, 1032
diuréticos, 171, 172-174, 187*t*
mecanismos de ação e efeitos hemodinâmicos dos, 173
toxicidade dos, 174
use dos, 173-174, 175*t*
farmacologia clínica dos, 185-187
emergências hipertensivas, 187
geral, 185-186
hipertensão crônica, antagonistas de alfa-receptor, 157
terapia ambulatorial, 186
hipertensão e regulação de pressão arterial por, 169-171, 170*f*, 171*f* (*Ver também* Hipertensão)
inibidores da angiotensina, 172, 183-185
bloqueadores do receptor de angiotensina, 175*t*, 185, 188*t*, 189*t*
inibidores da enzima conversora de angiotensina, 175*t*, 184-185, 188*t*, 189*t*
mecanismos e sítios de ação dos, 183-184, 184*f*
no envelhecimento, 1029
preparações disponíveis, 189*t*
simpatoplégicos, 172, 172*f*, 174-180
sítios de ação dos, 171, 172*f*
vasodilatadores, 174*f*, 175*t*, 180-183, 188*t*
agentes bloqueadores de beta-adrenoceptor, 175*t*, 178-180 (*Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β)
esmolol, 180
agentes bloqueadores de neurônios adrenérgicos
guanetidina, 175*t*, 177-178, 187*t*
reserpina, 175*t*, 178, 187*t*
agentes bloqueadores ganglionares, 177
apresentações disponíveis, 188*t*, 189*t*
bloqueadores de alfa-adrenoceptor, outros, 180
bloqueadores dos canais de cálcio, 175*t*, 183, 189*t*
de ação central, 175-177, 175*t*, 187*t*
clonidina, 175*t*, 176-177
guanabenzo e guanfacina, 176
metildopa, 175*t*, 176
preparações de, 189*t*
diazóxido, 182-183, 188*t*
diretos, 172
fenoldopam, 183, 188*t*
hidralazina, 175*t*, 181
mecanismos e sítios de ação dos, 180, 181*t*
minoxidil, 175*t*, 181
nitroprusseto de sódio, 171*f*, 182, 188*t*
prazosina e outros α_1 bloqueadores, 175*t*, 180
Agentes anti-*influenza*, 861-862
amantadina e rimantadina, 862
em investigação, 862
oseltamivir e zanamivir, 861-862
Agentes antimicrobianos, 767, 767*f*, 873-882. *Ver também agentes e tipos específicos*
agente etiológico e indicações para, 873-874
associação de fármacos
antagonismo na, 882
razão para, 881
sinergismo em, 881-882
com infecções de etiologia conhecida, 875-880
desenvolvimento dos, 873
eliminação do uso errôneo de, 767
no envelhecimento, 1030
terapia empírica com, 874-875, 876*t*-878*t*
abordagem para, 874
escolha do, 874-875
etiologia microbiológica no, 876*t*-877*t*
local da infecção em, 878*t*
tratamento da toxicidade medicamentosa para, 876*t*-877*t*, 880-881
Agentes antineoplásicos. *Ver* Quimioterapia do câncer; *neoplasias específicas*
Agentes antiplaquetários, 595-597, 600*t*
ácido acetilsalicílico, 595, 596
antagonistas para GP IIb/IIIa, 585*f*, 596
cilostazol, 597
dipiridamol, 596-597
tienopiridinas, 595-596
Agentes antipruriginosos
doxepina, 1048-1049
pramoxina, 1049
Agentes antipsicóticos, 490-502, 507*t*. *Ver também agentes específicos*
agentes para transtornos bipolares, novos, 508*t*
estruturas químicas de
antipsicóticos atípicos, 493*f*, 494, 494*t*
antipsicóticos glutamatérgicos, 494-495
derivados da butirofenona, 493*f*, 494, 494*t*
derivados da fenotiazina, 492*f*, 493-494, 494*t*
derivados do tioxanteno, 492*f*, 494, 494*t*
molindona, 493*f*, 494
pimozida, 493*f*, 494
farmacocinética dos, 495
farmacodinâmica dos, 495-497
diferenças por fármaco, 494*t*, 496-497, 497*t*
efeitos cardiovasculares, 497
efeitos eletrencefalográficos, 497
efeitos endócrinos, 497
efeitos psicológicos, 497
receptores de dopamina e outros efeitos, 495-0496, 496*f*
sistemas dopaminérgicos, 495
farmacologia clínica dos, 497-502
apresentações parenterais, 500
associações medicamentosas, 500
benefícios e limitações, 502
dosagem, 499, 500*t*
escolha do fármaco, 498-499, 499*t*
indicações
não psiquiátricas, 498
psiquiátricas, 497-498
interações medicamentosas, 502

booksmedicos.org

reações adversas a, 497*t*, 500-502
superdosagens de, 502
tratamento de manutenção, 500
história de, 490
lítio e outros estabilizadores do humor, 502-507, 508*t*
no envelhecimento, 520*t*, 1027
preparações disponíveis, 508*t*
tratamento da intoxicação por, 1008
Agentes antirretrovirais, 842-856. *Ver também tipos específicos*
fundamentos dos, 842
inibidores da protease, 851-854
inibidores da integrase de transferência de filamento, 855-856
inibidores de entrada, 854-855
inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, 849-851
inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, 842-849, 843*t*-845*t*
interações medicamentosas da combinação de dois fármacos, 847*t*
na gravidez, 848*t*
Agentes antisseborreicos, 1049*t*, 1049
Agentes antitricogênicos, 1049
Agentes antivirais, 835-864. *Ver também tipos específicos*
anti-hepatite, 856-861, 856*t*
anti-*influenza*, 861-862
antirretroviral, 842-856
fundamentos dos, 842
inibidores da protease, 851-854
inibidores de entrada, 854-855
inibidores da integrase de transferência de filamento, 855-856
inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, 849-851
inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, 842-849, 843*t*-845*t*
citomegalovírus, 839-842
herpes-vírus simples e vírus varicela-zóster, 836-839
história dos, 835
imiquimode, 863
interferonas, 862, 863*t*
palivizumabe, 863
preparações disponíveis, 863*t*-864*t*
replicação viral e, 835-836, 836*f*
ribavirina, 862-863
tópicos, 1039
Agentes biológicos, para psoríase
alefacepte, 1043-1044
ésteres de ácido fumárico, 1044
inibidores do TNF, 1044
ustequinumabe, 1044
Agentes bloqueadores dos neurônios adrenérgicos
guanetidina, 175*t*, 177-178, 187*t*
reserpina, 175*t*, 178, 187*t*
Agentes ceratolíticos e destrutivos, dermatológicos
ácido aminolevulínico, 1048
ácido salicílico, 1046-1047
AINE, 1048
fluoruracila, 1048
mebutato de ingenol, 1048
propilenoglicol, 1047
resina de podofilo e podofilina, 1047-1048
sinecatequinas, 1048
ureia, 1047
Agentes citotóxicos, imunossupressores
azatioprina, 957
ciclofosfamida, 957
hidroxicloroquina, 958
inibidores da síntese de pirimidina, 957-958
metotrexato, vincristina e citarabina, 958
pentostatina, 958
vimblastina, 958
Agentes colinomiméticos, atividade procinética dos, 1062
Agentes de indução da ovulação
clomifeno, 699*f*, 715-716
gonadotrofinas, 650-651, 651*f*
Agentes de prevenção da coagulação, 597, 600*t*
trombose arterial, 597
trombose venosa, 597
Agentes de supressão da ovulação, 702
Agentes destrutivos, dermatológicos, 1047-1048. *Ver também* Agentes ceratolíticos e destrutivos, dermatológicos
Agentes de venda livre, 1084-1093
agentes antidiarreicos, 1088*t*
analgésicos e antipiréticos, 1088*t*
antiácidos, 1088*t*
anti-helmínticos (parasitas), 1088*t*
antitussígenos, 1089*t*
auxiliar para dormir, 1091*t*
auxiliar para interrupção do tabagismo, 1091*t*
auxiliar para perda de peso, 1091*t*
contraceptivos de emergência, 1090*t*
contraindicações para ingredientes específicos nos, 1085-1086
definição e classificação dos, 1084
descongestionantes
sistêmicos, 1090*t*
tópicos, 1089*t*
diretrizes para, 1085
em crianças, 1091
estimulantes de crescimento capilar, 1090*t*
expectorantes, 1090*t*
fontes de informação sobre o medicamento, 1091
fórmulas antifúngicas
tópicas, 1089*t*
vaginais, 1089*t*
fórmulas anti-inflamatórias, tópicas, 1089*t*
fórmulas para acne, 1087*t*
fórmulas para alergia e resfriados, 1087*t*
importância da familiaridade do médico com, 1085
ingredientes dos, revisão da segurança e eficácia pela FDA, 1085
ingredientes ocultos nos, 1092*t*
laxantes, 1090*t*
mau uso e uso excessivo dos, 1086, 1091
pediculicidas (piolho), 1091*t*
redutores de ácidos
antagonistas de H_2, 1087*t*
inibidores da bomba de prótons, 1087*t*
seleção dos, 1085
tratamento da bexiga hiperativa, 1090*t*
troca de agentes para prescrição de venda livre, 1086, 1086*t*
uso dos, 1084
Agentes lipossolúveis, receptores intracelulares para, 26-27, 27*f*
Agentes osmóticos. *Ver também agentes específicos*
natureza dos, 3
preparações disponíveis, 268*t*
Agentes procinéticos, 1061-1063, 1079*t*
agentes colinomiméticos, 1062
macrolídeos, 1063
mecanismos de ação dos, 1061-1062, 1062*f*
metoclopramida e domperidona, 1062-1063
preparações disponíveis, 1081*t*
Agentes protetores da mucosa gástrica
análogos das prostaglandinas, 1060-1061
compostos de bismuto, 1061
mecanismos dos, 1060
sucralfato, 1060
Agentes retrovirais, 842-856
fundamentos dos, 842
inibidores da protease, 851-854
inibidores da integrase de transferência de filamento, 855-856
inibidores de entrada, 854-855
inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, 849-851
inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, 842-849, 843*t*-845*t*
interações medicamentosas da combinação de dois fármacos, 847*t*
na gravidez, 848*t*
Agentes surfactantes fecais (amolecedores), 1063
Agentes tetracíclicos, 528*t*
farmacocinética dos, 518*t*, 519
farmacodinâmica dos, 520*t*, 521
farmacologia clínica dos
efeitos adversos nos, 525
interações medicamentosas nos, 526*t*, 527
preparações disponíveis, 529*t*
química dos, 516-517, 517*f*

booksmedicos.org

Agentes tricogênicos e antitricogênicos
  bimatoprosta, 1049
  eflornitina, 1049
  finasterida, 1049
  minoxidil, 1049
Agentes unicíclicos, para depressão, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos
  farmacocinética dos, 518*t,* 519
  farmacodinâmica dos, 520*t,* 521
  farmacologia clínica dos
    efeitos adversos dos, 525
    interações medicamentosas dos, 526*t,* 527
  preparações disponíveis, 529*t*
  química dos, 516-517, 517*f*
Agentes uricosúricos, 635*f,* 636
Agitação, antipsicóticos para, 498. *Ver também* Agentes antipsicóticos
Agomelatina, 281*q*
Agonista inverso do receptor de canabinoides, 565*t*
Agonistas, 5, 6*f*. *Ver também tipos específicos*
  completos, 5, 6*f*
  definição de, 3, 20
  fármacos como mediadores de, 20
  inibição de ligação à molécula por, 5
  inversos, 5-6, 6*f*
  ligação ao receptor de, curvas de concentração-efeito e, 21, 22*f*
  parciais, 5-6, 6*f,* 24-25, 25*f*
  tendenciosos, 137
    em receptores β, 138*q*
Agonistas completos, 5, 6*f*
Agonistas da dopamina, 655-656
  farmacocinética dos, 655
  farmacologia clínica dos
    acromegalia, 656
    hiperprolactinemia, 655, 656*f*
    lactação fisiológica, 655-656
  preparações disponíveis, 661*t*
Agonistas de 5-$HT_{1D/1B}$, 283-285, 284*f,* 285*t*
Agonistas do adrenoceptor α_1-seletivo, 150*t*
Agonistas do adrenoceptor α_2-seletivo, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos de ação direta
Agonistas do receptor B_2, 302
Agonistas do receptor de 5-HT_4 de serotonina, ações laxantes dos, 1064-1065
Agonistas do receptor de cálcio, 764*t*
  para hiperparatireoidismo, 759, 764*t*
  preparações disponíveis, 765*t*
Agonistas do receptor de GABA, 375
Agonistas do receptor de glutamato metabotrópicos, 494-495
Agonistas dos receptores nicotínicos (N) de ação direta, 119*t*
  parciais, no abuso de nicotina, 561, 565*t*
Agonistas inversos, 5, 23, 375
  fármacos antagonistas de receptores β como, 158
Agonistas inversos do receptor de GABA, 375
Agonistas opioides, 544-547, 549*t*
  ações mistas do receptor
    benzomorfanos, 547
    fenantrenos, 546-547, 549*t*
    morfina, 547
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 558, 560*f*
  fortes
    fenantrenos, 544, 549*t*
    fenileptilaminas, 544-545, 549*t*
    fenilpiperidinas, 545, 549*t*
    morfinanos, 545
  leves a moderados
    fenantrenos, 545-546, 549*t*
    fenileptilaminas, 546
    fenilpiperidinas, 546
  orientação dos prescritores de, 546*q*
  para diarreia, 1065
  preparações disponíveis, 550*t*
  tapentadol, 547, 549*t*
  tramadol, 547, 549*t*
Agonistas parciais, 5-6, 6*f,* 24-25, 25*f*
Agonistas tendenciosos, 137
  em receptores β, 138*q*
Agonistas-antagonistas opioides mistos, 531
Agonistas β-seletivos, 137*t,* 145-146, 145*f*
Agonistas β_1-seletivos, 96, 97*t,* 137*t,* 145, 145*f,* 150*t*
  estrutura dos, 145*f*
Agonistas β_2-seletivos, 150*t,* 352*t*
  estrutura dos, 145*f*
  para asma, 340
  preparações disponíveis, 353*t*
Agonistas β_3-seletivos, 150*t*
Agranulocitose, por antipsicóticos, 501
Água superoxidada, 870
Albendazol, para helmintos, 908-910, 909*t*
Albiglutídeo, 739
Albumina, concentração de, na ligação à proteína, 53
Alça de Henle, 250*f,* 252, 252*f*
Alcaloides colinomiméticos, 107, 108*f*. *Ver também tipos específicos*
Alcaloides do esporão de centeio (*ergot*), 286-289, 291*t*
  farmacodinâmica dos, 286-288, 287*t,* 288*f*
  farmacologia clínica dos
    diagnóstico de angina variante, 289
    enxaqueca, 289
    hemorragia pós-parto, 289
    hiperprolactinemia, 289
    insuficiência cerebral senil, 289
  ingestão acidental de, 286
  origens dos, 286
  preparações disponíveis, 291*t*
  química e farmacocinética dos, 286, 287*f,* 287*t*
Alcaloides muscarínicos de ação direta, 119*t*
Alcalose metabólica, inibidores da anidrase carbônica para, 255*t,* 256
Álcoois, 384-395, 394*t*
  álcool isopropílico, 392
  etanol (álcool etílico), 384-392 (*Ver também* Etanol)
  etilenoglicol, 393-394, 394*t*
  interações medicamentosas dos, 390, 1119*t*
  metanol, 392-393, 393*f,* 394*t*
  para antissepsia e desinfecção, 867*t,* 868
Álcool, abuso de, 384-385. *Ver também* Etanol
  em agentes de venda livre, 1092*t*
  farmacologia do, 561
  receptores ionotrópicos no, 561-562
  tratamento do, 391-392, 394*t,* 395*t,* 562, 565*t*
Álcool, distúrbios do uso de, 384. *Ver também* Etanol
  fármacos para, 394*t,* 395*t*
Álcool benzílico, ação ectoparasiticida do, 1040
Álcool desidrogenase, inibidor da, para intoxicação por metanol, 393, 394*t*
Álcool desidrogenase, vias da, 385, 385*f*
Álcool etílico. *Ver* Etanol
Álcool isopropílico (isopropanol)
  ingestão de, 392
  para antissepsia e desinfecção, 867*t,* 868
Aldeídos, 869-970
Aldosterona, 691
Aldosterona, antagonistas da, 221*t*
  para insuficiência cardíaca, 223*t*
Aldosteronismo, corticosteroides para, 687-688
Alefacepte, 962
  para psoríase, 1043-1044
Alelo, 75*t*
  frequência, 75*t*
Alendronato
  para doença de Paget dos ossos, 763
  para metástases ósseas e hipercalcemia, 764*t*
  para osteoporose, 754*q*, 762, 764*t*
Alentuzumabe, 960
Alergia imediata (tipo I) a medicamento, 950, 951*f,* 966-967
Alfaepoietina, 577-578, 577*t,* 582*t*
Alfentanila, 545, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Alfuzosina, 156
Alho *(Allium sativum)*, 1097-1098
Alilaminas
  antifúngico tópico, 832, 833*t*
  dermatológico tópico, 1037
  terbinafina, 833*t*
Alirocumabe, 614
Alisquireno
  em peptídeos vasoativos, 309*t*

booksmedicos.org

no sistema renina-angiotensina, 295*f*, 297*f*, 299
para hipertensão, 188*t*, 189*t*
para insuficiência cardíaca, 217
Alitretinoína, dermatológica, 1050
Allium sativum, 1097-1098
Almorexanto, 378*q*
Aloe, 1064
Alogliptina, 740, 744*t*
Alopurinol
interações medicamentosas de, 1119*t*
para angina de peito, 204
para gota, 636-637, 637*f*
para hipercalciúria, 763
Alosetrona
estrutura química da, 1067*f*
para síndrome do intestino irritável, 1066-1067, 1067*f*
Alprazolam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
estrutura do, 370*f*
para tremor, 483
Alprostadil (PGE_1), 315
estrutura do, 325*f*
para disfunção erétil, 197*q*, 326
para ducto arterial patente, 326-327
Altepase, 595
Alvejantes domésticos, 869
Alvimopana, 548, 549*t*
ação laxativa do, 1064
Alvo do fármaco, 10-11. *Ver também fármacos específicos*
Alvo molecular da rapamicina, (mTOR), 955
Amantadina
para *influenza*, 862
para parkinsonismo, 480
Ambrisentana, 304-305, 306*q*, 310*t*. *Ver também* Endotelinas, inibidores
Ambu, 562
Amebíase, fármacos para, 898-901
emetina e deidroemetina, 899*t*, 901
furoato de dioxanida, 899*t*, 900, 900*f*
iodoquinol, 899-900, 899*t*, 900*f*
metronidazol e tinidazol, 898-899, 899*t*, 900*f*
para formas específicas, 898
preparações disponíveis, 905*t*
sulfato de paromomicina, 899*t*, 900-901, 900*f*
Amenorreia, estrogênios para, 702
Amicacina, 800*f*, 804, 805*t*
para tuberculose, 816*t*, 820
Amilina, 723, 724*t*
Amilnitrito, para angina de peito, 191, 193-199, 199*t*, 206*t*. *Ver também* Nitratos e nitritos, para angina de peito
Amiloide das ilhotas pancreáticas, 740, 744*t*
Amilorida
interações medicamentosas da, 1129*t*
para diurese, 260-262, 260*f*, 261*t*, 267*t*
Aminas
primárias, 9
protonação reversível das, 9-10
quaternárias, 9
secundárias, 9
terciárias, 9
Aminoácidos, neurotransmissores do sistema nervoso central, 363-366. *Ver também tipos específicos*
GABA e glicina, 363-366, 364*t*
glutamato, 363, 364*t*, 365*f*
Aminoglicosídeos, 799-805, 805*t*
amicacina, 800*f*, 804
efeitos adversos dos, 802
estreptomicina, 800*f*, 802-803
farmacocinética e dose única diária de, 800-802
gentamicina, 800*f*, 803
mecanismos de ação dos, 799-800, 801*f*
mecanismos de resistência dos, 800
neomicina e canamicina, 804-805
netilmicina, 800*f*, 804
preparações disponíveis, 806*t*
propriedades fisicoquímicas de, 799, 800*f*
tobramicina, 800*f*, 804
usos clínicos dos, 802
Aminoglutetimida, 692693, 692*f*
Aminopenicilinas. *Ver também* Penicilinas
usos clínicos das, 775
Aminossalicilatos, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*, 1080*t*
efeitos adversos dos, 1073
farmacocinética e farmacodinâmica dos, 10721073
fórmula e preparações os, 1071-1072, 1072*f*
usos clínicos dos, 1073
Amiodarona, para arritmias, 235*t*, 236*t*, 239-240, 246*t*
Amiodarona, tireotoxicose induzida por, 676
Amitriptilina, para profilaxia da enxaqueca, 285
Amnésia, na anestesia, 427*q*
Amobarbital, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
Amodiaquina, para malária, 888*f*, 889*t*, 891
Amoxapina, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos; Agentes tetracíclicos
Amoxicilina, exantema por, 769, 787
AMP cinase, ativação, 614
AMPA, receptores do sistema nervoso central, 363
AMPc (3',5' monofosfato de adenosina cíclico), 30
na liberação de renina, 295, 296*f*
Amplificação, 34
Anacetrapibe, 614
Anacinra, 632, 966
Anafilaxia
histamina na, 275
simpaticomiméticos para, 148-149
Analgesia
na anestesia geral, 428
opioides para, 533*t*, 540-541 (*Ver também* Agonistas opioides)
Analgesia controlada pelo paciente (ACP), opioides na, 541-542
Analgésicos. *Ver também* Opioides; *tipos específicos*
agentes para gota, 635-638, 639*t*
agonistas opioides, 544-547, 549*t* (*Ver também* Agonistas opioides)
cetorolaco, 621*t*, 634
de venda livre, 1088*t*
fármacos anti-inflamatórios não esteroides, 619-625, 621*t*, 639*t*
fármacos antirreumáticos modificadores da doença, 625-633, 639*t*
no envelhecimento, 1027
novos alvos para, canais iônicos e, 538*q*
paracetamol, 65*f*, 634, 639*t*
preparações disponíveis, 639*t*
tramadol, 634
Análogo da PGI_2, 315-316
para hipertensão pulmonar, 326
Análogos da PGE_1, para disfunção erétil, 197*q*
Anastrozol, 714-715
para câncer de mama, 941
Ancilostomose, fármacos para. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
albendazol, 908-909, 909*t*
mebendazol, 912
Androgênios
ovarianos, 707-708
suprarrenais, 692
Androgênios, supressão de, 719, 719*f*, 721*t*
Androgênios e esteroides anabólicos, 716-719. *Ver também tipos específicos*
contraindicações e precauções, 719
efeitos adversos dos, 718-719
efeitos farmacológicos dos, 717
efeitos fisiológicos dos, 716-717
esteroides sintéticos com ações androgênicas e anabólicas, 717, 717*t*
fórmulas de, 717, 717*t*, 721*t*
mecanismos de ação dos, 717
metabolismo dos, 716
síntese dos, 681*f*, 698*f*, 716
usos clínicos dos
abuso de androgênios e de esteroides androgênicos nos esportes, 718
agentes anabólicos proteicos, 718
anemia, 718
distúrbios ginecológicos, 718
envelhecimento, 718
estimuladores do crescimento, 718
osteoporose, 718
terapia de reposição com androgênios em homens, 717-718, 717*t*
Androstenediona
em mulheres, 707-708
metabolismo da, 716
síntese da, 716

booksmedicos.org

Anemia, fármacos para, 567-576. *Ver também agentes específicos*
  ácido fólico, 574-576, 575*q*, 575*f*
  androgênios e esteroides anabólicos, 718
  ferro, 568-572, 569*f*, 569*t*
  preparações disponíveis, 583*t*
  vitamina B_{12}, 572-574, 573*f*
Anemia ferropriva, 570, 570*t*
  fármacos para, 568-572, 569*f*, 569*t*
Anemia megaloblástica, por deficiência de vitamina B_{12}, 567, 583
Anemias. *Ver também tipos específicos*
  nutricionais, 570-571, 570*f*, 581*t*-582*t*
  perniciosa, 570*t*, 574 (*Ver também* Vitamina B_{12}, deficiência de)
Anestesia
  amnésia na, 427*q*
  balanceada, 421, 430
  cirúrgica, 428
  com hipertensão e doença arterial coronariana, 421, 439
  concentração alveolar mínima na, 425*t*, 427, 427*q*
  consciência na, 427*q*
  cuidados anestésicos monitorados na, 421, 422*q*
  efeitos principais da, 421
  imobilidade na, 427*q*
  opioides para, 541
  sedação na, 422*q*
Anestésicos gerais, 421-439. *Ver também tipos específicos*
  inalatórios, 422-427
  intravenosos, 430-438
  mecanismos de ação dos, 421-422
  preparações disponíveis, 438*t*
Anestésicos inalatórios, 422-430
  alvos pressupostos dos, 422, 423*f*
  farmacocinética dos, 422-427
    captação e distribuição nos, 422-426, 423*f*-426*f*, 425*t*
    eliminação dos, 425*t*, 426-427
    estruturas dos, 424*f*
  farmacodinâmica dos
    efeitos cardiovasculares, 428
    efeitos cerebrais, 427-428
    efeitos na musculatura lisa uterina, 429
    efeitos renais e hepáticos, 429
    efeitos respiratórios, 428-429
  potência dos, 425*t*, 426, 427*q*
  toxicidade dos, 429-430
  voláteis vs. gasosos, 422
Anestésicos intravenosos, 430-438
  analgésicos opioides, 438
  anestesia balanceada, 421, 430
  barbitúricos, 423*f*, 431*t*, 432*f*, 433-434
  benzodiazepínicos, 432*f*, 434-435
  cetamina, 431*f*, 431*t*, 436-437
  dexmedetomidina, 431*t*, 437-438
  etomidato, 431*f*, 431*t*, 435-436
  fospropofol, 433
  fundamentos dos, 430
  prática clínica atual com, 438
  propofol, 430-433, 431*f*, 431*t*
  sedativos-hipnóticos, 376
Anestésicos locais, 440-453
  comumente utilizados, 442*t*, 443*t*, 450-452, 453*t*
    articaína, 442*t*, 450-451
    benzocaína, 442*t*, 451
    bupivacaína, 442*t*, 443*t*, 451, 453*t*
    cloroprocaína, 451, 453*t*
    cocaína, 442*t*, 451, 453*t*
    EMLA, 452
    etidocaína, 451
    levobupivacaína, 451
    lidocaína, 442*t*, 443*t*, 452, 453*t*
    mepivacaína, 442*t*, 443*t*, 452
    prilocaína, 443*t*, 452, 453*t*
    ropivacaína, 442*t*, 443*t*, 452, 453*t*
  desenvolvimento histórico dos, 441*q*
  desenvolvimentos futuros em
    fórmulas de liberação contínua em, 452
    redução da toxicidade e aumento da seletividade em, 452
  em agentes de venda livre, 1092*t*
  farmacocinética dos, 441-444
    absorção, 443, 444*f*
    distribuição, 443
    estrutura e propriedades, 442*t*, 443*t*
    metabolismo e excreção, 443-444, 443*t*
  farmacodinâmica dos
    características estrutura-atividade, 445
    fatores neuronais afetando o bloqueio, 446
    mecanismos de ação, 443*f*, 444-445
  farmacologia clínica dos, 446-450
    características do bloqueio clínico, 446-448
    locais de injeção, 446, 447*f*
    ressuscitação com lipídeos, 450*q*
    toxicidade dos, 444*f*, 448-450
  fórmula química dos, 440-441, 442*f*
  preparações disponíveis, 454*t*
Anfetaminas, 140*f*, 146. *Ver também tipos específicos*
  abuso de, 556*t*, 557
  estrutura de, 140*f*
  liberação de transmissores noradrenérgicos por, 94
  ligação à amina biogência no, 563-564, 563*f*
  tratamento da intoxicação por, 1007-1008
Anfotericina B, 825-828, 833*t*
  atividade antifúngica e usos clínicos da, 827
  dermatológica tópica, 1038
  efeitos adversos da, 827-828
  fórmula e farmacocinética da, 825-826, 826*t*
  fórmulas lipídicas de, 826*q*, 826*t*
  mecanismos de ação e resistência à, 826-827, 826*f*
  preparações disponíveis, 834*t*
Angina de peito, 191-194
  definição da, 191
  etiologia da, 191
  fisiopatologia da, 192-194
    demanda miocárdica de oxigênio na, 192, 192*t*
    fluxo sanguíneo coronariano e suprimento miocárdico de oxigênio na, 192
    tônus vascular na, 192-193, 192*t*, 193*f*, 194*f*
  tipos de
    clássica, 191
    de esforço, 191
    instável, 191-192
    vasospástica, 191
  tratamento da (*Ver também agentes específicos*)
    vasodilatadores na, 191-208, 206*t*-207*t* (*Ver também* Vasodilatadores, para angina de peito)
  variante, alcaloides do esporão de centeio para diagnóstico de, 289
Angioedema hereditário, cininas no, 301
Angiotensina, 294-297
  biossíntese da, 294-297, 295*f*
    angiotensina I, 295*f*, 296
    angiotensinase, 297
    enzima conversora de, 296-297, 297*f*
    liberação de renina na, controle da, 295-296, 296*f*
    renina na, 294
  inibição do sistema renina-angiotensina pela, 298-299
  na liberação de renina, 295
Angiotensina, inibidores da, 172, 183-185
  bloqueadores do receptor de angiotensina, 175*t*, 185, 188*t*, 189*t*, 298-299
  inibidores da enzima conversora de angiotensina, 175*t*, 184-185, 188*t*, 189*t*
  mecanismos e sítios de ação da, 183-184, 184*f*
Angiotensina, receptor de, 298
  para tratamento da insuficiência cardíaca, 217
Angiotensina II
  inibidores, para hipertensão, 184-185
  na pressão sanguínea, 297
  no córtex suprarrenal e rins, 297
  no crescimento celular, 297-298
  no sistema nervoso central, 297
Anidulafungina, 831, 833*t*
Anlodipino
  para angina de peito, 202 (*Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio)
  para hipertensão, 175*t*, 183
Ansiedade
  desempenho, antagonistas de receptor β para, 165
  sedativos-hipnóticos para, 378

booksmedicos.org

Antagonismo
  em fármacos antimicrobianos, 882
  fisiológico, 25-26
  químico, 25
Antagonistas. *Ver também tipos específicos*
  competitivos, 23-24, 23*f*
  definição de, 3, 20-21
  farmacológicos, 5, 6*f*
  fármacos como mediadores de, 20-21
  inversos, 6, 7*f*
  irreversíveis, 23*f,* 24
  não competitivos, 23*f,* 24
  neutros, 6
  químicos, 3
Antagonistas, retirada precipitada, 543
Antagonistas adrenocorticais, 692-694
  antagonistas dos mineralocorticoides, 694
  inibidores da síntese e antagonistas de glicocorticoides
    abiraterona, 681*f,* 693
    aminoglutetimida, 692-693, 692*f*
    cetoconazol, 692*f,* 693
    etomidato, 693
    metirapona, 692*f,* 693
    mifepristona (RU-486), 693-694
    mitotano, 692*f,* 694
  preparações disponíveis, 695*t*
  trilostano, 693
Antagonistas benzodiazepínicos, 377-378, 382*t*
Antagonistas da 5-HT_3, antieméticos, 1069, 1080*t,* 1081*t*
Antagonistas da angiotensina, 221*t*
Antagonistas de folatos, 807-810. *Ver também tipos específicos*
  DNA girase, inibidores da, 810-812, 813*t*
  preparações disponíveis, 813*t*
  sulfonamidas, 807-809, 813*t*
Antagonistas de GP IIb/IIIa, 585*f,* 596
Antagonistas de α-adrenoceptores, 152-158, 166*t*
Antagonistas do adrenoceptor α_1-seletivo, para hipertensão, 175*t,* 180, 189*t*
Antagonistas do hormônio de crescimento, 648-649
  análogos da somatostatina, 648-649, 648*f*
  fundamentos dos, 648
  pegvisomanto, 649
Antagonistas do receptor 5-HT_3 de serotonina
  antieméticos, 1069, 1080*t,* 1081*t*
  para síndrome do intestino irritável, 1066-1067, 1067*f*
Antagonistas do receptor B_1, 301
Antagonistas do receptor B_2, 301
Antagonistas do receptor de GABA, 375
Antagonistas do receptor H_1, 275-278, 290*t*
  farmacodinâmica dos, 275-276, 277*t*
  farmacologia clínica dos, 277-278
  química e farmacocinética dos, 275, 276*f,* 277*t*
Antagonistas do receptor H_2, 278, 290*t,* 1054-1056. *Ver também tipos específicos*
  comparações clínicas dos, 1054*t*
  de venda livre, 1087*t*
  efeitos adversos dos, 1056
  farmacodinâmica dos, 1054*t,* 1055, 1055*f*
  interações medicamentosas dos, 1056
  preparações disponíveis, 1081*t*
  prevalência do uso de, 1054
  química e farmacocinética dos, 1054, 1054*t*
  usos clínicos dos, 1055-1056
Antagonistas do receptor H_3, 278-279
Antagonistas do receptor H_4, 278-279
Antagonistas dos mineralocorticoides
  drospirenona, 694
  eplerenona, 694
  espironolactona, 694
Antagonistas opioides, 548, 549*t,* 558
  ação laxante dos, 1064
  preparações disponíveis, 550*t*
Antagonistas seletivos de α_2 adrenoceptor, 158
Antiácidos
  de venda livre, 1088*t*
  interações medicamentosas dos, 1119*t*
  preparações disponíveis, 1081*t*
Antiandrogênios, 719-720, 721*t*
  conversão de precursores esteroides a androgênios, inibidores da, 719*f,* 720, 721*t*
  inibidores da síntese de esteroides, 719-720, 719*f,* 721*t*
  inibidores dos receptores, 719*f,* 720, 721*t*
Antiaterogênese, óxido nítrico para, 332, 333*f*
Antibióticos. *Ver também* Agentes antimicrobianos; *tipos específicos*
  antitumorais
    antraciclinas, 932*t,* 934-935
    bleomicina, 932*t,* 935
    mitomicina, 932*t,* 935
  para malária
    clindamicina, 890*t,* 897
    doxiciclina, 889*t,* 890*t,* 897
    espiramicina, 897
Antibióticos glicopeptídeos, 781-782, 785*t*
  dalbavancina, 782, 785*t*
  teicoplanina, 782, 785*t*
  telavancina, 782, 785*t*
  vancomicina, 773*f,* 781-782, 785*t*
Anticoagulantes, 587-594, 600*t*. *Ver também fármacos específicos*
  farmacologia básica dos, 590-594
    inibidores diretos da trombina
      orais, 593-594
      parenterais, 593
    inibidores diretos do fator Xa orais, 592-593
    inibidores indiretos da trombina, heparina, 587-590, 588*f*
    varfarina e outros cumarínicos, 590-592
  orais, interações medicamentosas dos, 1119*t*-1120*t*
Anticonvulsivantes. *Ver também* Fármacos antiepiléticos
  sedativos-hipnóticos, 376-377
Anticorpos, 947, 950, 951*f*
Anticorpos, imunossupressão, 958-960
  antilinfócito e antitimócito, 959
  desenvolvimento de, 958-959
  imunoglobulinas hiperimunes, 960
  imunoglobulinas intravenosas, 959
  microdoses de imunoglobulina anti-Rh_0(D), 959-960
  moléculas quiméricas, 959
Anticorpos antidigitálicos, para insuficiência cardíaca, 223*t*
Anticorpos monoclonais (MAB), 960-962
  abciximabe, 963
  agentes imunossupressores e anti-inflamatórios, 962-963, 962*f*
  antitumorais, 960-961
  denosumabe, 963
  eculizumabe, 963
  liberação de isotópicos e toxinas para os tumores, 961-962
  palivizumabe, 963
  pegatinibe, 963
  ranibizumabe, 963
  raxibacumabe, 963
Anticorpos monoclonais anti-IgE, para asma, 346, 350, 352*t*
Antidepressivos tricíclicos (ADT), 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos
  farmacocinética dos, 518*t,* 519
  farmacodinâmica dos, 520, 520*t*
  farmacologia clínica dos
    efeitos adversos dos, 525
    interações medicamentosas dos, 526, 1121*t*
  intoxicação por, 117
  preparações disponíveis, 529*t*
  química dos, 515, 516*f*
  tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1008
Antídotos específicos, 1006, 1007*t*
Antiepilépticos, 396-420. *Ver também* Fármacos antiepiléticos
Antiespasmódicos (anticolinérgicos), para síndrome do intestino irritável, 1066
Antígeno 4 associado ao linfótico T (CTLA-4), 948-949
Anti-histamínicos, em agentes de venda livre, 1092*t*
Anti-histamínicos H_1, propriedades antieméticas dos, 1070
Anti-inflamatórios. *Ver também tipos específicos*
  dermatológicos, 1044-1046
    compostos de alcatrão, 1046
    corticosteroides tópicos, 1044-1046, 1045*t,* 1046*t*
  no envelhecimento, 1030
  tópicos de venda livre, 1089*t*

booksmedicos.org

Antimetabólitos, 927-931
  análogos da desoxicitidina
    citarabina, 928*t,* 929-930
    gencitabina, 928*t,* 930
  antagonistas da purina
    cladribina, 928*t,* 931
    fludarabina, 928*t,* 931
    6-tiopurinas, 928*t,* 930-931, 931*f*
  antifolatos
    metotrexato, 927-928, 928*t*
    pemetrexede, 928-929, 928*t*
    pralatrexato, 928*t,* 929
  desenvolvimento de, 927
  fluorpirimidinas
    capecitabina, 928*t,* 929
    5-fluoruracila, 928*t,* 929
Antipiréticos de venda livre, 1088*t*
Antipsicóticos glutamatérgicos, 494-495
Antissepsia, 867*t*
Antissépticos. *ver* Desinfetantes e antissépticos; *tipos específicos*
Antissépticos urinários, 871*t*
  hipurato de metenamina, 867, 871*t*
  mandelato de metenamina, 867, 871*t*
  nitrofurantoína, 866-867, 871*t*
Antitoxina botulínica
  imunização para, 1138*t*
Antitrombina (AT), 586, 587-588, 588*f*
Antitrombóticos, 597, 598*t,* 600*t*
  óxido nítrico, 332, 333*f*
Antitussígenos
  de venda livre, 1089*t*
  opioides, 547, 549*t,* 550*t*
Antiveneno contra picada de escorpião do Arizona, 960
Antiveneno de jararaca, 1139*t*
Antiveneno polivalente imune Fab anticrotálico, 1139*t*
Antivenenos, 960
Antraciclinas, 932*t,* 934-935
Antraquinona, laxantes derivados, 1064
Apixabana, 592-593
Aplicação de licença biológica, 17
Apo B-100, inibição da síntese antisenso, 614
Apolipoproteína B-100, 602, 604*f*
  defeito de ligante familiar, 605*t,* 607
Apomorfina (cloridrato), para parkinsonismo, 480-481, 487*t*
Apraclonidina, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
Aprepitanto, 306, 310*t,* 1069-1070, 1080*t*. *Ver também* Substância P, antagonistas da
Aprisionamento de fármaco, 9, 11*f*
Apriso, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*
Aprotinina, 301, 309*t,* 600
Aquaporina-2 (AQP2), 253, 253*f*
Aquaréticos, 251*t,* 262, 267*t,* 268*t*
Arcitumomabe, 961
Área de superfície, nos cálculos de dosagem, 1022, 1022*t*
Área sob a curva (AUC), 45
Área sob a curva da concentração-tempo no sangue, 47, 47*f*
Área tegmentar ventral (ATV), na adição, 553, 554*f,* 555*q*
Argatrobana, 593
Arginina vasopressina. *Ver* Vasopressina; Agonistas do receptor de vasopressina
Aripiprazol. *Ver também* Agentes antipsicóticos
  para psicoses, 493*f,* 494, 507*t*
  para tiques, 485
β-arrestina, 31, 32*f*
Arrestinas, afinidade aos adrenoceptores da, 137
Arritmias cardíacas
  antagonistas de receptores β para, 164
  bases moleculares e genéticas das, 229*q,* 230*t,* 231*f,* 233*f*
  fisiopatologia das, 224, 225*f*
  mecanismos das, 229-233
    distúrbios na condução do impulso nas, 230-232, 231*f*-233*f*
    distúrbios na formação do impulso nas, 229-230, 231*f*
  tratamento das
    farmacológico, 232-248
    terapia não farmacológica, 242*q*
Arsênico, 991-993
  farmacocinética do, 988*t,* 991
  farmacodinâmica do, 992
  formas de intoxicação com
    gás arsênio, 993
    inorgânica aguda, 992
    inorgânica crônica, 992-993, 993*f*
  história e epidemiologia do, 991
Arteméter, para malária, 891-892
Artemisininas, para malária, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 891-892
Artesunato, para malária, 890*t,* 891-892
Artesunato-amodiaquina, para malária, 891, 891*t*
Artesunato-sulfadoxina-pirimetamina, para malária, 891, 891*t*
Articaína, 442*t,* 450-451. *Ver também* Anestésicos locais
Artrite reumatoide, tratamento, 619-633. *Ver também* Analgésicos; *fármacos específicos*
  estudo de caso, 618, 641
  fármacos anti-inflamatórios não esteroides, 619-625, 621*t*
  fármacos antirreumáticos modificadores da doença, 625-633, 639*t*
Asacol, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*
Asbestos, 984
Ascaridíase, medicamentos. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
  albendazol, 908-909, 909*t*
  mebendazol, 912
  pamoato de pirantel, 915-916
  piperazina, 914
Asenapina, 494
Asma
  fenótipos da, 347-348, 347*f*
  formas de, 337
  infecção respiratória na, 336, 354
  manifestações clínicas e gravidade da, 336-337
  patogênese da, 337-338, 337*f*
  prevalência da, 336
Asma, fármacos para, 336-354, 352*t*. *Ver também fármacos específicos*
  agentes simpatomiméticos, 338-340, 339*f,* 352*t*
    β_2-seletivos, 340
    toxicidades dos, 340
  antagonistas de leucotrienos, 345-346, 346*f,* 352*t*
  anticorpos monoclonais anti-IgE, 346, 352*t*
  antimuscarínicos, 342-344, 343*f*
  corticosteroides
    inalados, 344-345, 352*t*
    sistêmicos, 344-345, 352*t*
  cromoglicato dissódico e neodocromil, 345, 352*t*
  direções futuras na, 347-348, 347*f*
  farmacologia clínica da, 348-351
    antagonistas de leucotrienos, 350
    antagonistas muscarínicos, 349
    anticorpo monoclonal anti-IgE, 350
    broncodilatadores, 348-349
    corticosteroides, 349-350
    outras terapias anti-inflamatórias, 350
    tratamento da asma aguda, 350
  fisiopatologia da asma, 337-338, 337*f*
  metilxantinas, 341-342, 341*f,* 352*t*
  para prevenção, 350-351
  preparações disponíveis, 353*t*
Asparaginase, 938-939
Asparte, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Atazanavir, 843*t,* 851-852
Atenolol, 160*t,* 161. *Ver também* Fármacos antagonistas de receptores β
  estrutura do, 159*f*
  para angina de peito, 206*t*
  para hipertensão, 175*t,* 179
Aterogênese, 602-603
  profilaxia com óxido nítrico contra, 332, 333*f*
Atetose, 472, 485
Ativador. *Ver também* Antagonistas; *tipos específicos*
  alostérico, 5, 6*f*
  do canal de cloro, 1064, 1067-1068
  plasminogênio tecidual, 587, 587*f,* 595
Atividade bactericida vs. bacteriostática, 879, 879*t*
Atividade constitutiva, 5, 21
Atividade elétrica da membrana, íons na, 225-227, 226*f*
Atomexitina, 147
Atorvastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*

booksmedicos.org

Atosibana, 657, 660*t*
  para trabalho de parto prematuro, 202
Atovaquona, para malária, 888*f,* 895-896
Atovaquona-proguanil, para malária, 889*t*
Atracúrio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  estrutura do, 457*f*
  farmacocinética do, 458
  propriedades do, 459*t*
Atropina, 121-129. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
  ações da, 342
  descoberta da, 342
  estrutura da, 121, 122*f*
  farmacodinâmica da, 122-126
  farmacologia clínica da, 126-129
  farmacologia da, 121-126, 121-129
  intoxicação por, 117
  para intoxicação colinérgica, 128
  química e farmacocinética na, 121-122, 122*f,* 123*f*
AUC, área sob a curva, 45
Aumento de leucócitos pós-antibiótico, 879
Autacoides renais
  adenosina, 254
  peptídeos, 254-255
  prostaglandinas, 254
Autoclave, 871
Autoimunidade, 952-953
Automatismos, 414
Autoplex, 599
Autorreceptores, 100, 100*t*
Auxiliar na interrupção do tabagismo, de venda livre, 1091*t*
Auxiliar na perda de peso, de venda livre,1091*t*
Avanços, nos fármacos, 10
Azapropazona, 625
Azatioprina
  ações antirreumáticas da, 626
  para doença inflamatória intestinal, 1074
  para imunossupressão, 957
  TPMT no metabolismo de, 81
Azitromicina, 793, 797*t*
Azois, 828-831, 833*t*
  cetoconazol, 829*f,* 829*t,* 830, 833*t*
  dermatológicos
    orais, 1038
    tópicos, 1037
  efeitos adversos e interações medicamentosas dos, 830
  fluconazol, 829*f,* 829*t,* 830
  interações medicamentosas dos, 1121*t*-1122*t*
  itraconazol, 829*f,* 829*t,* 830, 833*t*
  mecanismos de ação e resistência aos, 829-830
  posaconazol, 829*t,* 831
  preparações disponíveis, 834*t*
  química e farmacocinética dos, 828-829, 829*f,* 829*t*
  tópicos, 832
  usos clínicos dos, 830
  voriconazol, 829*f,* 829*t,* 830
Aztreonam, 770*f,* 780, 785
Azul da prússia, 998-999

B

Bacitracina, 773*f,* 783-784
  dermatológica tópica, 1035
Baclofeno
  ações espasmolíticas do, 466-467, 466*f,* 469*t*
  para dependência e adição, 564
Baixa estatura idiopática, 647
  hormônio de crescimento para, 647
Balismo, 472, 485
Balsalazida, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*
Bambuterol, para asma, 340
Bapineuzumabe, para doença de Alzheimer, 1029
Barbitúricos, 382*t*
  classificação química dos, 370, 371*f*
  curvas dose-resposta para, 369, 370*f*
  estrutura dos, 371*f*
  farmacocinética dos
    absorção e distribuição nos, 374
    excreção nos, 374
    fatores na biodisposição dos, 374
  farmacodinâmica dos, 374-377
    biotransformação nos, 373
  farmacologia clínica dos, 378-379, 378*t*
  interações medicamentosas dos, 1122*t*
  neurofarmacologia dos, 375
  para anestesia, 423*f,* 431*t,* 432*f,* 433-434
Barorreceptor renal, na liberação de renina, 295
Barorreflexo postural, 171, 171*f*
Barreira hematencefálica, 356-357
Bases fracas
  armadilhas de, 9, 10*f*
  definição de, 9
  exemplos de, 10*t*
  ionização de, 9-10
Basiliximabe, 962
Bazedoxifeno, 713, 714*f*
BCNU (carmustina), 923*f,* 924
Beclometasona (dipropionato), 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides inalados (aerossol)
  para asma, 344-345, 352*t*
Bedaquilina, para tuberculose, 816*t,* 821
Belimumabe, 633
Benazepril, para hipertensão, 175*t,* 184-185
Benzamidas, substitutos, 1070
Benzeno, 977
o-benzil-*p*-clorofenol, 869
Benzinidazol, para tripanossomíase e leishmaniose, 903*t,* 904
Benzocaína, 442*t,* 451. *Ver também* Anestésicos locais
  em agentes de venda livre, 1092*t*
Benzodiazepínicos, 382*t*
  abuso dos, 556*t*
  classificação química dos, 369-370, 370*f*
  curvas dose-resposta para, 369, 370*f*
  estrutura dos, 370*f*
  farmacocinética dos
    absorção e distribuição, 374
    biodisposição, 374
    excreção, 374
  farmacodinâmica dos, 374-377
    biotransformação, 372-373, 373*f,* 373*t*
  farmacologia clínica dos, 378-379, 378*t*
  ligantes do sítio de ligação dos, 375
  para abstinência do etanol aguda, 394*t,* 562, 565*t*
  para anestesia, 432*f,* 434-435
  para epilepsia, 413-414, 418*t*
  propriedades antieméticas dos, 1070
  receptores ionotrópicos nos, 561
Benzofenonas, em filtros solares, 1041
Benzomorfanos, ações mistas no receptor dos, 547
Bepridil, para angina de peito, 201. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
Berílio, 985
Betametasona, 683*f,* 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Betanecol, 107, 107*f,* 119*t*
Betanidina, 177
Betaxolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β
  para hipertensão, 179
Bevacizumabe, 937*t,* 938, 960
Bexaroteno, dermatológico, 1050
Bezafibrato, 610
Bezold-Jarisch, reflexo de, 281
BIBP3226, 310*t*. *Ver também* Neuropeptídeo I, antagonistas do
Bicalutamida, 719*f,* 720
  para câncer de próstata, 942
Bicarbonato de sódio, ações antiácidas do, 1054
Bifenilas coplanares, 983
Bifenilas polibromadas (PBB), 983
Bifenilas policloradas (PCB), 982-983
  biomagnificação das, 974*q*
Bifosfonatos
  na homeostasia óssea, 754-755, 755*f,* 765*t*
  para doença de Paget do osso, 763
  para hipercalcemia, 757, 764*t*
  para metástases ósseas, 764*t*
  para osteoporose, 754*q,* 762, 764*t*
Biguanidas, 736-737, 743*t*
BIIE0246, 310*t*. *Ver também* Neuropeptídeo I, antagonistas do
Bimatoprosta
  oftálmica, 1049
  para glaucoma, 328

booksmedicos.org

Bioacumulação, 974*q*
Biodisponibilidade, 47-48
  eliminação de primeira passagem na, 43*t*-44*t,* 47-48
  extensão da absorção na, 47, 47*f,* 47*t*
  taxa de absorção na, 47*f,* 48
Biológicos, para inflamação, 619
Biomagnificação, 974*q*
Biotransformação de fármacos, 56-73
  enzimas hepáticas P450 em, 59-61, 62*t*
  metabolismo de fármacos na
    para produtos tóxicos, 63, 65*f*
    relevância clínica da, 64-71
  microbiota intestinal comensal em, 69
  na disposição de fármacos, 57, 57*f*
  necessidade de, 56-57
  no fígado, 57-58
  reações de fase I na, 57, 57*f*
    sistema oxidase de função microssomal mista e, 58-59, 58*f*
  reações de fase II em, 57, 57*f,* 62-63, 63*f,* 64*t*
Biperideno, para parkinsonismo, 481, 481*t,* 487*t*
Bipiridilos, herbicidas, 981*f,* 982
Bipiridinas, para insuficiência cardíaca, 216, 222*t*
Bisacodil, 1064
Bisoprolol. *Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β
  para hipertensão, 179
  para insuficiência cardíaca, 218, 219, 221*t*
Bitionol, 909*t,* 910
Bitopertina, 494-495
Bivalrudina, 593
Bleomicina, 932*t,* 935
Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas), 121-129
  anticolinérgicos, 131*t,* 132*t*
  farmacodinâmica dos, 122-126
    efeitos em sistemas orgânicos, 122-126
      glândulas sudoríparas, 126
      olhos, 103*f,* 124-125, 124*f*
      sistema cardiovascular, 91*f,* 109*f,* 125, 125*f*
      sistema nervoso central, 122-124
      sistema respiratório, 125
      trato gastrintestinal, 124*t,* 125-126, 126*f*
      trato geniturinário, 126, 126*f*
    mecanismos de ação, 122, 124*t*
  farmacologia clínica dos, 126-129
    aplicações terapêuticas dos, 126-129
      cardiovasculares, 127
      gastrintestinal, 127, 128*t*
      intoxicação colinérgica, 128-129
      oftalmológica, 126-127, 127*t*
      respiratória, 123*f,* 127
      sistema nervoso central, 126
      urinária, 127-128, 128*t*
    contraindicações, 129
    efeitos adversos dos, 129
  para asma, 342-344, 343*f* (*Ver também fármacos específicos*)
    descoberta dos, 342
    mecanismos de ação dos, 342-343, 343*f*
    preparações disponíveis, 353*t*
    usos clínicos dos, 343-344, 349
  para parkinsonismo, 481, 481*t,* 487*t*
  química e farmacocinética dos, 121-122, 122*f,* 123*f*
Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)
  no sistema renina-angiotensina, 298-299
  nos peptídeos vasoativos, 309*t*
  para hipertensão, 175*t,* 185, 188*t,* 189*t*
  para insuficiência cardíaca, 221*t*
    crônica, 219
    preparações disponíveis, 223*t*
Bloqueadores dos canais de cálcio
  interações medicamentosas dos, 1123*t*
  na contração do músculo liso, 192-193, 193*f*
  para angina de peito, 191, 199-203, 206*t*
    canais de cálcio ativados por voltagem, 199*t*
    descoberta e história dos, 199-200
    farmacodinâmica dos, 200*t,* 201-202
    mecanismos dos efeitos clínicos dos, 202
    nitratos com, 205, 205*t*
    preparações disponíveis, 208*t*
    química e farmacocinética dos, 200, 200*f,* 200*t*
    toxicidade dos, 202
    uso clínico dos, 202-203
  para arritmia, 241-242, 247*t*
    diltiazem, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
    verapamil, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
  para hipertensão, 175*t,* 183, 189*t*
  para insuficiência cardíaca crônica, 219
  para profilaxia da enxaqueca, 285
  preparações disponíveis, 247*t*
  tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1009
Bloqueadores ganglionares. *Ver também tipos específicos*
  aplicações clínicas dos, 131, 131*t*
  farmacodinâmica dos, 130
  farmacologia dos, 130-131
  na resposta cardiovascular à fenilefrina, 141, 144*f*
  para hipertensão, 177, 189*t*
  preparações disponíveis, 132*t*
  química e farmacocinética dos, 130, 130*f*
  toxicidade dos, 131, 131*t*
β-bloqueadores. *Ver* Fármacos antagonistas de receptor β
Bloqueio cardíaco, 230-232, 231*f*-233*f*
Bloqueio de ramo nodal, 230-232, 231*f*-233*f*
Bloqueio de Wolff-Chaikoff, 664*f,* 665
Bloqueio do nódulo AV, 230-232, 231*f*
Boceprevir, para hepatite C, 856*t,* 859-860
Bócio
  atóxico, 676
  multinodular tóxico, 675
  uninodular tóxico, 675
Bomba de sódio, 211*f,* 214, 226
Bopindolol, 162. *Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β
Bortezomibe, para mieloma múltiplo, 941
Bosentana, 304-305, 306*q,* 310*t*. *Ver também* Endotelinas, inibidores
  para insuficiência cardíaca, 217
Bosutinibe, 936
Botânicos. *Ver* Ervas medicinais
Botulismo, antitoxina heptavalente equina, tipos A-G, 1138*t*
Botulismo, imunoglobulina para, 1138*t*
Brentuximabe vedotina, 961-962
Brimonidina, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
  para acne, 1043
Brinzolamida, 255-256, 255*t,* 267*t*
  para glaucoma, 255
Brivaracetam, 407, 417
Bromocriptina, 150*t,* 286-289, 291*t*. *Ver também* Alcaloides do esporão de centeio; Fármacos simpaticomiméticos
  como agonistas da dopamina, 655-656
  para diabetes melito, 741, 744*t*
  para doença de Parkinson, 478, 487*t*
  para hiperprolactinemia, 289
Broncodilatadores. *Ver também tipos específicos*
  para asma, 348-349
Brugia malaii, citrato de dietilcarbamazina para, 910-911
Brugia timori, citrato de dietilcarbamazina para, 910-911
Bucindolol, 162
Budesonida. *Ver também* Corticosteroides inalados (aerossol)
  para asma, 344-345, 352*t*
  para doença inflamatória intestinal, 1073
Bumetanida, para diurese, 257-259, 257*t,* 258*t,* 267*t*
Bupivacaína, 442*t,* 443*t,* 451, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
  cardiotoxicidade da, 441*q,* 449
    ressuscitação com lipídeos para reversão de, 449, 450*q*
  desenvolvimento histórico da, 441*q*
Buprenorfina
  ações mistas dos receptores de, 546-547, 549*t*
  para adição por opioides, 558, 565*t*
Bupropiona
  intoxicação/superdosagem de
    tratamento da, 1008
    tratamento das convulsões na, 1001, 1012
  para abuso de nicotina, 561
  para depressão, 528*t*
    farmacocinética da, 518*t,* 519

booksmedicos.org

farmacodinâmica da, 520*t*, 521
farmacologia clínica da
efeitos adversos da, 525
interações medicamentosas da, 526*t*, 527
preparações disponíveis, 529*t*
química da, 516-517, 517*f*
Buspirona, 282, 371, 379*t*, 382*t*. *Ver também* Serotonina (5-HT), agonistas do receptor
Busserrelina, 652-654, 715
Bussulfano, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
Butabarbital, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
Butenafina, 1037
Butirilcolinesterase (BCHE), 68
inibidores de colinesterase nas, 107
polimorfismos genéticos nas, 67*t*, 68
Butirofenona, derivados da, para psicose, 494, 494*t*, 507*t*
Butirofenonas, 490-502, 492*f*, 507*t*. *Ver também* Agentes antipsicóticos
estrutura de, 492*f*
propriedades antieméticas das, 1070
Butorfanol, ações mistas do receptor de, 547
Butoxamina, 163. *Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β

C

C6, 130-131, 130*f*. *Ver também* Bloqueadores ganglionares
Cabazitaxel, 933
Cabergolina, 655-656, 656*f*. *Ver também* Agonistas da dopamina; Alcaloides do esporão de centeio
para hiperprolactinemia, 289
Cadeias paravertebrais, 88
Cádmio, 985
Cafeína
ações diuréticas da, 257
em agentes de venda livre, 1092*t*
estrutura da, 341*f*
para asma, 341-342
Cainato, receptores, no sistema nervoso central, 363
Calcimiméticos
na homeostasia óssea, 756
para hiperparatireoidismo, 759
Cálcio
na atividade elétrica da membrana, 225-226, 226*f*
na homeostasia óssea, 747, 748*f*
níveis séricos anormais de
hipercalcemia, 757-758
hipocalcemia, 758-759
para hiperfosfatemia, 759
para hipocalcemia, 758
para o osso, 764*t*, 765*t*
para oxalúria entérica, 764
Calcipotrieno, 764*t*. *Ver também* Vitamina D
para homeostasia óssea, 751, 751*t*
para psoríase, 1033, 1043, 1051
Calcipotriol, para homeostasia óssea, 751, 751*t*
Calcitonina
na homeostasia óssea, 748, 749*f*, 753
para doença de Paget do osso, 763
para hipercalcemia, 757, 764*t*
para osteoporose, 762, 764*t*
Calcitriol
para doença renal crônica, 760
para homeostasia óssea, 764*t* (*Ver também* Vitamina D)
para psoríase, 1033, 1043, 1051
para raquitismo
hereditário resistente à vitamina D, 762-763
para pseudodeficiência de vitamina D, 762
Cálculos
de oxalato de cálcio, 764
renais
por diuréticos poupadores de potássio, 262
por inibidores da anidrase carbônica, 255*t*, 256
Cálculos biliares, terapia com ácidos biliares, 1077-1078, 1080*t*, 1081*t*
Calicreína, inibidores da, 311*t*
Calicreínas, 299
Camptotecinas, 932*t*, 934
Canabinoides, 556*t*, 557-558
ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t*, 558-559, 560*f*
propriedades antieméticas dos, 1071, 1080*t*
Canagliflozina, 256-257, 267*t*, 268*t*
para diabetes melito, 740, 744*t*
Canais de cálcio, ativados por voltagem, 199*t*
Canais de cloreto
CFTR, 244*q*
na fibrose cística, 245
versatilidade do complexo receptor de GABA nos, 374, 374*f*, 376*q*
Canais de cloreto, fármacos de
para arritmia, 244
preparações disponíveis, 247*t*
Canais de potássio, 225
Canais de sódio, 226
estado antiarrítmico e uso dependente de bloqueio de, 232, 234*f*
no potencial de ação cardíaco, 227-228, 227*f*
potencial de repouso do, 228, 228*f*
Canais de sódio, bloqueadores dos, para angina de peito, 203-204, 207*t*, 208*t*
Canais de sódio, bloqueadores dos, para arritmia, 233-239, 235*t*, 236*t*, 246*t*
classe 1A
disopiramida, 235*t*, 236-237, 236*t*, 246*t*
procainamida, 233-235, 235*t*, 236*t*, 246*t*
quinidina, 235-236, 235*t*, 236*t*, 246*t*
classe 1B
lidocaína, 235*t*, 236*t*, 237-238, 237*f*, 246*t*
mexiletina, 235*t*, 236*t*, 238, 246*t*
classe 1C
flecainida, 235*t*, 236*t*, 238, 246*t*
moricizina, 235*t*, 236*t*, 239, 246*t*
propafenona, 235*t*, 236*t*, 238-239, 246*t*
preparações disponíveis, 247*t*
Canais dependentes de ligante, 28-29, 29*f*
no sistema nervoso central, 357, 357*f*
Canais dependentes de voltagem, 29. *Ver também tipos específicos*
no sistema nervoso central, 357, 357*f*
Canais epiteliais de sódio, 253, 253*f*
Canais iônicos. *Ver também tipos específicos*
alvos de novos analgésicos e, 538*q*
dependente de ligante, 28-29, 29*f*
dependente de voltagem, 29
na adição, 553, 554*f*, 556*t*
no sistema nervoso central, 357-358, 357*f*
toxinas naturais para, 358*q*, 358*t*
Canal epitelial de sódio (CENa), 253, 253*f*
Canamicina, 804-805
para tuberculose, 820
Canaquinumabe, 632, 962, 966
Câncer, quimioterapia do, 918-945. *Ver também fármacos específicos*
adjuvante, 920
agentes alquilantes, 922-927
agentes antimicrobianos, 767, 767*f*
antibióticos antitumorais
antraciclinas, 932*t*, 934-935
bleomicina, 932*t*, 935
mitomicina, 932*t*, 935
antimetabólitos, 927-931 (*Ver também* Antimetabólitos)
asparaginase, 938-939
associações medicamentosas na, 921-922
cinética do ciclo celular e efeito anticâncer na, 920-921, 920*f*, 921*f*, 921*t*
dermatológica
alitretinoína, 1050
bexaroteno, 1050
romidepsina, 1050-1051
vismodegibe, 1050-1051
vorinostate, 1050-1051
dosagem de fatores na, 922
farmacologia clínica da, 939-944
câncer de cérebro, 944
câncer de mama
estágios I e II, 941-942
estágios III e IV, 942
câncer de ovário, 943
câncer de próstata, 942

booksmedicos.org

câncer de testículo, 944
fundamentos da, 939
leucemia aguda
adulto, 939
infância, 939
leucemia crônica
linfocítica, 940
mieloide, 939-940
linfoma
de Hodgkin, 940
não Hodgkin, 940-941
melanoma maligno, 944
mieloma múltiplo, 941
neoplasias gastrintestinais, 942-943
neoplasias secundárias, 944
fármacos de produção natural, 931-934, 932*t*
alcaloides da vinca, 931-933, 932*t*
camptotecinas, 932*t,* 934
epidofilotoxinas, 932*t,* 934
taxanos e outros fármacos antimicrotúbulos, 932*t,* 933-934
imatinibe e outros inibidores da tirosina-cinase, 936, 937*t*
indução primária, 919
inibidores do receptor do fator de crescimento, 936-938, 937*t*
neoadjuvante, 919-920
resistência medicamentosa na, 922
Câncer. *Ver também tipos específicos*
causas de, 918-919
epidemiologia do, 918
modalidades de tratamento para, 919-920
por contraceptivos hormonais femininos, 711
Câncer de cérebro, quimioterapia para, 944
Câncer de mama
por contraceptivos hormonais femininos, 711
quimioterapia para
estágios I e II, 941-942
estágios III e IV, 942
Câncer de ovário, quimioterapia para, 943
Câncer de próstata, tratamento do
agonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas, 653-654
degarrelix e abarrelix, 655
quimioterapia, 942
supressão androgênica, 719, 719*f,* 721*t*
Câncer testicular, quimioterapia para, 944
Candesartana
em peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 185
para insuficiência cardíaca, 217
Canetas injetoras portáteis de insulina, 730
Canglifozina, 256-257, 267*t*
Capa (κ), receptores opioides, 531, 532*t*
Capecitabina, 928*t,* 929
di-hidropirimidina desidrogenase na, 78*t,* 80
Capreomicina, para tuberculose, 816*t,* 820
Capromabe pendetida, 962
Capsaícina, 96
Capsaícina, receptores de (TRPV1, TRPA1), 538*q*
Captopril
no sistema renina-angiotensina, 298
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 175*t,* 184-185, 188*t*
para insuficiência cardíaca, 217
Carbacol, 107, 107*f,* 119*t*
Carbamazepina, 508*t*
interações medicamentosas da, 1123*t*-1124*t*
para convulsões, 401*f,* 402-403, 418*t*
para transtorno bipolar, 507, 508*t*
Carbapenêmicos, 770*f,* 781, 785*t*
Carbaril, 113, 113*f*
Carbidopa, 474*f,* 487*t*. *Ver também* Parkinsonismo
Carbidopa-levodopa, para parkinsonismo, 474*f,* 476, 487*t*
Carbimazol, 670-671, 671*f*
Carbonato de cálcio, ações antiácidas do, 1054
Carboplatina, 925-927, 926*t*
Carboprosta trometamina
estrutura de, 325*f*
para aborto, 324-325
Carboximaltose férrica, para anemia ferropriva, 572, 581*t*
Carboxipenicilinas, 775. *Ver também* Penicilinas
Cardiopatia isquêmica
antagonistas de receptor β para, 163-164, 163*f,* 164*f*
epidemiologia da, 191
Cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), para arritmias cardíacas, 242*q*
Cardo mariano *(Silibum marianum)*, 1100-1101
Carfilzomibe, para mieloma múltiplo, 941
Cariprazina, 494
Carmustina (BCNU), 923*f,* 924
Carperitida (ANP), nos rins, 254
Carperitida, 303. *Ver também* Peptídeos natriuréticos
nos peptídeos vasoativos, 310*t*
para insuficiência cardíaca, 217
Carprofeno, 625
Carteolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
para hipertensão, 179
Carvão ativado, 1006
Carvedilol, 156, 160*t,* 162-163. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
constantes de dissociação e enantiômeros do, 4, 4*t*
para hipertensão, 179-180
para insuficiência cardíaca, 218, 219, 221*t*
Cáscara, 1064
Cascata da coagulação, 585-587, 585*f*
complexo de fator-VIIa tecidual na, 585-587, 586*f*
fibrinólise na, 587, 587*f*
fundamentos da, 585, 586*f,* 586*t*
Cascavel, hiperimunoglobulina para, 960
Caspofungina, 831, 833*t*
Catárticos, para eliminação de toxinas, 1006
Catecolaminas. *Ver também tipos específicos*
biossíntese das, 92, 94*f*
endógenas, 142*t,* 143*f,* 144-145
metabolismo das, 94-96, 95*f*
Catecol-*O*-metiltransferase (COMT), 139
metabolismo das catecolaminas por, 95*f*
Catecol-*O*-metiltransferase (COMT), inibidores da, para parkinsonismo, 479-480, 487*t*
Catumaxomabe, 960-961
CB_1, receptores cerebrais, 365*t,* 368
Cefalosporinas, 770*f,* 776-780, 785*t*
dosagem das, 777*t*
efeitos adversos das, 779-780
para estafilococos resistentes à meticilina, 776*f,* 777*t,* 779
preparações disponíveis, 786*t*
primeira geração, 776-778, 776*f,* 777*t*
quarta geração, 776*f,* 777*t,* 779
química e estrutura das, 770*f,* 776, 776*f*
segunda geração, 776*f,* 777*t,* 778
terceira geração, 776*f,* 777*t,* 778-779
Cefamicina, 778
Celecoxibe, 621*t,* 623
Celiprolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
Células apresentadoras de antígeno (APC), 947, 948*f*
albendazol, 908-910, 909*t*
bitionol, 909*t,* 910
citrato de dietilcarbazina, 909*t,* 910-911
ivermectina, 909*t,* 911-912
mebendazol, 909*t,* 912
metrifonato, 909*t,* 912-913
niclosamida, 909*t,* 913
oxamniquina, 909*t,* 913-914
pamoato de pirantel, 909*t,* 915-916
piperazina, 909*t,* 914
praziquantel, 909*t,* 914-915
preparações disponíveis, 909*t,* 916
tiabendazol, 909*t,* 916
Células intercaladas, 253, 253*f*
Células marca-passo, 225*f,* 227
Células principais, 253, 253*f*
Células semelhantes à enterocromafins, 1053, 1053*f*
Células-tronco do sangue periférico (CTSP), 578-580, 579*f*
Certolizumabe
para distúrbios reumáticos, 629-630, 630*f*
para doença inflamatória intestinal, 1075-1076, 1075*t*
Cestódeos, medicamentos. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
praziquantel, 914

booksmedicos.org

Cetamina
abuso de, 556*t*, 557
para analgesia, nos canais iônicos, 538*q*
para anestesia, 431*f*, 431*t*, 436-437
para depressão, 514
receptores ionotrópicos na, 562
enantiômeros de, 4, 4*t*
Cetanserina, 285-286, 290*t*
Cetirizina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor H_1
Cetoacidose diabética, 724
insulina para, 731
Cetoconazol
ação antagonista adrenocortical do, 692*f*, 693
como antiandrogênios, 719-720, 719*f*
como antifúngico, 829*f*, 829*t*, 830, 833*t*
dermatológico tópico, 1037
tópico, 832, 833*t*
Cetoconazol, 692*f*, 693
metirapona, 692*f*, 693
mifepristona (RU-486), 693-694
mitotano, 692*f*, 694
trilostano, 693
Cetolídeos, 794, 797*t*, 798*t*
Cetonas (inalantes), receptores ionotrópicos nas, 562
Cetoprofeno, 621*t*, 624
Cetorolaco, 621*t*, 634
Cetrorrelix, 654-655
Cetuximabe, 936-938, 937*t*, 961
Cevimelina, 119*t*
CFTR, gene, 244*q*
CFTR, mutações do, 244*q*
CHOP, para linfoma não Hodgkin, 940
Choque séptico, inibidores de óxido nítrico para, 332-333, 333*t*
Chumbo, 987-991
epidemiologia do, 987
farmacocinética do, 987-988, 988*t*
farmacodinâmica do, 988-990
intoxicação por chumbo inorgânico, 988*t*, 990
intoxicação por chumbo orgânico, 990
quelação para, 995, 1000
tratamento da
intoxicação por chumbo inorgânico, 990-991
intoxicação por chumbo orgânico, 991
Cianeto, tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1010, 1010*t*
Cianeto de hidrogênio, tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1010, 1010*t*
Cianocobalamina, para deficiência de vitamina B_{12}, 572, 574, 581*t*
Ciclesonida, para asma, 344
Ciclo menstrual, 696, 697*f*
Ciclo sono-despertar, receptores de melatonina no, 372*q*
Ciclobenzaprina, 469*t*
Ciclodienos, 978-979, 978*t*, 981*f*
Ciclofosfamida, 922-927, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
ações antirreumáticas da, 626
metabolismo da, 924, 925*f*
para imunossupressão, 957
Ciclopentolato, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Ciclopirox olamina, dermatológica tópica, 1037
Cicloplegia, por atropina, 124-125, 124*f*
Ciclospasmo, 101*q*
Ciclosporina (ciclosporina A, CSA)
ações antirreumáticas da, 626-627
interações medicamentosas da, 1125*t*
para imunossupressão, 955
Ciclosserina, 773*f*, 784
para tuberculose, 816*t*, 820
Cicloxigenases, 314-316, 315*f*
Cidofovir, para citomegalovírus, 840*t*, 841-842
Cilastatina, 781
Cilostazol, 597
para doença arterial periférica e claudicação intermitente, 206
Cimetidina, 278, 290*t*, 1054-1056. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_2
interações medicamentosas da, 1124*t*
Cinacalceto
na homeostasia óssea, 756
para hiperparatireoidismo, 759, 764*t*
Cinases do receptor acoplado à proteína G (GRKs), 31, 32*f*
dessensibilização por, 137
Cinchonismo, 893
Cinetose
antagonistas do receptor de H_1 para, 278
bloqueadores de receptores muscarínicos para, 126
Cinina, inibidores da, 301-302, 309*t*
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
preparações disponíveis, 311*t*
Cinina-calicreína, sistema, 299-300, 300*f*
fármacos que afetam o, 301-302, 309*t*
Cininas, 299-301
biossíntese das
calicreínas na, 299, 300*f*
cininogênios na, 299-300, 300*f*
efeitos fisiológico e patológico das
na inflamação e dor, 301
nas glândulas endócrinas e exócrinas, 300-301
no angioedema hereditário, 301
no sistema cardiovascular, 300
formação e metabolismo das, 300, 300*f*
Cininase II, na biossíntese da angiotensina, 296-297, 297*f*
Cininogênios, 299-300
Ciproeptadina, 285
Ciprofloxacino, para tuberculose, 816*t*
Ciproterenona, acetato de, 719*f*, 720
para contracepção em homens, 721
Cirrose hepática, diuréticos para, 265
Cirurgia, náuseas e vômitos após, antagonistas do receptor de 5-HT_3 para, 1069, 1080*t*, 1081*t*
Cirurgia de emergência por traumatismo, relaxantes musculares para, 455, 471
Cisaprida, 285
interações medicamentosas da, 1124*t*-1125*t*
Cisatracúrio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
farmacocinética do, 458
propriedades do, 459*t*, 469*t*
Cisplatina, 925-927, 926*t*
Cisticercose, praziquantel para, 914
Citalopram, 528*t*. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
intoxicação por, tratamento da, 1008
Citarabina (ara-C), para imunossupressão, 928*t*, 929-930, 958
Citisina para abuso de nicotina, 561, 565*t*
Citocinas, 964-966, 965*t*
inibidores, 966
receptores, 28, 29*f*
Citocinas quimiotáticas (quimiocinas), 947
Citocromo P450 oxidorredutase (POR, CYP), 58, 60*t*-61*t*
Citomegalovírus (CMV), agentes contra, 839-842
cidofovir, 840*t*, 841-842
foscarnete, 840*t*, 841
fundamentos do, 839-840
ganciclovir, 840-841, 840*t*
imunoglobulina para citomegalovírus, 1138*t*
valganciclovir, 840*t*, 841
Citopenia, agentes, 567-583
agentes para anemia, 567-576, 581*t*-583*t*
fatores de crescimento hematopoiéticos, 576-581, 582*t*
preparações disponíveis, 583*t*
Cladribina, 928*t*, 931
Claritromicina, 792*f*, 793, 797*t*
Claudicação intermitente, 205-206, 208*t*
Clevidipino, para hipertensão, 183
Clindamicina, 794, 797*t*, 798*t*
para acne, 1036
para malária, 890*t*, 897
Clobazam, para convulsões, 414, 418*t*
Clofazimina, 823
Clomifeno, 699*f*, 713, 714*f*, 715-716
Clonazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
para convulsões, 413-414, 418*t*
para síndrome das pernas inquietas, 486

booksmedicos.org

Clonidina, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
para hipertensão, 175*t,* 17-177
para tiques, 485, 487*t*
Clonorquíase, praziquantel para, 914
Clopidogrel
CYP2C19 no metabolismo de, 78*t,* 80
efeitos antiplaquetários do, 596
para doença arterial periférica e claudicação intermitente, 206
Clorambucila, 922-927, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
Cloranfenicol, 795-796, 797*t*
interações medicamentosas do, 1124*t*
Clorazepato, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Clorazepato dipotássico, para convulsões, 414
Clordiazepóxido, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
estrutura do, 370*f*
para abstinência do etanol aguda, 394*t*
Cloreto (Cl^-), na atividade elétrica da membrana, 225-226, 226*f*
Cloreto de amônia, para intoxicação por metanfetaminas, 1, 19
Cloreto de benzalcônio, 869
Clorexidina, 867*t,* 868
Clorfeniramina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Cloro, 869
2-clorodesoxiadenosina (cladribina), 928*t,* 931
Clorofenotano (DDT), 978-979, 978*t,* 981*f*
Clorofenoxi, herbicidas, 980-981, 981*f*
Clorofórmio, 977-978
metil, 977-978
Cloroprocaína, 451, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
Cloroquina, 626, 887-891, 889*t*
ação antimalárica e resistência à, 887
contraindicações e cuidados com, 891
efeitos adversos da, 890-891
para malária, 887-891, 889*t,* 890*t*
química e farmacocinética da, 887, 888*f*
usos clínicos da
abscesso hepático amebiano, 890
quimioprofilaxia, 889*t,* 890
tratamento, 889-890, 889*t,* 890*t*
Clorotiazida, 259-260, 259*f,* 267*t*
Clorotrianiseno, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Clorpromazina, 156. *Ver também* Agentes antipsicóticos
para psicose, 492*f,* 493-494, 494*t,* 507*t*
Clorpropamida, 733-735, 734*f,* 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Clortalidona, 259-260, 259*f,* 267*t*
Clostridium difficile, tratamento e antissepsia para, 865, 872
Clotridrato de colesevelam, para diabetes melito, 741, 744*t*
Clotrimazol
dermatológico, 1037
tópico, 832
Clotrimazol-dipropionato de betametasona, creme, 1037
Clozapina, 493*f,* 494, 507*t*
Club drugs (drogas de festa), 563
Coagulação
estrogênios na, 701
mecanismos da, 584-585
Coagulação intravascular disseminada (CID), 587
Cobicistate, 847
Cobra coral
antiveneno, 1139*t*
hiperimunoglobulina, 960
Cocaína, 139*f,* 442*t,* 451, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
abuso de, 556*t,* 557
adição à, 552, 566
desenvolvimento histórico da, 441*q*
ligação a aminas biogênicas, 562-563, 563*f*
no NET, 93
no transportador de dopamina, 562-563, 563*f*
usos clínicos da, 147
Codeína, 545-546, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
antitussígeno, 547, 549*t*
ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 558, 560*f*
atividade do CYP2D6 no metabolismo de, 78*t,* 79-80
Codificação de polimorfismos de nucleotídeo único (cSNPs), 75*t*
Coeficiente de partição lipídica:aquosa, 8
Coeficiente de partição sangue:gás, 424, 425*f,* 425*t*
Coenzima Q10, 1103-1104
Cogumelos, intoxicação por
bloqueadores de receptores muscarínicos para, 129
tipos de, 129
Colchicina, interações medicamentosas da, 1125*t*
Colecalciferol. *Ver também* Vitamina D
para homeostasia óssea, 764*t*
Colecistocinina (CCQ), 92*t*
Colesevelam, 613, 616*t*
para diarreia, 1065
Colesteril, ésteres, 602
Colesterol, diretrizes atuais, 605*t*
Colesterol, na membrana celular, 826
Colesterol α-hidroxilase, 607
Colestipol, 613, 616*t*
para diarreia, 1065
Colestiramina, 613, 616*t*
para diarreia, 1065
Colina, ésteres, 107, 107*f,* 108*f,* 108*t*
Colina acetiltransferase (ChAT), 90, 91*f*
Colinoceptores, 92, 96, 97*t*. *Ver também* Receptores muscarínicos (M); Receptores nicotínicos (N)
definição de, 96
subtipos e características dos, 105-106, 106*t*
Colinoceptores, estimulantes dos, 105. *Ver também* Colinomiméticos
Colinomiméticos, 105-120. *Ver também tipos específicos*
classificação dos, 105
espectro de ação dos, 88*f,* 101*f,* 105-107, 106*f,* 106*t*
farmacologia clínica dos, 115-118, 119*t,* 120*t*
toxicidade dos
estimulantes muscarínicos, de ação direta, 117
estimulantes nicotínicos, de ação direta, 117-118
inibidores da colinesterase, 118
usos clínicos dos
coração, 117
intoxicação por fármaco antimuscarínico, 117
junção neuromuscular, 109*f,* 116-117
olhos, 103*f,* 116
sistema nervoso central, 117
tratos GI e urinário, 116
mecanismo de ação dos, 91*f,* 106*f,* 107
Colinomiméticos, de ação direta, 107-113, 119*t*
farmacodinâmica dos, 106*t,* 108-113
efeitos sobre sistemas orgânicos, 110-113, 110*t,* 111*f*
glândulas secretoras, 112
junção neuromuscular, 106*t,* 109*f,* 112-113
olhos, 110
sistema cardiovascular, 99*f,* 110-111, 110*t,* 111*f,* 196*f*
sistema nervoso central, 108*f,* 112
sistema nervoso periférico, 101*f,* 108*f,* 112
sistema respiratório, 111
trato gastrintestinal , 111-112
trato geniturinário, 112
mecanismos de ação, 106*t,* 108-110, 109*f*
mecanismos de ação dos, 91*f,* 106*f,* 107
preparações disponíveis, 120*t*
química e farmacocinética dos, 107, 107*f,* 108*f,* 108*t*
Coma hiperosmolar não cetótico, 724
Coma mixedematoso, 673
Complexo de gliconato férrico de sódio, para anemia ferropriva, 572, 581*t*
Complexo de vitamina K epóxido redutase subunidade 1 (VKORC1), efeitos poligênicos no, 77*t,* 79*t,* 85
Complexo ferro sacarose, para anemia ferropriva, 572, 581*t*
Complexo histocompatibilidade principal (MHC), moléculas, 947-950, 948*f*

booksmedicos.org

Complexo tecidual do fator VIIa, 585-587, 586*f*
Composto 48/80, 272
Compostos de alcatrão, dermatológicos, 1046
Compostos de amônio quaternário, 869
Compostos de bismuto coloidal, para diarreia, 1065
Compostos de chumbo, 13
Compostos perfluorados (PFC), 983-984
Concentração alveolar mínima (CAM), 425*t*, 427, 427*q*
Concentração bactericida mínima (CBM), 875
Concentração inibitória mínima (CIM), 771, 875
Concentração inspirada, 422-423
Concentração-alvo, 49
  de fármacos específicos, 43*t*-44*t*
Condições hipersecretórias, inibidores da bomba de prótons para, 1059
Condução cardíaca, 224, 225*f*
Condutância, 226
  potássio na, 227*q*
Conflitos de interesse, 17-18
Conivaptana, 302, 658, 660*t*
  nos peptídeos vasoativos, 310*t*
  para diurese, 263, 268*t*
  para insuficiência cardíaca, 220
Consciência, na anestesia, 427*q*
Constantes de ionização, 9, 10*t*
Conservantes, 871
Contração do músculo liso, fármacos bloqueadores do canal de cálcio na, 192-193, 193*f*
Contracepção hormonal, em mulheres, 708-713
  contracepção apenas com progestinas, 712
  contraceptivos de emergência, de venda livre, 1090*t*
  contraceptivos pós-coito, 712, 712*t*
  contraindicações e cuidados com, 712
  efeitos adversos da, 710-711
  efeitos benéficos da, 712-713
  efeitos farmacológicos de, 708-710
    fígado, 709
    funções endócrinas, 709
    mama, 709
    mecanismos de da, 708
    metabolismo de carboidratos, 709
    metabolismo lipídico, 709
    ovário, 708
    pele, 709
    sangue, 709
    sistema cardiovascular, 709
    sistema nervoso central, 709
    útero, 708-709
  efeitos fisiológicos da, 704*t*, 705, 705*f*, 706*t*-707*t*
  fórmulas de, 706*t*-707*t*, 708
  monofásico, bifásico e trifásico, 708
  tipos de, 708
  usos clínicos da, 710
Contraceptivo do "dia seguinte", 712, 712*t*
Contraceptivos orais, 708-713
  efeitos benéficos dos, 712-713
  efeitos fisiológicos dos, 704*t*, 705, 705*f*, 706*t*-707*t*
Contratilidade cardíaca, 213, 213*f*
  controle normal da, 210, 211*f*
  terapia de modulação para insuficiência cardíaca crônica na, 220
Controle da ventilação, bloqueadores neuromusculares para, 465
Controle glicêmico, para diabetes melito, 731, 732*q*. *Ver também* Insulina
Conus, 358*q*
Conversões, para prescrições, 1110
Convulsões, bloqueadores neuromusculares para, 465
Convulsões. *Ver também* Epilepsia (convulsões)
  classificação das, 396, 397*t*
    convulsões generalizadas, 414-415
    convulsões parciais (focais), 414
  estudo de caso nas, 396, 420
  fármacos para, 396-420
  por antipsicóticos, 501
Convulsões atônicas, 415. *Ver também* Convulsões
Convulsões de ausência, 415. *Ver também* Convulsões
Convulsões de grande mal. *Ver* Convulsões tônico-clônicas generalizadas; Convulsões
Convulsões generalizadas, 414-415. *Ver também* Fármacos antiepiléticos; Convulsões
  farmacologia clínica do tratamento da epilepsia nas, 415-416
  fármacos anticonvulsivantes para, 411-413
    ácido valproico e valproato de sódio, 401*f*, 412-413, 419*t*
    etossuximida, 218*t*, 411
    fensuximida e metsuximida, 412
    oxazolidinedionas, 413
Convulsões parciais
  complexas, 414
  farmacologia clínica do tratamento da epilepsia nas, 415
  fármacos anticonvulsivantes para, 400-411
  simples, 414
Convulsões tônico-clônicas generalizadas, 414, 415. *Ver também* Convulsões
  farmacologia clínica das, 415
  fármacos anticonvulsivantes para, 401-411 (*Ver também* Fármacos antiepiléticos)
Coreia, 472
  doença de Huntington, 483-484, 484*f*, 487*t*
  hereditária benigna, 48a
Córtex suprarrenal, angiotensina II no, 297
Corticosteroides
  na síntese de eicosanoides, 323
  para artrite reumatoide, 633
  para asma, 344-345, 352*t*
    usos clínicos dos, 349-350
  para gota, 638
  para imunossupressão, 954-955, 954*t*
  propriedades antieméticas dos, 1069
Corticosteroides inalados (aerossol)
  para asma, 344-345, 352*t*
    preparações disponíveis, 353*t*
    usos clínicos dos, 349-350
Corticosteroides sintéticos, 686-692
  androgênios suprarrenais, 692
  farmacocinética dos, 683*f*, 686, 686*t*
  farmacodinâmica dos, 686, 686*t*
  farmacologia clínica dos, 686-691
    contraindicações e cuidados na, 690
    crônica (doença de Addison), 686-687maturação pulmonar fetal, 688
    distúrbios não suprarrenais, 688-689, 689*t*
    hipo e hiperfunção adrenocortical
      aldosteronismo, 687-688
      hiperplasia suprarrenal congênita, 687
      síndrome de Chrousos, 687
      síndrome de Cushing, 687
    insuficiência adrenocortical aguda, 687
    seleção e dosagem do medicamento no, 690-691
    toxicidade na, 689-690
    usos diagnósticos na, 688
  mineralocorticoides
    aldosterona, 691
    desoxicorticosterona, 691-692
    fludrocortisona, 692
  preparações disponíveis, 695*t*
Corticosteroides tópicos, 1044-1046, 1045*t*, 1046*t*
  dermatológicos, 1044-1046, 1045*t*, 1046*t*
  efeitos adversos dos, 1046
  para psoríase, 1033, 1051
  química e farmacocinética dos, 1044-1046, 1045*t*
Cortisol, 681-685, 695*t*. *Ver também* Glicocorticoides naturais
Cortisona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Cotransmissores, 90
  autônomos, 90
  em nervos colinérgicos e adrenérgicos, 92*t*, 96
Cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), 250, 251*f*
Cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), inibidores do, 256-257, 267*t*, 268*t*, 740, 744*t*
Cotransportadores de Na^+ e Cl^- (NCC), 252, 252*f*
Cotransportadores de $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2 ou NK2CL), 252, 252*f*

booksmedicos.org

COX-1, 314-315, 315*f*
COX-2, 314-315, 315*f*
Cretinismo, 667, 672*t*
Crioablação, para arritmias cardíacas, 242*q*
Crioprecipitado, 599
Criptosporidium parvum, nitazoxanida para, 903
Crofelêmer, 1064
  para arritmia, 244
Cromoglicato dissódico, 275
  para asma, 345, 350, 352*t*
  para rinoconjuntivite alérgica, 345
Crotamitona, ação ectoparasiticida da, 1040
Cuidados anestésicos monitorados (CAM), 422*q*
Cuidados de saúde alternativos, história dos, 3
Cura radical, 886
Curva concentração-tempo no sangue, 47, 47*f*
Curvas concentração-efeito, ligação dos agonistas ao receptor, 21, 22*f*
Curvas dose-efeito quantais, 36-37, 36*f*
Curvas dose-resposta
  formato das, 35*f,* 36
  relações graduadas nas, 35-36, 35*f*
Custo das prescrições, 1116, 1116*q*
CYP2B6, 62*t,* 63*f,* 66*t,* 68
CYP2C9, 62*t,* 63*f,* 66*t,* 67
  efeitos poligênicos no, 77*t,* 79*t,* 85
CYP2D6, 62*t,* 63*f,* 65, 66*t*-67*t*
  farmacogenômica do, 75-80, 76*t,* 78*t*
CYP2C19, 62*t,* 63*f,* 65, 66*t*
  farmacogenômica do, 76*t,* 78*t,* 80
CYP3A5, 63*f,* 67*t,* 68

D

D_3, para homeostasia óssea, 764*t*
Dabrafenibe, para melanoma, 944, 1050
Dacarbazina, 925, 926*t*
Dacilizumabe, 962
Dados, ausência de, 15
Dalbavancina, 782, 785*t*
Dalteparina, 587-590, 588*f. Ver também* Heparina
Danazol, 714
Dantroleno
  ações espasmolíticas do, 466*f,* 467-468, 469*t*
  para hipertermia maligna, 429, 468
Dapagliflozina, 256-257, 267*t,* 268*t*
  para diabetes melito, 740, 744*t*
Dapsona, 822
  para acne, 1036-1037
Daptomicina, 783, 783*f,* 784*f,* 785*t*
Darbepoietina alfa, 577-578, 577*t,* 582*t*
Darifenacina, 131*t. Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
  para distúrbios urinários, 128
Darunavir, 843*t,* 852
Dasatinibe, 936
Datura, 121. *Ver também* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
Daunorrubicina, 932*t,* 934-935
DDT (clorofenotano), 978-979, 978*t,* 981*f*
Debrisoquina, 177
Debrisoquina esparteína, oxidação da, 65
Decongestionantes, de venda livre
  sistêmicos, 1090*t*
  tópicos, 1089*t*
Defeito de ligação à apolipoproteína B-100 familiar, 605*t,* 607
Defeito de Stuart-Prower, 598*t*
Defeitos do tubo neural, suplementos de ácido fólico e, 573*f,* 575*q*
Deferasirox, para sobrecarga de ferro, 572, 581*t*
  para intoxicação por ferro aguda, 572
  para sobrecarga de ferro, 572, 581*t*
Deficiência de ácido fólico, 574, 576, 582*t*
Deficiência de hormônio de crescimento, 646-647
  estudo de caso na, 643, 662
Degarrelix, 654-655
Degeneração macular relacionada à idade no idoso, fármacos para, 1030
  com doença de Alzheimer e hipertensão, 1024, 1032
Delavirdina, 843*t,* 849
Delirium tremens, 388
  sedativos-hipnóticos para, 379
  tratamento do, 391
Denosumabe, 963
  na homeostasia óssea, 755
  para osteoporose, 750, 754*q,* 762, 764*t*
Dependência física, 553-555
  abstinência, 554-555
    sedativos-hipnóticos para, 379
  álcool (etanol), 384, 388
  benzodiazepínicos, 561
  definição da, 531, 537
  farmacologia clínica da, 564
  opioides, 537, 542, 543
  sedativos-hipnóticos, 377
  tolerância na, 553-554
Depressão
  bipolar aguda, antipsicóticos para, 498
  fisiopatologia da, 511-514
    fatores neuroendócrinos na, 514
    hipótese monoaminérgica, 511, 512-514, 513*f*
    hipótese neurotrófica, 511-512, 511*f*
    integração de hipóteses na, 514
  por contraceptivos hormonais femininos, 711
  recorrente, lítio para, 505
  transtorno depressivo maior, 505, 510-514 (*Ver também* Transtorno depressivo maior (TDM)
  unipolar, antipsicóticos para, 498
Depressão medular, na anestesia geral, 428
Depressivos respiratórios, sedativos-hipnóticos, 377
Depuração (Cl), 42-46. *Ver também fármacos específicos*
  eliminação dependente de fluxo no, 46
  eliminação limitada pela capacidade no, 45-46
  indicações iniciais da, 54
  na concentração-alvo, 52
  para interpretação da medidas de concentração de fármacos, 53
  revisão de estimativas individuais de, 54
  sistêmica total, 45
  taxa de eliminação na, 45
Derivados imunomoduladores da talidomida (IMiDs), 956-957
Descoberta de fármacos, 11-12, 12*f*
Descontaminação, 867*t*
  de pacientes intoxicados, 1005-1006
Desempenho cardíaco, 213, 213*f*
Desenho racional do fármaco, 4
Desenvolvimento de novos fármacos, 11, 12*f*
Desenvolvimento e regulação de fármacos, 10-18
  avaliação humana no, 13-18
    conflitos de interesses no, 17-18
    diretrizes para, 13
    ensaios clínicos no
      fatores de confusão no, 14-15
      IND e NDA, 15-17
    fármacos-órfãos e doenças raras no, 18
    Food and Drug Administration no, 15
    legislação no, 15, 16*t*
    reações adversas aos fármacos no, 18
    tipos de evidências no, 14*q*-15*q*
  avanços no, 10
  descoberta de fármacos no, 11-12, 12*f*
  desenvolvimento de novos fármacos no, 11, 12*f*
  testes de segurança e toxicidade pré-clínicos no, 13, 13*t*
  triagem de fármacos no, 12-13
Desenvolvimento fetal, períodos críticos do, 1015, 1015*f*
Desequilíbrio de ligação, 75*t*
Desferasirox, 998
Desferroxamina, 996*f,* 998
Desflurano, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
  estrutura do, 424*f*
  propriedades do, 425*t*
Desgaste, 476
Desidroemetina, para amebíase, 899*t,* 901
Desidroepiandrosterona, sulfato de (DHEAS), 716
Desinfecção, 867*t*
Desinfetantes e antissépticos, 867-871
  água superoxidada, 870
  álcoois, 867*t,* 868
  aldeídos, 869-970
  clorexidina, 867*t,* 868
  compostos de amônio quaternário, 869

booksmedicos.org

compostos de peroxigênio, 870-871
definições de, 867*t*
fundamentos, 867-868
halogênios
cloro, 869
fenol, 869
iodo, 868
iodóforos, 868-869
metais pesados, 871
preparações disponíveis 872*t*
conservantes, 871
Desloratadina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Desmetildiazepam, 370*f*
Desmopressina, 657-658, 660*t*
estrutura da, 657*f*
para diurese, 262
Desnervação, hipersensibilidade, 100
Desogestrel, 703-704, 704*t,* 705*f*. *Ver também* Progestinas
Desoxicitidina, análogos da
citarabina, 928*t,* 929-930
gencitabina, 928*t,* 930
Desoxicorticosterona (DOC), 691-692
Dessensibilização, 31, 32*f*
da membrana, por relaxantes musculares, 460*f,* 461
de adrenoceptores, 137
heterológa, 137
homológa, 137
por cinase do receptor acoplado à proteína G, 137
Desvenlafaxina, 528*t*. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)
Detemir, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Determinação da concentração do fármaco
interpretação da
depuração na, 53
história da dosagem na, 53
horário das amostras para determinação de, 53-54
indicações iniciais na, 54
revisão das estimativas individuais da, 54
volume de distribuição na, 54
nos efeitos farmacológicos, 20, 21-26 (*Ver também* Dose, nos efeitos farmacológicos)
Dexametasona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
propriedades antieméticas da, 1069
Dexametasona, teste de supressão com, 688
Dexfenfluramina, 283
Dexlansoprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Dexmedetomidina, 145, 150, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
para anestesia, 431*t,* 437-438
Dexrazoxana, 935
Dextrometorfano
abuso de, 557
antussígeno, 547, 549*t*
D-fenilalanina, derivados, 735-736, 736*f,* 743*t*
Diabetes insípido
diuréticos para, 266
nefrogênico
por antagonistas do ADH, 263
por lítio, 506
Diabetes melito
definição do, 723
tipos de
gestacional, 724
outros, 723
tipo 1, 723-724
tipo 2, 724
Diabetes melito, tratamento do
agentes antidiabéticos orais, 733-742, 743*t*-744*t* (*Ver também* Agentes antidiabéticos orais)
controle glicêmico, 731, 732*q*
glucagon, 742
insulina, 723-733, 724*t,* 743*t* (*Ver também* Insulina)
Diacetilmonoxima (DAM), 128-129
Diacilglicerol (DAG), 33-34, 33*f,* 134*f,* 135, 135*t*
Diálise, para intoxicação, 1005*t,* 1006
Diálise peritonial, para intoxicação, 1005*t,* 1006
Diarreia, 1065, 1088*t*. *Ver também* Agentes antidiarreicos
Diasterômeros, 4, 4*t*
Diazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
ações espasmolíticas do, 466, 466*f,* 469*t*
estrutura do, 370*f*
para abstinência de etanol aguda, 394*t*
para convulsões, 413-414, 418*t*
Diazóxido, para hipertensão, 182-183, 188*t*
Dibenzofuranos policlorados (PCDFs), 983
Dibenzometanos, em filtros solares, 1041
Dibenzo-*p*-dioxinas policlorados (PCDDs, dioxinas), 983
Dibucaína, número da, 458
Diciclomina, para síndrome do intestino irritável, 1066
Diclegis, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Diclofenaco, 620*f,* 621*t,* 623. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
para ceratose actínica, 1048
Didanosina, 843*t,* 845-847, 846*f*
Dieta, no metabolismo dos fármacos, 69
Dietilcarbazina, citrato de, 909*t,* 910-911
Dietilestilbestrol, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Difenidramina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H1
propriedades antieméticas da, 1070
Difenilidantoína, 400-402. *Ver também* Fenitoína
Difenilmetano, laxantes derivados do, 1064
Difenoxilato, 546. *Ver também* Agonistas opioides
para diarreia, 1065
Difenoxina, 546. *Ver também* Agonistas opioides
Diferença de pressão parcial alveolar-venosa, 425-426, 426*f*
Difillobothrium latum
niclosamida para, 913
praziquantel para, 915
Diflunisal, 621*t,* 623
Difteria, vacinas contra
antitoxina diftérica equina, 1138*t*
difteria, tétano, pertússis acelular (DTaP), 1134*t*
tétano, difteria, pertússis (Tdap), 1136*t*
tétano-difteria (Td, DT), 1136*t*
Difusão
aquosa, 7-8, 8*f*
lipídica, 8, 8*f*
Digitálicos, para insuficiência cardíaca, 214-216, 215*f,* 215*t*
crônica, 219-220
interações medicamentosas dos, 1126*t*
preparações disponíveis, 223*t*
Digoxina
interações medicamentosas da, 1126*t*
mecanismos de ação da, 210
para insuficiência cardíaca, 221*t*
crônica, 219-220
toxicidade da, 220
tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1010-1011
Digoxina imune fab, 220
Di-hidroartemisinina, para malária, 891-892
Di-hidroartemisinina-piperaquina, para malária, 891, 891*t*
Di-hidrocodeína, 545-546, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Di-hidroergotamina, 156
Di-hidropiridinas. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio; *tipos específicos*
para angina de peito, 191, 199-203, 206*t* (*Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio; Bloqueadores dos canais de cálcio, para angina de peito)
para hipertensão, 175*t,* 183
Di-hidropirimidina desidrogenase (DPD, *DPID*)
deficiência da, 929, 939
farmacogenômica da, 76*t,* 78*t,* 80
Di-hidrotestosterona, síntese dA, 716
Di-hidroxifenilalanina (DOPA), 474*f*
1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)2D), na homeostasia óssea, 748, 749*f*
Di-iodotirosina (DIT), 664, 664*f*
Dilatadores arteriais, para insuficiência cardíaca, 222*t*

booksmedicos.org

Diltiazem. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
em produto duplo, 204-205, 205*f*
para angina de peito, 191, 199-203, 206*t* (*Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio, para angina de peito)
para arritmia, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
para hipertensão, 175*t,* 183
Dimenidrinato, propriedades antieméticas do, 1070
Dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol, VAL), 996, 996*f*
para intoxicação por arsênio, 992
para intoxicação por chumbo, 990-991
para intoxicação por mercúrio, aguda, 994
Dimerização, 27
Dimetilbenzeno (xileno), 978
Dimetilfumarato (DFMF), 958
Dimetisterona, 703-704, 704*t,* 705*f. Ver também* Progestinas
Dinitrato de isossorbida
para angina de peito, 191, 193-199, 199*t,* 206*t*
para insuficiência cardíaca, 222*t*
Dinoprostona (PGE_2, $PGF_2\alpha$), 315
estrutura da, 325*f*
para aborto, 324
para indução do trabalho de parto, 326
para trabalho de parto, 325-326
Dinorfinas, 532, 532*t*
Dioloxanida, furoato de, para amebíase, 899*t,* 900, 900*f*
Dióxido de enxofre, 974*t,* 975
Dioxinas, 983
Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), inibidores da, 740, 744*t*
Dipiridamol, 596-597
ações vasodilatadoras do, 203*q*
Direito de prescrever, 1114, 1114*q*
Disbetalipoproteínemia familiar, 605*t,* 606
Discinesia
induzida por medicamento, 485
por levodopa, 476
tardia, 485
por antipsicóticos, 501
Disforia, 538
Disfunção endócrina, no metabolismo de medicamentos, 71
Disfunção erétil
antagonistas de α-receptores para, 158
fármacos para, 197*q,* 208*t*
Disfunção ventricular esquerda, fibrilação atrial com, 224, 248
Dislipidemia, 602-617
aterogênese por, 602
diretrizes sobre lipídeos, no sangue, 604, 605*t*
fármacos para hiperlipidemia, 608-615, 616*t* (*Ver também* Hiperlipidemia, fármacos para)
hipercolesterolemias, primárias
colesterol α-hidroxilase, 607
defeito de ligação à apolipoproteína B-100 familiar, 605*t,* 607
deficiência de HDL, 607-608
doença do depósito de ésteres de colesteril, 605*t,* 607
hipercolesterolemia autossômica recessiva, 607
hipercolesterolemia familiar, 605*t,* 606-607, 607*f*
hiperlipoproteinemia combinada familiar, 605*t,* 607
hiperlipoproteinemia de Lp(a), 605*t,* 607
mutações ABCG5 e ABCG8, 607
mutações PCSK9, 607
hiperlipoproteinemias, 603-608, 605*t,* 606*t*
fisiopatologia das, 603-608
tratamento dietético, 608
hipertrigliceridemias primárias, 605-606, 606*t*
lipoproteínas no, 602
Dismenorreia, estrogênios para, 702
Dismorfogênese por antipsicóticos na gravidez, 502
Disopiramida, para arritmia, 235*t,* 236-237, 236*t,* 246*t*
Dispepsia não ulcerosa
antagonistas do receptor de H_2 para, 1056
inibidores da bomba de prótons para, 1059
metoclopramida e domperidona para, 1062
Dispositivos de infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI), 730-731
Disruptores endócrinos, 984
Dissulfiram
interações medicamentosas do, 1126*t*
para alcoolismo, 392, 394*t,* 395*t*
Distonia, 472, 485
aguda, por antipsicóticos, 500-501
tardia, 485
Distribuição do fármaco, 7. *Ver também fármacos específicos*
interações medicamentosas na, 1118
modelos de, 42, 45*f*
Distúrbios autoimunes. *Ver também tipos específicos*
terapia imunossupressora para, 964
Distúrbios de movimento
atetose e distonia, 472, 485
balismo, 485
circuito funcional dos, 473*f*
coreia hereditária benigna, 485
discinesias induzidas por fármaco, 485
doença de Huntington, 483-484, 484*f,* 487*t*
doença de Wilson, 486
parkinsonismo, 473-482 (*Ver também* Parkinsonismo)
síndrome das pernas inquietas, 485-486
tipos de, 472-473
tiques, 472-473, 484-485, 487*t*
tremor, 472, 483-484
Distúrbios ginecológicos, androgênios e esteroides anabólicos para, 718
Distúrbios ovarianos, 697
Distúrbios vestibulares, antagonistas do receptor de H_1, 278
Diurese forçada, para intoxicação, 1006
Diurese salina, para hipercalcemia, 757
Diuréticos, 249-269, 267*t*-268*t*
agonistas do hormônio antidiurético, 262
antagonistas do hormônio antidiurético, 263, 268*t*
antagonistas do receptor de adenosina A_1, 257
aquaréticos, 251*t,* 262, 267*t,* 268*t*
combinações
agentes de alça e tiazídicos, 263-264
poupadores de potássio com diuréticos de alça ou tiazídicos, 264
poupadores de potássio com diuréticos de túbulo proximal, 264
de alça, 257-259, 257*f,* 257*t,* 258*t,* 267*t,* 268*t*
farmacologia clínica dos, 264-266
estados edematosos, 264-266
cirrose hepática, 265
doença renal e insuficiência renal, 265
edema idiopático, 265-266
geral, 264
insuficiência cardíaca, 264-265
estados não edematosos
diabetes insípido, 266
hipercalcemia, 266
hipertensão, 266
nefrolitíase, 266
fundamentos dos, 249
inibidores da anidrase carbônica, 255-256, 255*t,* 267*t*
inibidores de cotransportadores 2 de sódio e glicose (SGLT2), 256-257, 267*t,* 268*t*
lesão renal aguda por, 249, 269
osmóticos, 251*t,* 262, 267*t,* 268*t*
para hipertensão, 171, 172-174, 175*t,* 187*t*
mecanismos de ação e efeitos hemodinâmicos dos, 173
toxicidade dos, 174
usos dos, 173-174, 175*t*
para insuficiência cardíaca, 209, 217, 221*t,* 223
aguda, 220
crônica, 219
preparações disponíveis, 223*t*
poupadores de potássio, 260-262, 260*f,* 261*t,* 267*t*
com diuréticos de túbulo proximal, 264
interações medicamentosas dos, 1129*t*
preparações disponíveis, 268*t*

booksmedicos.org

preparações disponíveis, 268*t,* 269*t*
tiazídicos, 259-260. *Ver também* Diuréticos tiazídicos
transporte tubular renal e, 249-255
Diuréticos de alça, 221*t,* 257-259, 257*f,* 257*t,* 258*t,* 267*t*. *Ver também* Diuréticos
com diuréticos poupadores de potássio, 264
com diuréticos tiazídicos, 263-264
lesão renal por, aguda, 249, 269
preparações disponíveis, 268*t*
Diuréticos mercuriais, 257
Diuréticos poupadores de potássio, 260-262, 260*f,* 261*t,* 267*t*
combinações
com diuréticos de alça ou tiazídicos, 264
com diuréticos de túbulo proximal, 264
interações medicamentosas dos, 1129*t*
preparações disponíveis, 268*t*
Diuréticos tiazídicos, 221*t,* 259-260, 259*f,* 267*t*. *Ver também* Diuréticos
com diuréticos de alça, 263-264
com diuréticos poupadores de potássio, 264
na homeostasia óssea, 756
para hipercalciúria, idiopática, 763
para insuficiência cardíaca crônica, 219
preparações disponíveis, 268*t*
Divisão somática, do sistema nervoso autônomo, 87
DNA guanina, alquilação de, 923, 924*f*
Dobutamina, 137*t,* 145, 145*f,* 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
estrutura da, 145*f*
para insuficiência cardíaca, 216, 222*t*
aguda, 220
para teste de estresse cardíaco, 148
Docetaxel, 932*t,* 933
Docosanol, para HSV e VZV, 838*t,* 839
Docusato, 1063
Doença ácido-péptica, 1052
agentes de redução de acidez intragástrica, 1052-1060, 1079*t*
antagonistas do receptor H_2, 1054-1056
antiácidos, 1053-1054
inibidores da bomba de prótons, 1056-1060
secreção ácida na, fisiologia de, 1052-1053, 1053*f*
agentes protetores da mucosa
análogos das prostaglandinas, 1060-1061
compostos de bismuto, 1061
mecanismos de, 1060
sucralfato, 1060
fármacos para doença ácido-péptica, 1052-1061, 1079*t*
Doença arterial coronariana (DAC)
angina de peito por, 191
com hiperlipidemia, tratamento da angina para, 191, 208
hipertensão e, anestesia com, 421, 439
mixedema e, 673
tratamento de, 204
Doença arterial periférica (DAP), 205-206, 208*t*
Doença da montanha aguda, inibidores da anidrase carbônica para, 255*t,* 256
Doença de Addison
corticosteroides para, 686-687
estudo de caso de, 680, 695
Doença de Alzheimer, 1027-1029, 1028*f,* 1029*t*
epidemiologia da, 1027
mecanismos de, 1027-1028, 1028*f*
prevenção e tratamento de, 1028-1029, 1029*t*
Doença de Alzheimer, fármacos para
antipsicóticos, 498 (*Ver também* Agentes antipsicóticos)
com hipertensão e degeneração macular relacionada à idade, 1024, 1032
no idoso, 1027-1029, 1028*f,* 1029*t*
tacrina, 117
Doença de Chagas, fármacos para
benzonidazol, 901*t,* 904
nifurimox, 903*t,* 904
Doença de Christmas, 598-599, 598*t*
Doença de Crohn
desregulação de célula *T* auxiliar tipo 1 na, 1075
tratamento da, 1052, 1083
Doença de Graves, 674-675. *Ver também* Hipertireoidismo
neonatal, 676
Doença de Huntington, 483-484, 484*f,* 487*t*
Doença de Paget do osso, 763-764
Doença de Parkinson, bloqueadores de receptores muscarínicos para, 124*t,* 126, 481
Doença de Tangier, 607-608
Doença de von Willebrand, 598*t*
crioprecipitado para, 598*t,* 599
Doença de Wilson, 486
Doença do refluxo gastresofágico (DRGE)
antagonistas do receptor de H_2 para, 1055
inibidores da bomba de prótons para, 1058
metoclopramida para, 1062
Doença do sono. *Ver* Tripanossomíase africana
Doença do soro, reações medicamentosas, 951, 952*f,* 967
Doença dos rins policísticos autossômica dominante, antagonistas do ADH para, 263
Doença falciforme, hidroxiureia e, 568*q*
Doença gastrintestinal, fármacos para, 1052-1083, 1079*t*-1080*t*. *Ver também tipos específicos*
análogo do peptídeo 2 semelhante ao glucagon para síndrome do intestino curto, 1077
antidiarreicos, 1065-1066, 1079*t*
antieméticos, 1068-1071, 1080*t*
doença inflamatória intestinal, 1071-1077, 1080*t*
doenças ácido-pépticas, 1052-1061, 1079*t*
estimuladores da motilidade gastrintestinal, 1061-1063, 1079*t*
hemorragia de varizes, 1078, 1080*t*
laxantes, 1063-1065, 1079*t*
preparações disponíveis, 1081*t*
síndrome do intestino irritável, 1066-1068, 1079*t*
suplementos de enzimas pancreáticas, 1077, 1080*t*
terapia da ácidos biliares para cálculos biliares, 1077-1078, 1080*t*
Doença hepática. *Ver também* Hepatite; *tipos específicos*
no metabolismo de fármacos, 71, 71*t*
Doença inflamatória intestinal (DII), fármacos para, 1071-1077, 1080*t*. *Ver também agentes específicos*
aminossalicilatos, 1071-1073, 1072*f,* 1080*t*
análogos da purina, 1074, 1080*t*
glicocorticoides, 1073, 1080*t*
metotrexato, 1074, 1080*t*
pirâmide terapêutica para, 1071, 1071*f*
terapia anti-integrina, 1076-1077
terapia com fator de necrose antitumoral, 1075-1076, 1075*t*
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
bloqueadores de receptores muscarínicos para, 123*f,* 127
opioides para trauma com, 531, 551
tratamento de, 351
Doença renal. *Ver também tipos específicos*
crônica, 760-761
diuréticos para, 265
por diuréticos, 249, 269
Doença ulcerosa péptica
antagonistas do receptor de H_2 para, 1055-1056
inibidores da bomba de prótons para, 1058-1059
Doença vascular periférica, antagonistas de α-receptor para, 157
Doenças raras, tratamento de, 18
Dofetilida, para arritmia, 235*t,* 236*t,* 241, 246*t*
Dolasetrona
estrutura química da, 1067*f*
propriedades antieméticas da, 1069
Dolutegravir, 843*t,* 855
Domperidona, atividade procinética do, 1062-1063
Donepizila, para doença de Alzheimer, 1028
Dopamina (DA), 474
biossíntese da, 94*f*
estrutura da, 140*f*
funções da, 92*t,* 145
hipotalâmica, 645, 645*t*

booksmedicos.org

metabolismo da, 95*f*
na depressão, 512-513, 513*f*
no parkinsonismo, 473, 474*f*
no sistema nervoso central, 362*f,* 364*t,* 366
para insuficiência cardíaca, 222*t*
aguda, 220
Dopamina, agonistas do receptor de, 150*t*
D_1, 150*t*
D_2, 150*t*
para diabetes melito, 741, 744*t*
para doença de Parkinson, 147, 477-479, 487*t*
bromocriptina, 478, 487*t*
efeitos adversos dos, 478-479
estratégias farmacológicas para, 474, 477, 477*f*
mecanismos de ação dos, 477-478, 477*f*
para psicose, 495
pergolida, 478
pramipexol, 478, 487*t*
ropinrol, 478, 487*t*
rotigotina, 478
para prolactinemia, 147
Dopamina, receptor de, 96, 97*t,* 135*t,* 136-137, 474, 495-496, 496*f*
afinidades do, 137, 137*t*
efeitos do, 495-496, 496*f*
na adição, 553, 555*q,* 556*f*
no sistema cardiovascular, 142
no sistema nervoso central, 366
Dopamina, reforço de, na adição, 531-532
Dopamina, sistema mesolímbico, na adição, 553
Dopamina, transportador de (DAT, SLC6A3), 95*q*
cocaína no, 562-563, 563*f*
na adição, 553, 554*f,* 556*t*
Dor
cininas na, 301
componentes da, 540
medidas da, 538
tratamento da, 540 (*Ver também* Opioides)
Doripeném, 770*f,* 781, 785*t*
Dorzolamida, 255-256, 255*t,* 267*t*
para glaucoma, 255
Dose. *Ver também medicamentos específicos*
área de superfície, idade e peso no cálculo da, 1022, 1022*t*
de ataque, 45*f,* 50-51, 51*f*
de manutenção, 50, 50*q,* 51*f*
história da, para interpretação da determinação da concentração do fármaco, 53
nos efeitos farmacológicos, 20, 21-26
acoplamento receptor-efetor e receptores extras na, 21-23, 22*f*
agonistas parciais na, 24-25, 25*f*
antagonismo fisiológico na, 25-26
antagonismo químico na, 25
antagonistas competitivos e irreversíveis na, 23-24, 23*f*
complexidade da, 21
curvas concentração-efeito e ligação do receptor dos agonistas na, 21, 22*f*
resposta clínica e, 35-39
em pacientes, 35-37
curvas quantais dose-efeito na, 36-37, 36*f*
formato das curvas dose-resposta na, 35*f,* 36
relações dose-resposta graduadas na, 35-36, 35*f*
seletividade e benefícios vs. efeitos tóxicos na, 38-39
variação na resposta ao medicamento na, 37-38
Dose, eixo da, 35, 35*f*
Dose efetiva mediana (ED_{50}), 36, 36*f*
Dose letal
média (LD_{50}), 13, 36, 36*f*
mínima, 13
Dose sem efeito, 13
Dose tóxica mediana (TD_{50}), 36, 36*f*
Dose-concentração, efeito de, 41, 42*f*. *Ver também* Farmacocinética, farmacodinâmica
Doxazosina, 155, 155*t*
para hipertensão, 180
Doxepina, antipruriginoso, 1048-1049
Doxercalciferol
para doença renal crônica, 760
para homeostasia óssea, 751, 751*t,* 764*t* (*Ver também* Vitamina D)
Doxiciclina, para malária, 889*t,* 890*t,* 897
Doxilamina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Doxorrubicina, 932*t,* 934-935
Drogas de abuso, 552-566, 565*t*
aminas biogênicas, drogas ligadas a transportadores de, 562-564, 563*f*
anfetaminas, 563-564, 563*f*
cocaína, 562-563, 563*f*
ecstasy (MDMA), 556*t,* 564, 565*t*
classes mecanicistas, 556*t*
farmacologia clínica das, 564
neurobiologia das, 552-558
abstinência, 554-555
adição na
como aprendizado mal adaptado, 555-557, 556*f,* 556*t*
hipótese dopaminérgica, 555*q*
jogos de azar e compras compulsivos, 557
dependência vs. adição na, 552
modelos animais de, 553
reforço da dopamina na, 552-553
sem adição, 556*t,* 557-558
tolerância, 553-554
receptores acoplados à proteína G_{io}, fármacos ativadores, 558-560, 560*f*
ácido gama-hidroxibutírico, 556*t,* 559, 560*f*
canabinoides, 556*t,* 558-559, 560*f*
LSD, mescalina e psilocibina, 556*t,* 559-560
opioides, 556*t,* 558, 560*f*
receptores ionotrópicos, fármacos mediando efeitos via, 560-562
álcool, 561-562
benzodiazepínicos, 561
cetamina e fenciclidina, 562
inalantes, 562
nicotina, 560-561
sem adição, 556*t,* 557-558
Dronabinol, 1071, 1080*t*
como agonista de canabinoides, 559
Dronedarona, para arritmia, 235*t,* 236*t,* 240, 246*t*
Droperidol, 1070
Drospirenona, 694
Droxidopa, para hipotensão ortostática, 148
d-tubocurarina, 456, 459*t*
Ducto arterial, fechamento tardio, inibidores da COX para, 327
Ducto arterial patente, alprostadil para, 326-327
Ducto deferente, α receptores no, 143
Ducto mülleriano, fator inibidor do, nos testículos, 716
Duloxetina, 147, 528*t*. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)
Duração
da ação do fármaco, 6-7
da exposição, 973
Dutasterida, 720, 721*t*

E

Ecalantida, 301, 309*t*. *Ver também* Cinina, inibidores da
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
Ecansule, em filtros solares, 1041
Echinococcus
albendazol para, 909-910, 909*t*
praziquantel para, 915
Econazol dermatológico, 1037
Ecotiofato, 119*t*. *Ver também* Inibidores da colinesterase organofosforados
Ecotoxicologia, 972
Ecstasy (MDMA), 556*t,* 564
acamprosato para dependência de, 565*t*
Ectoparasiticidas
álcool benzílico, 1040
crotamitona, 1040
enxofre, 1040
espinosade, 1040
ivermectina, 1040
lindano, 1040
malationa, 1040
permetrina, 1039-1040
Eculizumabe, 963

booksmedicos.org

Ededato de cálcio dissódico (ácido etielenediaminetetracético, EDTA), 990-991, 995*f*, 997
Edema
  estrogênios no, 701
  idiopático, diuréticos para, 265-266
Edema pulmonar agudo, opioides para, 541
Edoxabana, 592-593
Edrofônio, 119*t*
  estrutura do, 113, 113*f*
  para bloqueio neuromuscular reversível, 465
  para *miastenia gravis*, 116
Educação médica continuada (EMC), 18
Efavirenz, 843*t*, 850
Efedrina, 140*f*, 146
  estrutura da, 140*f*
  liberação de transmissores noradrenérgicos pela, 94
  para asma, 339
Efeito colateral, 38. *Ver também* Reação adversa a fármacos (RAF)
Efeito de primeira passagem
  definição de, 58
  metabolismo intestinal no, 58
  razão de extração e, 43*t*-44*t*, 47*f*, 48
  vias de administração alternativas no, 47*t*, 48
Efeito máximo, na concentração-alvo, 52
Efeito pós-antibiótico (EPA), 801, 879-880, 879*t*
Efeitos cumulativos, 49
Efeitos imediatos, 48-49, 49*f*
Efeitos poligênicos, CYP2C9 e VKORC1, 77*t*, 79*t*, 85
Efeitos retardados, 46*f*, 49
Efeitos tóxicos, seletividade e, 38-39
Eficácia
  intrínseca, 5-6
  máxima, 35*f*, 36
  prática, 36
Eflornitina
  para tripanossomíase e leishmaniose, 901*t*, 904
  tópica, 1049
Eicosanoides, 313-327
  ácido araquidônico e outros precursores polinsaturados, 313-314, 314*f*
    manipulação dietética do metabolismo dos, 328
  AINE na síntese dos, 323-324
  farmacologia clínica dos, 324-328
    estruturas dos, 325*f*
    história e fundamentos dos, 324
    sangue, 327
    sistema cardiovascular, 326-327
    sistema gastrintestinal, 327
    sistema imune, 327-328
    sistema renal, 326
    sistema reprodutivo
      feminino, 324-326
      masculino, 326
    sistema respiratório, 327
  mecanismos e defeitos dos, 318-323
    mecanismos do receptor nos, 318-320, 318*f*, 319*t*
    na lipoxigenase e metabólitos derivados do citocromo P450, 323
    nas prostaglandinas e tromboxanos, 320-323
  preparações disponíveis, 328*t*
  síntese dos, 314-317, 316*f*
    inibição dos, 323-324
    isoeicosanoides, 317
    produtos da epoxigenase, 317
    produtos da lipoxigenase, 316-317, 316*f*
    produtos da síntese de prostaglandinas endoperoxidadas, 314-316, 315*f*
Eixo de resposta, 35*f*, 36
Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano, 665, 667*f*
Eldecalcitol
  para homeostasia óssea, 751, 751*t*
  para osteoporose, 754*q*
Elementos de resposta, 26
Elementos de resposta dos estrogênios (ERE), 700
Eletrocardiogramas, ritmo sinusal normal, 232*f*
Eletrofisiologia do ritmo cardíaco normal, 224-229
  bases iônicas da atividade elétrica da membrana na, 225-227, 226*f*
  efeitos do potássio na, 227*q*
  membrana celular ativa na, 227-228, 227*f*
  nodos e condução na, 224, 225*f*
  potenciais de repouso nos potenciais de ação na, 228-229, 228*f*
Eliminação, 7. *Ver também* Depuração (Cl)
  de primeira passagem, 43*t*-44*t*, 47-48
  dependente de fluxo, 46
  limitada por capacidade, 45-46
  modelos de, 42, 45*f*
  período de, 46*f*
  taxa de, 45
Eliminação, aumento da, para pacientes intoxicados
  diálise, 1005*t*, 1006
  diurese forçada, 1006
  manipulação urinária em F, 1006
Elixires, 1020
Eltrombopague, 577*t*, 580-581, 581*t*
Elvitegravir, 843*t*, 855
Embolia pulmonar
  heparina para, 584, 601
  trombolíticos para, 595
Emergências hipertensivas, 187
  antagonistas de α-receptor para, 157
Êmese
  fisiopatologia da, 1068-1069, 1068*f*
  para eliminação de toxinas, 1006
Emetina, para amebíase, 899*t*, 901
EMLA, 452. *Ver também* Anestésicos locais
Empagliflozina, 740
Enalapril. *Ver também* Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)
  efeitos imediatos da, 48-49, 49*f*
  no sistema renina-angiotensina, 298
  nos peptídeos vasoativos, 309*t*
  para hipertensão, 184-185
  para insuficiência cardíaca crônica, 219
Enantiômeros, constantes de dissociação dos, 4, 4*t*
Encefalinas, 92*t*, 532, 532*t*
Endocanabinoides, 365*t*, 367-368
Endocitose, 8, 8*f*
Endométrio, estrogênios no, 700
Endometriose, agonistas do hormônio liberador das gonadotrofinas para, 653
Endomorfinas, 532
Endorfinas, 532, 532*t*
Endotelinas, 303-305
  ações das, 304, 305*f*
  biossíntese, estrutura e depuração das, 303-304, 304*f*
  funções fisiológica e patológica das, 304-305
  inibidores, 304-305, 310*t*
  receptores (ET_A, ET_B), 304
Enflurano, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
  estrutura do, 424*f*
  propriedades do, 425*t*
Enfuvirtida, 843*t*, 854
Enjoo matinal, antagonistas do receptor de H_1 para, 278
Enoxaparina, 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Ensaios clínicos, 15-17
  controlados, 2
  controlados randomizados (ECR), 15*q*
  fase 1, 16
  fase 2, 16
  fase 3, 17
  fase 4, 17
  fatores de confusão nos, 14-15
  IND e NDA, 12*f*, 15-17
Entacapona
  estrutura da, 474*f*
  para parkinsonismo, 479-480, 487*t*
Entecavir, para hepatite B, 858
Entricitabina, 843*t*, 847
Envelhecimento
  androgênios e esteroides anabólicos para, 718
  bases moleculares do, 1024
  farmacologia no, 1024-1032 (*Ver também* Farmacologia geriátrica)
Envenenamento por cascavel, tratamento do, 1011
Enxaqueca
  profilaxia, 285
  tratamento
    agonistas da serotonina, 282-285, 284*f*, 285*t*

booksmedicos.org

alcaloides do esporão de centeio, 288-289
antagonistas de β-receptor, 164-165
propranolol, 285
Enxofre, ação ectoparasiticida do, 1040
Enzalutamida, 719*f*, 720
Enzima conversora da angiotensina (ECA), na biossíntese da angiotensina, 296-297, 297*f*
Enzima de Ziegler, 68
Enzimas. *Ver também tipos específicos*
como receptores de fármacos, 21
Enzimas transmembranas reguladas por ligante, 27-28, 28*f*
Epidofilotoxinas, 932*t*, 934
Epilepsia (convulsões)
classificação das convulsões, 396, 397*t*
desenvolvimento de fármacos para, 396-397, 398*f*, 399*f*
estudo de caso na, 396, 420
fármacos para tratamento da, 415-417
acetazolamida, 414
benzodiazepínicos, 413-414
convulsões generalizadas, 415-416
convulsões parciais e convulsões tônico-clônicas generalizadas, 415
convulsões, 396-420 (*Ver também* Fármacos antiepiléticos)
espasmos infantis, 415, 416
estado epilético, 416-417
prevalência da, 396
Epinefrina
biossíntese da, 94*f*
estrutura da, 140*f*
funções da, 142*t*, 143*f*, 144-145
metabolismo da, 94-96, 95*f*
respostas cardiovasculares à, 142*t*
Epinefrina, terapia com
para anafilaxa, 148-149
para asma, 338-339, 352*t*
para parada cardíaca, 148
Epirrubicina, 935
Eplerenona, 221*t*, 694. *Ver também* Aldosterona, antagonistas da; Diuréticos
interações medicamentosas da, 1129*t*
para diurese, 260-262, 261*t*, 267*t*
para insuficiência cardíaca, 217
Epoprostenol (análogos de PGI_2), 315-316
estrutura do, 325*f*
para hipertensão pulmonar, 326
Epotilona-D, para doença de Alzheimer, 1029
Epóxidos hidrolases (EHs), 63, 64*t*
Epoxigenase, produtos da, 317
Eprosartana
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 185
Eptifilbatida, 585*f*, 596
Equação de Henderson-Hasselbalch, 9-10, 10*t*
para anestésicos locais, 440
Equação de Nernst, 226
Equação de Schild, 24
Equilíbrio de Hardy-Weinberg, 75*t*
Equinácea *(Echinacea purpurea)*, 1095-1097
Equinocandinas
caspofunginas, 831, 833*t*
preparações disponíveis, 834*t*
Ereção peniana, óxido nítrico na, 334
Ergocalciferol. *Ver também* Vitamina D
para homeostasia óssea, 764*t*
Ergolina, 286
Ergonovina, 286-289, 291*t*. *Ver também* Alcaloides do esporão de centeio (*ergot*)
Ergosterol, 826
Ergotamina, 156, 286-289, 291*t*
Ergotismo, 286, 287
Eribulina, 933-934
Eritema nodoso da hanseníase, 822
Eritromicina, 792-793, 797*t*
atividade procinética da, 1063
para acne, 1036
Eritropoietina (rHuEPO, EPO), 577-578, 577*t*, 582*t*, 965*t*
Erlotinibe, 937*t*, 938
Erros de prescrição, 1110-1111
Ertapeném, 770*f*, 781, 785*t*
Erva-de-são-joão *(Hipericum perforatum)*, 121, 1101-1102. *Ver também* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
Ervas medicinais, 1094-1103
alho, 1097-1098
aspectos clínicos das, 1095
cardo mariano, 1100-1101
equinácea, 1095-1097
erva-de-são-joão, 1101-1102
fatores históricos e reguladores das, 1095
ginkgo, 1098-1099
ginseng, 1099-1100
história das, 1094
literatura na, 1094
palmeira anã, 1102-1103
toxicidade das, 3
Escalonamento de doses na quimioterapia do câncer, 922
Escitalopram, 528*t*. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
Escopolamina, 121-122. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
ação da, 124-125, 124*f*
propriedades antieméticas da, 1070
Eslicarbazina (acetato), para convulsões, 404, 418*t*
Esmolol, 160*t*, 163. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
para arritmia, 239, 246*t*
para hipertensão, 180
Esomeprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Esotropia acomodativa, colinomiméticos para, 116
Espasmos infantis, 415. *Ver também* Convulsões
medicamentos para, 416
Espasmos mioclônicos, 415. *Ver também* Convulsões
Espasticidade, 465, 466*f*
Espécies reativas de oxigênio (ROS), 63
Espectinomicina, 805, 805*t*
Espinosina, ação ectoparasiticida da, 1040
Espiramicina, para malária, 897
Espironolactona, 221*t*, 694. *Ver também* Aldosterona, antagonistas da; Diuréticos
ações antiandrogênicas da, 719*f*, 720
interações medicamentosas da, 1129*t*
para diurese , 260-262, 260*f*, 261*t*, 267*t*
para insuficiência cardíaca, 217
Esquistossomose, praziquantel para, 914
Esquizofrenia
hipótese do glutamatérgica, 492
hipótese domapinérgica, 491
hipótese serotoninérgica, 491
natureza da, 491
Esquizofrenia, tratamento. *Ver também* Agentes antipsicóticos
antipsicóticos, 497
lítio, 505
remediação psicossocial e cognitiva, 502
Esquizofrenia catatônica, antipsicóticos para, 497. *Ver também* Agentes antipsicóticos
Esquizonticidas, 886, 887*f*
Estabilização de substrato, 59
Estabilizadores de mastócitos, para asma, 345, 352*t*
Estado de choque, antagonistas de receptor β para, 165
Estado epilético, fármacos para, 416-417
Estafilococos resistentes à meticilina, cefalosporinas para, 776*f*, 777*t*, 779
Estatinas, 608-610, 609*f*, 616*t*
OATP1B1 no metabolismo de, 79*t*, 82-83
Estavudina, 845*t*, 848
Estazolam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Estearil-Nle^{17}-VIP, 310*t*
Esterase-alvo das neuropatias (NTE), 979
Estereoisomerismo, 4
Ésteres de bifenilas polibromadas (PBDE), 983
Ésteres de colesteril, doença do depósito de, 605*t*, 607
Ésteres de colina, de ação direta, 119*t*
Esterilização, 867*t*
Esterilizantes, 867*t*, 871
Esteroides, inibidores da síntese de, 719-720, 719*f*, 721*t*
Esteroides anabólicos. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
abuso de, nos esportes, 718
preparações disponíveis, 717*t*, 721*t*

booksmedicos.org

Estibogliconato de sódio, para tripanossomíase e leishmaniose, 900*f*, 902*t*, 903
Estimulação com reforço duplo, 462
Estimulação de contração simples, 461-462
Estimulação do nervo periférico, 460*f*, 461-462
Estimulação do nervo vago, para epilepsia, 397
Estimulação ovariana controlada
  GnRH para, 653
  gonadotrofinas para, 650-651, 651*f*
Estimulação tetânica, 460*f*, 462
Estimuladores da motilidade gastrintestinal, 1061-1063, 1079*t*
  agentes colinomiméticos, 1062
  macrolídeos, 1063
  mecanismos de ação dos, 1061-1062, 1062*f*
  metoclopramida e domperidona, 1062-1063
  preparações disponíveis, 1081*t*
Estimuladores de crescimento, androgênios e esteroides anabólicos como, 718
Estimulantes. *Ver* Anfetaminas; *tipos específicos*
Estimulantes de crescimento capilar, de venda livre, 1090*t*
Estimulantes muscarínicos de ação direta, toxicidade dos, 117
Estimulantes nicotínicos de ação direta, toxicidade dos, 117-118
Estiripentol, para convulsões, 409
Estrabismo, colinomiméticos para, 116
Estradiol. *Ver também* Estrogênios
  natural, 681*f*, 699, 699*f*
  sintético, 699, 699*f*
Estreptocinase, 587, 587*f*, 594-595
Estreptograminas, 794-795, 797*t*, 798*t*
Estreptomicina, 800*f*, 802-803, 805*t*
  para tuberculose, 816*t*, 819, 823*t*
Estriol
  natural, 681*f*, 699, 699*f*
  sintético, 699, 699*f* (*Ver também* Estrogênios)
Estrogênio, agonistas do, 713, 714*f*
Estrogênio e progesterona, inibidores e antagonistas, 713-715
  anastrozol, 714-715
  danazol, 714
  fadrozol, 715
  fulvestranto, 715
  GnRH e análogos, 715
  letrozol, 715
  mifepristona, 713-714
  tamoxifeno e estrogênios agonistas parciais, 713, 714*f*
Estrogênios, 697-703. *Ver também tipos específicos*
  contraindicações para, 703
  efeitos adversos dos, 702-703
  efeitos fisiológicos dos, 699-701
    coagulação sanguínea, 701
    edema, 701
    endometriais, 700
    maturação feminina, 700
    mecanismos de ação nos, 684*f*, 699-700
    metabólicos e cardiovasculares, 700-701
    receptores, 684*f*, 699-700
    síntese do receptor de progesterona, 701
    sistema de estresse, 701
    sistema nervoso simpático, 701
  farmacocinética dos, 699
  fórmulas e dosagens dos, 700*t*, 703, 721*t*
  interações medicamentosas dos, 1126*t*
  na homeostasia óssea, 753-754
  naturais, 698, 698*f*
  sintéticos, 699, 699*f*
  tipos de, 697-698
  usos clínicos dos
    hipogonadismo primário, 701
    supressão da ovulação, 702
    terapia hormonal pós-menopausa, 701-702
Estrona. *Ver também* Estrogênios
  natural, 681*f*, 699, 699*f*
  sintética, 699, 699*f*
Estrôncio, ranelato de
  na homeostasia óssea, 756
  para osteoporose, 762
Estrongiloidíase
  ivermectina para, 912
  tiabendazol para, 916
Estudo cego, simples vs. duplo, 14
Estudo epidemiológicos de caso-controle, 14*q*
Estudos de casos
  adição à cocaína, 552, 566
  amoxicilina, exantema por, 769, 787
  anemia megaloblástica, deficiência de vitamina B_{12}, 567, 583
  anestesia com hipertensão e doença arterial coronariana, 421, 439
  artrite reumatoide, 618, 641
  asma, infecção respiratória na, 336, 354
  câncer colorretal estágio III, quimioterapia para, 918, 939
  chumbo, quelação do, 995, 1000
  Clostridium difficile, tratamento e antissepsia, 865, 872
  deficiência da enzima di-hidropirimidina desidrogenase, 918, 939
  deficiência de hormônio de crescimento, 643, 662
  diuréticos, lesão renal aguda por uso crônico de, 249, 269
  doença arterial coronariana com hiperlipidemia, tratamento da angina na, 191, 208
  doença de Addison, 680, 695
  envenenamento por organofosforados, inibidores da colinesterase, 105, 120
  epilepsia (convulsões), 396, 420
  fármacos antiepiléticos, 396, 420
  fármacos para resfriados, hipertensão por, 1084, 1093
  fibrilação atrial e disfunção ventricular esquerda, 224, 248
  fluoxetina para depressão, CYP450 e interações farmacodinâmicas da, 510, 530
  frequência e incontinência urinária após prostatectomia, 121, 132
  hipertensão, 169, 190
    com Alzheimer e degeneração macular relacionada à idade, 1024, 1032
    supressão do sistema renina-angiotensina para, 294, 312
  HIV e tuberculose, medicamentos antimicobacterianos para, 815, 824
  infecção do trato urinário, escolha do antibiótico na, 807, 814
  insuficiência autônoma pura, 133, 151
  insuficiência cardíaca, diuréticos e ECA para, 209, 223
  insuficiência ovariana prematura, terapia de reposição hormonal para, 696, 722
  intoxicação alcoólica, aguda, 385, 395
  irinotecano, farmacogenômica, 74, 86
  malária por *falciparum*, tratamento, 886, 907
  meningite, 873, 885
  metanfetamina
    cloreto de amônio para intoxicação por, 1, 19
    na pressão sanguínea, 87, 104
  mucormicose, 825, 834
  opioides para trauma com DPOC, 531, 551
  osteoporose, 747, 766
  pneumonia e meningite adquiridas na comunidade, cefalosporina e vancomicina para, 769, 787
  psoríase, corticosteroides + calcipotrieno/calcitriol + xampu de alcatrão, 1033, 1051
  relaxantes musculares, para cirurgia traumática de emergência, 455, 471
  Rh negativo no trabalho de parto, imunoterapia para, 946, 969
  segurança do paracetamol, 56, 73
  superdosagem de bupropiona, tratamento das convulsões na, 1001, 1012
  tratamento da doença de Crohn, 1052, 1083
  tratamento da hiperlipidemia, 602, 617
  tratamento de HIV e HBV, em fumantes alcoolistas com metadona, 835, 864
  trombose venosa profunda, heparina para embolia pulmonar por, 584, 601
  verapamil vs. propranolol, 20, 40

booksmedicos.org

Estudos de fármacos, 14*q*
Estudos epidemiológicos
  analíticos, 14*q*
  caso-controle, 14*q*
  coorte, 14*q*
Estudos sinérgicos, antimicrobianos, 875
Eszopiclona, 382*t*. *Ver também* Hipnóticos, novos
  classificação química da, 370-371, 371*f*
Etambutol, para tuberculose, 816*t,* 818, 823*t*
Etanercepte
  para distúrbios reumáticos, 630, 630*f*
  para psoríase, 1044
Etanol, 370, 384-395, 394*t*. *Ver também* Fármacos sedativos-hipnóticos
  dependência de, 384, 388
  em agentes de venda livre, 1092*t*
  farmacocinética do
    metabolismo do acetaldeído no, 385*f,* 386
    sistema de oxidação do etanol microssomal no, 385, 385*f*
    vias da álcool desidrogenase no, 385, 385*f*
  farmacodinâmica do, 386-390
    interações medicamentosas do álcool no, 390
    no consumo agudo, 386, 386*t*
    no consumo crônico, 386-390
      fígado e trato GI, 387-388
      risco de câncer, 390
      síndrome alcoólica fetal, 389
      sistema cardiovascular, 389
      sistema endócrino e equilíbrio eletrolítico, 389
      sistema imune 390
      sistema nervoso, 388
    pesquisa animal em, 387*q*
  farmacologia clínica do, 390-392
    alcoolismo, 391-392, 394*t,* 395*t*
    intoxicação aguda por álcool, 390-391
    síndrome de abstinência alcoólica, 391, 391*f,* 394*t,* 395*t,* 562, 565*t*
  interações medicamentosas do, 390, 1119*t*
  intoxicação aguda, estudo de caso na, 385, 395
  para antissepsia e desinfecção, 867*t,* 868
  prevalência do consumo de, 384
  tolerância e dependência por, 384, 388
  transtorno do uso de álcool, 384
    fármacos para, 394*t,* 395*t*
  tratamento da intoxicação por, 1011
  tratamento para síndrome de abstinência, 391
    fármacos para, 394*t,* 395*t,* 562, 565*t*
    período de, 391*f*
Etidocaína, 451. *Ver também* Anestésicos locais
Etidronato, na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*
Etidronato de sódio, para doença de Paget do osso, 763
Etilenoglicol, 393-394, 394*t*
  tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1011
Etinilestradiol, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Etinodiol diacetato, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
Etionamida, para tuberculose, 816*t,* 819-820
Etodolaco, 621*t,* 623
Etomidato, 693
  para anestesia, 431*f,* 431*t,* 435-436
Etoposídeo, 932*t,* 934
Etossuximida, para convulsões, 218*t,* 411
Etotoína, para convulsões, 402
Etravirina, 843*t,* 850
Euforia, 538
Evacetrapibe, 614
Everolimo, 955-956
Evidência, tipos de, 14*q*-15*q*
Evolocumabe, 614
Excitação, na anestesia geral, 428
Excreção renal, manipulação da, 9, 10*f*
Exenatida, 739-740, 743*t*
Exocitose, 8, 8*f*
Expectorantes, de venda livre, 1090*t*
Exposição
  duração da, 973
  intensidade da, 973
  quantidade da, 973
  vias de, 973
Ezetimiba, 613-614, 616*t*
  com inibidores de redutase, 615
  com resinas de ligação de ácidos biliares, niacina e inibidores de redutase, 615
Ezogabina, para convulsões, 408, 419*t*

F

Fadrozol, 715
Famotidina, 278, 290*t,* 1054-1056. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_2
Fanciclovir
  dermatológico tópico, 1039
  para HSV e VZV, 838*t,* 839
Farmacocinética, 41-48. *Ver também fármacos específicos*
  acúmulo de fármacos na, 46-47, 46*f*
  biodisponibilidade na, 47-48, 47*f,* 47*t*
  concentração-alvo na, 43*t*-44*t,* 49-54
  de fármacos selecionados, 43*t*-44*t*
  depuração na, 42-46 (*Ver também* Depuração [Cl])
  dose-concentração na, 41, 42*f*
  intervenção da concentração-alvo na, 51-52
  meia-vida na, 45*f,* 46, 46*f*
  modelos de, 42, 45*f*
  múltiplos compartimentos, 45*f,* 46
  princípios da, 7-10
    equação de Henderson-Hasselbalch na, 9-10, 10*t*
    lei de difusão de Fick na, 8-9
    permeação na, 7-8, 8*f,* 9*t*
  taxa de extração na
    efeito de primeira passagem e, 43*t*-44*t,* 47*f,* 48
    fórmula para, 47
  volume de distribuição na, 42
Farmacodinâmica. *Ver também* Receptores; *fármacos específicos*
  de fármacos selecionados, 43*t*-44*t*
  de intervenção na concentração-alvo, 52
  dose-efeito na, 41, 42*f*
  princípios da, 5-7
    dose e resposta clínica de fármacos na, 35-39
    duração da ação do fármaco na, 6-7
    receptores e sítios de ligação inertes na, 7
    tipos de interação medicamento-receptor na, 5
    agonistas na, 5, 6*f* (*Ver também* Agonistas)
    antagonistas na, 5, 6*f* (*Ver também* Antagonistas)
Farmacogenômica, 74-85
  definição de, 2, 74
  direções futuras na, 85
  efeitos poligênicos na, CYP2C9 e VKORC1, 77*t,* 79*t,* 85
  história recente da, 74
  termos na, 75*t*
  variações genéticas do transportador na, 77*t,* 79*t,* 82-83
  variações genéticas enzimáticas na, 75-82
    enzimas de fase I na, 75-80
    enzimas de fase II na, 80-81
    outras enzimas na, G6PD, 81-82, 82*t*
  variações genéticas na função do sistema imune na, 83-85
    IFNL3 (IL-28B), 77*t,* 79*t,* 84-85
    reações de hipersensibilidade induzidas por fármacos, 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
Farmacogenômica de enzimas de fase I, 75-80, 76*t*-79*t*
  CYP2C19, 76*t,* 78*t,* 80
  CYP2D6, 75-80, 76*t,* 78*t*
  di-hidropirimidina desidrogenase, 76*t,* 78*t,* 80
  princípios da, 75
Farmacogenômica de enzimas de fase II, 76*t*-79*t,* 80-81
  tiopurina *S*-metiltransferase, 77*t,* 78*t,* 81
  UGT1A1, 74, 76*t,* 78*t,* 81, 86
Farmacologia
  clínica, 1
  definição da, 1
  história da, 2-3
  principais áreas de estudo na, 1-2, 2*f*
  princípios da, 3-10 (*Ver também* Princípios da farmacologia)

booksmedicos.org

Farmacologia autonômica, 87-104. *Ver também agentes específicos*
funções gerais da, 87-88
modificação farmacológica da função autonônoma no, 101-102, 102*t*
neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos na, 89*f,* 92*t,* 96
nos olhos, 101*q,* 103*f*
organização funcional da, 96-101
efeitos diretos nos sistemas orgânicos, 97, 98*t*
integração central na, 89*f,* 96-97, 98*t*
integração da função cardiovascular na, 97-99, 99*f*
regulação pós-sináptica na, 100-101, 101*f*
regulação pré-sináptica na, 99-100, 100*t*
química dos neurotransmissores na, 88*f,* 90-96
cotransmissores na, 90
cotransmissores nos nervos colinérgicos e adrenérgicos na, 92*t,* 96
fibras colinérgicas e noradrenérgicas no, 88*f,* 90
transmissão adrenérgica na, 92-96, 93*f*-95*f*
transmissão colinérgica, 90-92, 91*f,* 92*t*
receptores na, 96, 97*t*
sistema nervoso autônomo na, 87-90 (*Ver também* Sistema nervoso autônomo)
Farmacologia dermatológica, 1033-1051
absorção percutânea na, 1033, 1034*f*
agentes antibacterianos tópicos para acne
clindamicina, 1036
dapsona, 1036-1037
eritromicina, 1036
metronidazol, 1036
sulfacetamida sódica, 1036
agentes antibacterianos tópicos
bacitracina e gramicidina, 1035
fundamentos dos, 1035
mupirocina, 1035
neomicina e gentamicina, 1036
retapamulina, 1035
sulfato de polimixina B, 1035-1036
agentes antifúngicos orais
derivados azois, 1038
griseofulvina, 1038-1039
terbinafina, 1039
agentes antifúngicos tópicos
alilaminas, 1037
butenafina, 1037
ciclopirox olamina, 1037
derivados azois, 1037
nistatina e anfotericina B, 1038
tolnaftato, 1037-1038
agentes anti-inflamatórios, 1044-1046
compostos de alcatrão, 1046
corticosteroides tópicos, 1044-1046, 1045*t,* 1046*t*
agentes antineoplásicos
alitretinoína, 1050
bexaroteno, 1050
romidepsina, 1050-1051
vismodegibe, 1050-1051
vorinostato, 1050-1051
agentes antipruriginosos
doxepina, 1048-1049
pramoxina, 1049
agentes antisseborreicos, 1049*t,* 1049
agentes antivirais tópicos, 1039
agentes de pigmentação, 1040-1041
hidroquinona, monobenzona e mequinol, 1040-1041
trioxsaleno e metoxsaleno, 1041
agentes para melanoma, 1050
inibidores de BRAF, 1050
interferona peguilada, 1050
ipilimumabe, 1050
agentes tricogênicos e antitricogênicos
bimatoprosta, 1049
eflornitina, 1049
finasterida, 1049
minoxidil, 1049
ceratolíticos e agentes destrutivos
ácido aminolevulínico, 1048
ácido salicílico, 1046-1047
AINE, 1048
fluoruracila, 1048
mebutato de ingenol, 1048
propilenoglicol, 1047
resina podofílica e podofilox, 1047-1048
sinecatequinas, 1048
ureia, 1047
ectoparasiticidas
álcool benzílico, 1040
crotamitona, 1040
enxofre, 1040
espinosade, 1040
ivermectina, 1040
lindano, 1040
malationa, 1040
permetrina, 1039-1040
fármacos para psoríase
acitretina, 1043
agentes biológicos
alefacepte, 1043-1044
ésteres do ácido fumárico, 1044
inibidores do TNF, 1044
ustequinumabe, 1044
calcipotrieno e calcitriol, 1043
tazaroteno, 1043
filtros solares, 1041
fórmulas para acne
ácido azelaico, 1042-1043
brimonidina, 1043
derivados do ácido retinoico, 1041-1042
isotretinoína, 1042
peróxido de benzoíla, 1042
imunomoduladores
imiquimode, 1039
tacrolimo e picrolimo, 1039
outros agentes, 1050*t,* 1051
reações medicamentosas, 1033, 1035*t*
variáveis na resposta farmacológica da, 1033
veículos dermatológicos, 1033-1034
Farmacologia geriátrica, 1024-1032
alterações farmacológicas, 1025-1027, 1025*f*
comportamento e estilo de vida, 1026-1027
farmacocinética, 1025-1026, 1025*t,* 1026*t*
farmacodinâmica, 1026
androgênios e esteroides anabólicos, 718
custo da, 1031
erros de consumo de medicamentos por deficiência física na, 1031
fármacos anti-inflamatórios, 1030
fármacos cardiovasculares
antiarrítmicos, 1029-1030
anti-hipertensivos, 1029
inotrópicos positivos, 1029
fármacos oftálmicos
degeneração macular, relacionada à idade, 1030
glaucoma, 1030
fármacos para o sistema nervoso central, 1027-1029
analgésicos, 1027
antipsicóticos e antidepressivos, 520*t,* 1027
doença de Alzheimer, 1027-1029, 1028*f,* 1029*t*
sedativos-hipnóticos, 1027
fundamentos da, 1024-1025
não adesão ao tratamento, 1031
princípios para, 1031-1032
reações adversas aos fármacos, 1031
terapia antimicrobiana, 1030
Farmacologia pediátrica, 1016-1020
absorção do fármaco na, 1016, 1018*t*
distribuição do fármaco na, 1018
dosagem e cálculos de dosagem na, 1022, 1022*t*
excreção do fármaco na, 1019
farmacodinâmica de neonatos na, 1019-1020
formas e conformidade de dosagens na, 1020
metabolismo de fármacos na, 1018-1019
metabolismo placentário e fetal de fármacos na, 1014
Farmacologia perinatal, 1013-1018. *Ver também* Gravidez, farmacologia da
Fármacos antagonista de receptor β
agentes específicos nos, 160*t,* 161-163
como agonistas inversos, 158
escolha dos, 165
estrutura dos, 158, 159*f*
farmacocinética dos, 158, 160*t*
farmacodinâmica dos, 159-161

booksmedicos.org

efeitos metabólicos e endócrinos nos, 161
no sistema cardiovascular, 159, 160*f*
no trato respiratório, 159-160
nos olhos, 160
para glaucoma, 161*q*, 162*t*
sem efeitos β-bloqueadores nos, 160*t*, 161
farmacologia clínica dos, 163-165
arritmias cardíacas, 164
cardiopatia isquêmica, 163-164, 163*f*, 164*f*
doenças neurológicas, 164-165
glaucoma, 164
hipertensão, 163
hipertireoidismo, 164
insuficiência cardíaca, 164
miscelânea, 165
outros distúrbios cardiovasculares, 164
interações medicamentosas dos, 1122*t*-1123*t*
para angina de peito, 191, 203, 206*t*
com nitratos, 205, 205*t*
para arritmia, 239, 246*t*, 247*t*
para hemorragia de varizes, 1078
para hipertensão, 175*t*, 178-180, 188*t*
esmolol, 180
labetalol, carvedilol e nebivolol, 175*t*, 179-180, 188*t*
metoprolol e atenolol, 175*t*, 179
nadolol, carteolol, betaxolol e bisoprolol, 175*t*, 179
pindolol, acebutolol e pembutolol, 175*t*, 179
propranolol, 175*t*, 178-179
para hipertireoidismo, 672, 675, 676, 677*t*
para insuficiência cardíaca, 217-218
crônica, 219
dobutamina, 216
preparações disponíveis, 223*t*
preparações disponíveis, 167*t*
para hipertensão, 189*t*
toxicidade clínica, 165-166
tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1009
Fármacos antagonistas de adrenoceptores, 133-168, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
receptor α, 152-158, 166*t*, 167*t* (*Ver também* Antagonistas de α-adrenoceptor)
receptor β, 158-166, 166*t*-167*t* (*Ver também* Fármacos antagonistas de receptor β)
tireoide, 672
Fármacos antiepiléticos, 396-420, 418*t*-419*t*
alvos moleculares para
na sinapse GABAérgica inibitória, 397, 399*f*
na sinapse glutamatérgica excitatória, 397, 398*f*
desenvolvimento dos, 417
desenvolvimento inicial dos, 396-397, 398*f*, 399*f*
estrutura dos, 400*f*
estrutura química dos, 397, 398*f*
farmacocinética dos, 397-399, 398*f*, 399*f*
farmacologia clínica dos, 414-417
classificação das convulsões
generalizadas, 414-415
parciais (focais), 414
estratégia terapêutica, 415, 416*t*
tratamento da epilepsia, 415-417
convulsões generalizadas, 415-416
convulsões parciais e convulsões generalizadas tônico-clônicas, 415
espasmos infantis, 415-416
estado epilético, 416-417
para convulsões generalizadas, 411-413
ácido valproico e valproato de sódio, 401*f*, 412-413, 419*t*
etossuximida, 218*t*, 411
fensuximida e metsuximida, 412
oxazolidinedionas, 413
para convulsões parciais e convulsões tônico-clônicas generalizadas, 400-411
carbamazepina, 401*f*, 402-403, 418*t*
eslicarbazina, 404, 418*t*
estiripentol, 409
ezogabina (retigabina), 408
felbamato, 405-406
fenitoína, 400-402, 400*f*, 401*f*, 418*t*
fenobarbital, 404, 418*t*
gabapentina e pregabalina, 406, 419*t*
lacosamida, 406-407
lamotrigina, 407, 419*t*
levetiracetam, 407-408, 419*t*
mefenitoína, etotoína e fenacemida, 402
oxcarbazepina, 403-404, 418*t*
perampanel, 398*f*, 408, 419*t*
primidona, 404-405, 405*f*, 418*t*
retigabina, 408, 419*t*
rufinamida, 409, 419*t*
tiagabina, 409-410, 419*t*
topiramato, 410, 419*t*
vigabatrina, 410-411, 419*t*
zonisamida, 411, 419*t*
para tratamento da epilepsia
acetazolamida, 414
benzodiazepínicos, 413-414, 418*t*
preparações disponíveis, 420*t*
toxicologia dos
abstinência, 417
risco de suicídio, 417
teratogenicidade, 417
Fármacos antifolato, 807-810. *Ver também fármacos específicos*
inibidores da DNA girase, 810-812, 813*t*
metotrexato, 927-928, 928*t*
pemetrexede, 928-929, 928*t*
pralatrexato, 928*t*, 929
preparações disponíveis, 813*t*
sulfonamidas, 807-809, 813*t*
trimetoprima e combinação de sulfametoxazol-trimetroprima, 809-810, 813*t*
Fármacos anti-helmínticos, 908-916
Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), 619-625, 621*t*
efeitos adversos dos, 620-621
escolha dos, 625
farmacodinâmica dos, 619-620, 622*f*
fármacos específicos
ácido acetilsalicílico (salicilatos), 621, 621*t*, 622*f*
inibidores da COX-2 não seletivos, 623-625
inibidores da COX-2 seletivos, 621-623, 621*t*
celecoxibe, 621*t*, 623
meloxicam, 621*t*, 623
preparações disponíveis, 639*t*
salicilatos não acetilados, 621*t*
interações medicamentosas dos, 1128*t*
na síntese de eicosanoides, 323-324
química e farmacocinética dos, 619, 620*f*, 621*t*
usos dos
dermatológico, 1048
dismenorreia, 326
gota, 636
inflamação, 619
Fármacos antimicobacterianos, 815-824, 823*t*
hanseníase
clofazimina, 823
dapsona e outras sulfonas, 822
rifampicina, 822-823, 823*t*
micobactérias atípicas, 821-822, 822*t*
tuberculose, 815-821 (*Ver também* Tuberculose, fármacos para)
Fármacos antimuscarínicos. *Ver* Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas)
Fármacos antiprotozoários, 886-907
amebíase, 898-901
malária, 886-898
preparações disponíveis, 905*t*
tripanossomíase africana e outras infecções por protozoários, 901*t*-903*t*
estibogliconato de sódio, 900*f*, 902*t*, 903
nitazoxanida, 903
outros fármacos para tripanossomíase e leishmaniose
anfotericina, 902*t*, 904-905
associações de fármacos para leishmaniose visceral, 905
benzinidazol, 903*t*, 904
eflornitina, 901*t*, 904
melarsoprol, 901*t*, 904
miltefosina, 905
necessidade de, 903-904

booksmedicos.org

nifurtimox, 903*t,* 904
paromomicina, 902*t,* 905
suramina, 901*t,* 904
pentamidina, 901-903, 901*t*-902*t*
Fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMD), 625-633
abatacepte, 625-626
azatioprina, 626
belimumabe, 633
ciclofosfamida, 626
ciclosporina, 626-627
cloroquina e hidroxicloroquina, 626
fármacos glicocorticoides, 633
fundamentos dos, 625
inibidores da interleucina-1
anacinra, 632
canaquinumabe, 632
efeitos adversos dos, 633
mecanismos de ação de, 632
rilonacepte, 632-633
leflunomida, 627
metotrexato, 627
micofenolato de mofetila, 628
para inflamação, 619
preparações disponíveis, 639*t*
rituximabe, 628
sulfassalazina, 628
terapia combinada, 633
TNF-α, agentes bloqueadores do, 629-631
adalimumabe, 629, 630*f*
certolizumabe, 629-630, 630*f*
efeitos adversos dos, 631
estruturas dos, 630*f*
etanercepte, 630, 630*f*
golimumabe, 630*f,* 631
infliximabe, 630*f,* 631
tocilizumabe, 629
tofacitinibe, 631-632
Fármacos antitireoidianos, 669-678, 677*t*
farmacologia básica dos, 669-672
agentes bloqueadores de adrenoceptor, 672
inibidores aniônicos, 671
iodados, 671-672, 677*t*
iodo radiativo, 672, 677*t*
tioamidas, 670-671, 671*f,* 677*t*
farmacologia clínica dos, 674-677
bócio atóxico, 676
hipertireoidismo, 674-676 (*Ver também* Hipertireoidismo)
neoplasias da tireoide, 676-677
para doença de Graves, 674, 675
preparações disponíveis, 678*t*
Fármacos bloqueadores da acetilcolina, para parkinsonismo, 481, 481*t,* 487*t*
Fármacos bloqueadores de colinoceptores, 121-132, 131*t*
bloqueadores de receptores muscarínicos, 121-129
farmacologia clínica dos, 126-129
farmacologia dos, 121-126
farmacologia de fármacos bloqueadores ganglionares nos, 130-131
preparações disponíveis, 132*t*
subgrupos de, 121
Fármacos bloqueadores neuromusculares, 455-465, 469*t*
farmacocinética dos, 457-459
fármacos relaxantes despolarizantes, 458-459, 459*t*
fármacos relaxantes não despolarizantes, 457-458, 459*t*
farmacologia clínica dos, 461-465
aumento da pressão intragástrica, 464
aumento da pressão intraocular, 463-464
avaliação da transmissão neuromuscular, 460*f,* 461-463
doença e envelhecimento na resposta neuromuscular, 464
dor muscular, 464
efeitos cardiovasculares, 463
hiperpotassemia, 463
interações medicamentosas, 464
paralisia muscular esquelética, 461
função neuromuscular normal e, 455-456, 456*f*
fundamentos dos, 455
história dos, 455
mecanismos de ação dos, 459-461
fármacos despolarizantes, 459*f*-461*f,* 460-461, 460*t*
fármacos não despolarizantes, 456*f,* 459, 459*f,* 460*f,* 460*t*
preparações disponíveis, 470*t*
química dos, 456-457, 457*f,* 458*f*
reversão de bloqueio não despolarizantes nos, 464-465
usos dos, 465
Fármacos bradicárdicos. *Ver também fármacos específicos*
para angina de peito, 204
Fármacos conjugados, 62-63, 63*f,* 64*t*
Fármacos de alta extração, 46
Fármacos de degeneração macular relacionada à idade, no envelhecimento, 1030
com doença de Alzheimer e hipertensão, 1024, 1032
Fármacos de prolongamento do potencial de ação (classe 3), para arritmias, 239-241, 246*t*
amiodarona, 235*t,* 236*t,* 239-240, 246*t*
dofetilida, 235*t,* 236*t,* 241, 246*t*
dronedarona, 235*t,* 236*t,* 240, 246*t*
ibutilida, 235*t,* 236*t,* 241, 246*t*
preparações disponíveis, 247*t*
sotalol, 235*t,* 236*t,* 240-241, 246*t*
Fármacos espasmolíticos, 465-468, 469*t*
baclofeno, 466-467, 466*f,* 469*t*
dantroleno, 429, 466*f,* 467-468, 469*t*
diazepam, 466, 466*f,* 469*t*
espasticidade e, 465, 466*f*
gabapentina, 467
glicina, 467
idrocilamida, 467
mecanismos de ação dos, 465-466, 466*f*
para espasmos musculares locais, 468
preparações disponíveis, 470*t*
progabida, 467
riluzol, 467
tizanidina, 466*f,* 467
toxina botulínica, 468
Fármacos estabilizadores do humor, 502-507, 507*t*
Fármacos novos em investigação, 12*f,* 15
Fármacos oftálmicos. *Ver também tipos específicos*
no envelhecimento
degeneração macular relacionada à idade, 1030
glaucoma, 1030
Fármacos órfãos, 18
Fármacos para dispepsia não ulcerosa
antagonistas do receptor de H_2, 1056
inibidores da bomba de prótons, 1059
metoclopramida e domperidona, 1062
Fármacos para distúrbios da coagulação, 584-600
agentes antiplaquetários, 595-597, 600*t*
ácido acetilsalicílico, 595, 596
antagonistas de GP IIb/IIIa, 585*f,* 596
cilostazol, 597
dipiridamol, 596-597
tienopiridinas, 595-596
anticoagulantes, 587-594, 600*t*
antitrombóticos, 597, 600*t*
fator VIIa recombinante, 598*t,* 599, 600*t*
fibrinolíticos, 587*f,* 594-595, 600*t*
inibidores da serina protease, 600
inibidores fibrinolíticos, 598*t,* 599-600, 600*t*
plasma fracionado, 598-599, 598*t,* 600*t*
vitamina K para distúrbios de sangramento, 590*f,* 597-598, 598*t*
Fármacos para giardíase. *Ver também* Amebíase, fármacos para
nitazoxanida, 903
Fármacos para hemorragia de varizes
fármacos bloqueadores do receptor β, 1078
preparações disponíveis, 1081*t*
somatostatina e octreotida, 1078, 1080*t*
vasopressina e terlipressina, 1078
Fármacos para resfriados, hipertensão por, 1084, 1093
Fármacos para tireoide, 666-669, 677*t*. *Ver também* Fármacos antitireoidianos; *tipos específicos*
farmacologia básica dos, 666-669
farmacologia clínica dos, 672-674
coma mixedematoso, 673
hipotireoidismo, 670*t,* 672-674, 672*t*
preparações disponíveis, 678*t*
Fármacos para tripanossomíase africana
antiprotozoários, 901-905, 901*t*-903*t* (*Ver também* Fármacos antiprotozoários)
benzinidazol, 903*t,* 904eflornitina, 901*t,* 904

booksmedicos.org

melarsoprol, 901*t*, 904
pentamidina, 901-903, 901*t*
suramina, 901*t*, 904
Fármacos profiláticos para malária, 886
Fármacos que provocam sono, 378*q*
Fármacos sedativos-hipnóticos, 369-383, 382*t*
ações gerais dos, 369
ações hipnóticas, 369
ações sedativas dos, 369
buspirona, 282, 371, 372*q*, 379*t*, 382*t*
classificação química dos
barbitúricos, 370, 371*f*
benzodiazepínicos, 369-370, 370*f*
novos hipnóticos, 370-371, 371*f*
curvas dose-resposta para, 369, 370*f*
farmacocinética dos, 371-374
absorção e distribuição dos, 371
biotransformação dos
barbitúricos, 373
benzodiazepínicos, 372-373, 373*f*, 373*t*
novos hipnóticos, 373-374, 373*t*
excreção dos, 374
fatores de biodisposição, 374
farmacodinâmica dos, 374-377
efeitos orgânicos, 376-377
farmacologia molecular do receptor $GABA_A$ nos, 374-375, 374*f*
heterogeneidade e seletividade farmacológica do receptor GABA nos, 375*q*
ligantes dos sítios de ligação de benzodiazepínicos nos, 375
neurofarmacologia, 375
versatilidade do complexo do receptor GABA dos canais de cloro nos, 374, 374*f*, 376*q*
farmacologia clínica dos, 378-379, 378*t*
abstinência por dependência fisiológica, 379
delirium tremens, 379
dosagens, 379*t*
estados de ansiedade, 378
outros usos terapêuticos, 379-380
problemas para dormir, 379
relaxantes musculares, 379-380
no envelhecimento, 1027
preparações disponíveis, 383*t*
ramelteona, 371, 372*q*, 382*t*
tasimelteona, 371
tolerância e dependência dos, 377
toxicologia dos
ações tóxicas diretas, 380
alterações nas respostas aos fármacos nos, 381
interações medicamentosas dos, 381
tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1011
Fármacos simpaticomiméticos, 133-151, 150*t*
ação mista, 140*f*, 146
de ação direta, 133-134, 137*t*, 140*f*, 142*f*, 143*f*, 145-146, 145*f* (*Ver também tipos específicos*)
de ação indireta, 133-134, 146-147
inibidores da recaptação de catecolamina, 139*f*, 147
liberação de transmissores noradrenérgicos por, 94
semelhantes à anfetamina, 94*f*, 140*f*, 146-147, 147*t*
definição de, 133
efeitos em sistemas orgânicos
cardiovascular, 98*t*, 99*f*, 140-142, 141*t*, 142*t*
ativação de α_1-receptor nos, 141, 142*t*, 143*f*, 144*f*
ativação de α_2-receptor nos, 141
ativação de receptor β nos, 141-142, 142*t*, 143*f*
ativação do receptor de dopamina nos, 142
não cardíacos, 141*t*, 142-144
em agentes de venda livre, 1092*t*
farmacologia molecular dos, 134-138
adrenoceptores nos, 134-138
alfa, 134*f*, 135, 135*t*
beta, 135-136, 135*t*, 136*f*
dopamina, 135*t*, 136-137
estrutura dos, 134, 134*f*
polimorfismos de, 138
potências de, 134-135
regulação de, 137
seletividade e afinidades de, 137, 137*t*
transportador de norepinefrina nos, 138, 139*f*
fármacos específicos nos, 144-147, 150*t*
catecolaminas endógenas, 142*t*, 143*f*, 144-145
de ação direta, 146-147
inibidores da recaptação de catecolamina, 139*f*, 147
liberação de transmissores noradrenérgicos por, 94
semelhantes à anfetamina, 94*f*, 140*f*, 146-147, 147*t*
mistos, liberação de transmissores noradrenérgicos por, 94
simpatomiméticos de ação direta, 133-134, 137*t*, 140*f*, 142*f*, 143*f*, 145-146, 145*f*
simpatomiméticos de ação mista, 140*f*, 146
para asma, 338-340, 339*f*, 352*t* (*Ver também fármacos específicos*)
estruturas dos, 339*f*
preparações disponíveis, 353*t*
toxicidades dos, 340
β_2-seletivos, 340
para insuficiência cardíaca, preparações disponíveis, 223*t*
preparações disponíveis, 151*t*
química medicinal dos, 138-151
estrutura dos, 138-140, 139*f*
substituição no anel de benzeno nos, 138-139, 140*f*
substituição no carbono alfa nos, 140, 140*f*
substituição no carbono beta nos, 140
substituição no grupo amina nos, 139-140
usos terapêuticos dos, 147-150, 150*t*
adicional, 150
anafilaxia, 148-149
cardiovascular
cardíaca, 148
choque, 147
hipotensão aguda, 147
hipotensão ortostática crônica, 147-148
vasoconstrição local, 148
dependência de narcóticos, 150
diarreia em diabéticos, 150
geniturinário, 149
oftálmico, 149
pulmonar, 148
sistema nervoso central, 149
Fasidotrilate, 303, 310*t*. *Ver também* Inibidores da vasopeptidase
Fasudil
para angina de peito, 204
para hipertensão pulmonar, 306*q*
Fator de acumulação, 47
Fator de Christmas, 596*t*
Fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23)
na homeostasia óssea, 747-748, 748*f*
no intestino, ossos e rins, 752*t*
para homeostasia óssea, 752-753
Fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), 27-28
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 938
Fator de crescimento epidérmico (EGF), 27-28, 28*f*
Fator de necrose tumoral (TNF), inibidores do, para psoríase, 1044
Fator de necrose tumoral α (TNF-α), 965-966, 965*t*
Fator de necrose tumoral β (TNF-β), 965*t*
Fator de proteção solar (FPS), 1041
Fator de relaxamento derivado de endotélio (EDRF), 329
Fator de Stuart-Prower, 596*t*
Fator de transformação de crescimento β (TGF-β), 27-28
Fator estabilizador de fibrina, 596*t*
Fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*, 965*t*
Fator estimulador de colônias de macrófagos, 965*t*
Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*, 965*t*, 966
Fator extrínseco, 572

booksmedicos.org

Fator intrínseco, 572
Fator IX, deficiência de, 598-599, 598*t*
Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), na depressão, 511-512, 511*f*
Fator V, deficiência de, 598*t*
Fator V de Leiden, mutação do, 587, 597
Fator VII, deficiência de, 598*t*
Fator VIIa recombinante (rFVIIa), 598*t*, 599, 600*t*
  para reversão da varfarina, 592
Fator VIII, deficiência de, 598-599, 598*t*
Fator Xa, inibidores orais diretos do, 592-593
Fator XIII, deficiência de, 598*t*
Fatores ambientais
  neoplasias por, 918
  no metabolismo de medicamentos, 69
Fatores de coagulação sanguínea, 585, 586*f*, 586*t*
Fatores de confusão, em ensaios clínicos, 14-15
Fatores de crescimento dos megacariócitos, 580-581, 581*t*
Fatores de crescimento hematopoiéticos, 576-581, 582*t*
  endógenos, 568
  eritropoietina, 577-578, 577*t*, 581*t*
  fatores de crescimento dos megacariócitos, 580-581, 581*t*
  fatores de crescimento mieloides (G-CSF, GM-CSF), 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*
  fundamentos dos, 576-577
  preparações disponíveis, 583*t*
  usos clínicos dos, 577*t*
Fatores de crescimento mielocíticos (G-CSF, GM-CSF), 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*
Fatores do hospedeiro, na escolha antimicrobiana, 874
Fatores genéticos, no metabolismo dos fármacos, 64-69, 75-82
  polimorfismos de enzimas de fase I nos, 63*f*, 64-68, 66*t*-67*t*, 68*f*, 76*t*, 78*t*
  polimorfismos de enzimas de fase II nos, 68-69
  testes farmacogenéticos na terapia medicamentosa, 69
Fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio, 317
Fatores parácrinos, rins
  adenosina, 254
  peptídeos, 254-255
  prostaglandinas, 254
FDA, Food and Drug Administration, 15
Febre amarela, vacina contra, 1136*t*
Febre do vapor de cádmio, 985
Febuxostate, 637-638
FEIBA, 599
Felbamato, para convulsões, 405-406
Felodipino, para hipertensão, 183
Fenacemida, para convulsões, 402
Fenantrenos, 544, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
  ações analgésicas de receptores mistos, 546-547, 549*t*
  agonistas leves a moderados, 545-546, 549*t*
Fenciclidina (PCP), 556*t*, 557
  receptores ionotrópicos na, 562
Fenelzina, para depressão, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos; Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO)
Fenilbutazona, 620*f*, 621*t*. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
Fenilefrina, 137*t*, 142*f*, 143*f*, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
  bloqueadores ganglionares na resposta cardiovascular à, 141, 144*f*
  estrutura da, 140*f*
  respostas cardiovasculares à, 142*t*
Feniletilaminas. *Ver também* Agonistas opioides
  fortes, 544-545, 549*t*
  leves a moderadas, 546
Feniletilamina, 140*f*. *Ver também* Catecolaminas; Fármacos simpaticomiméticos
o-fenilfenol, 869
Fenilpiperidinas. *Ver também* Agonistas opioides
  fortes, 545, 549*t*
  leves a moderadas, 546
Fenilpropanolamina, 146
Fenitoína
  interações medicamentosas da, 1129*t*
  para convulsões, 400-402, 400*f*, 401*f*, 418*t*
Fenmetrazina, 146
Fenobarbital, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
  estrutura do, 371*f*
  para convulsões, 404, 418*t*
Fenofibrato, 610-612, 611*f*, 616*t*
  com inibidores de redutase, 615
Fenol, 869
Fenoldopamo, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
  para hipertensão, 147, 183, 188*t*
Fenólicos, 869
Fenômeno de "rebote", 38
Fenômeno de liga-desliga, 476
Fenotiazinas
  derivados das
    estrutura química da, 492*f*, 493-494, 494*t*
    para psicose, 492*f*, 493-494, 494*t*
  propriedades antieméticas das, 1070
Fenoxibenzamina, 24, 155, 155*t*, 285. *Ver também* Fármacos antagonistas de adrenoceptores
Fensuximida, para convulsões, 412
Fentanila, 545, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
  adesivos transdérmicos, 542
Fentermina + topiramato, para obesidade, 283*q*, 284*t*
Fentolamina, 155, 155*t*. *Ver também* Fármacos antagonistas de adrenoceptores
Feocromocitoma, antagonistas de α-receptor para, 156-157, 157*f*
Ferro, 568-572, 569*f*, 569*t*
  contraceptivos hormonais femininos no, 709
  farmacocinética do, 568-570, 569*f*, 569*t*
  farmacologia clínica do, 570-572, 570*f*
    ferroterapia oral, 571, 571*t*
    ferroterapia parental, 571-572, 571*t*
    indicações no, 570-571, 570*t*
    toxicidade do, 572
  farmacologia do, 568
  interações medicamentosas do, 1127*t*
  na hematopoiese, 568
  preparações disponíveis, 583*t*
  toxicidade clínica do, 572, 581*t*
  tratamento da intoxicação por, 1011
Ferrodextrana, para anemia ferropriva, 571, 581*t*
Ferrumoxitol, 572, 581*t*
Fesoterodina. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
  para distúrbios urinários, 128
Fexofenadina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Fibras adrenérgicas, 88*f*, 90
Fibras colinérgicas, 88*f*, 90
Fibras noradrenérgicas, 88*f*, 90
Fibras parassimpáticas pré-ganglionares, 89
Fibratos, 610-612, 611*f*, 616*t*
  com resinas de ligação de ácidos biliares, 615
Fibrilação atrial
  agentes antiarrítmicos para, 245*q*
  com disfunção ventricular esquerda, 224, 248
  eletrocardiograma da, 232*f*
Fibrilação ventricular, ECG para, 232*f*
Fibrinogênio, 596*t*
Fibrinólise, 587, 587*f*
Fibrinolíticos, para distúrbios da coagulação, 594-595, 600*t*
Fibroides uterinos, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas para, 653
Fibrose cística
  canais de cloro na, 245
  coração e, 244*q*
Fidaxomicina, 866, 871*t*
Fígado
  biotransformação no, 57-58
  contraceptivos hormonais femininos no, 709
Filgrastim, 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*
Filtros solares, 1041

booksmedicos.org

Finasterida
ações antiandrogênicas dos, 719*f,* 720, 721*t*
uso dermatológico da, 1049
Fingolimode, cloridrato de (FH), 958
Fisiologia experimental, história da, 2
Fisostigmina, 119*t*
estrutura da, 113, 113*f*
para reversão de intoxicação antimuscarínica, 117
química e farmacocinética da, 113-114, 113*f*
Fitonadiona, para reversão da varfarina, 592
Flavina, monoxigenase, 68
Flecainida, para arritmia, 235*t,* 236*t,* 238, 246*t*
Flucitosina, 827*f,* 828, 833*t*
Flucloxacilina, polimorfismos de *HLA* em reações de hipersensibilidade à, 83-84, 83*t,* 84*f*
Fluconazol, 829*f,* 829*t,* 830
dermatológico, 1038
Fludarabina, 928*t,* 931
Fludrocortisona, 686-692, 686*t,* 692. *Ver também* Corticosteroides, sintéticos
Flufenazina
para doença de Huntington, 484, 487*t*
para psicose, 490-502, 492*f,* 507*t* (*Ver também* Agentes antipsicóticos)
Flumazenil, 375, 377-378, 382*t*. *Ver também* Antagonistas benzodiazepínicos
Flunarizina, para profilaxia de enxaqueca, 285
Flunisolida, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides inalados (aerossois); Corticosteroides sintéticos
para asma, 344-345, 352*t*
Fluocinonida, tópica, 1044-1046, 1045*t,* 1046*t*
Fluoreto, na homeostasia óssea, 756
Fluorpirimidinas
capecitabina, 928*t,* 929
5-fluoruracila, 928*t,* 929
Fluorquinolonas, 810-812, 813*t*
atividade antibacteriana das, 811, 811*f,* 812*t*
efeitos adversos das, 812
farmacocinética das, 812, 812*t*
mecanismos de ação das, 811
para tuberculose, 820-821
preparações disponíveis, 813*t*
química das, 810, 811*f*
resistência das, 811
usos clínicos das, 812
5-fluoruracila (5-FU), 928*t,* 929
di-hidropirimidina desidrogenase na, 78*t,* 80
para ceratose actínica múltipla, 1048
Fluoxetina
ação serotonérgica da, 285
CYP450 e interações farmacodinâmicas da, 510, 530
para depressão, 528*t*
tratamento da intoxicação por, 1008
Fluoximesterona, 716-719, 717*t*. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
Fluprednisolona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Flurazepam, 370*f,* 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Flurbiprofeno, 620*f,* 621*t,* 623. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
Flutamida, 719*f,* 720
para câncer de próstata, 942
Fluticasona. *Ver também* Corticosteroides inalados (aerossois)
para asma, 344-345, 352*t*
Flutter atrial, ECG do, 232*f*
Flutuações de resposta, por levodopa, 476
Fluvastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*
Fluvoxamina, 528*t*
Fluxo sanguíneo coronariano, 192
Fogo de Santo Antônio, 286
Folacina, 582*t*. *Ver também* Ácido fólico
Folato, deficiência de, 570*t,* 574, 576
Folato, inibidores da síntese de, para malária, 896-897
pirimetamina, 888*f,* 889*t,* 896
proguanil, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 896-897
sulfadoxina, 888*f,* 896-897
sulfadoxina-pirimetamina, 889*t*
Folículos, 696-697
Fomepizol para intoxicação por metanol, 393, 394*t*
Fondaparinux, 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Fontes de informação, 18-19
Food and Drug Administration (FDA), 15, 16*t*
na prescrição, 1113
Formaldeído, 869-870
Formalina, 870
Formato do fármaco, 4
Formoterol, para asma, 340, 352*t*
Fórmula de Cockroft-Gault, 1026
Fórmulações para resfriados, de venda livre, 1087*t*
Fosamprenavir, 844*t,* 852
Fosaprepitanto, 306, 310*t,* 1069-1070. *Ver também* Substância P, antagonistas da
Foscarnete, para citomegalovírus, 840*t,* 841
Fosfato
na homeostasia óssea, 747, 748*f*
para hipercalcemia, 758
para hipofosfatemia, 759
para os ossos, 764*t,* 765*t*
Fosfato, ligações de, para os ossos, 765*t*
Fosfato, níveis séricos anormais
hiperfosfatemia, 759
hipofosfatemia, 759
Fosfato de sódio, 1063
Fosfenitoína, para convulsões, 418*t*
3'-fosfoadenosina 5'- fosfossulfato (PAPS), 62-63, 64*t*
Fosfodiesterase, inibidores da, 353*t*. *Ver também fármacos específicos*
Fosfoinositídeos, 30
como segundos mensageiros, 33-34, 33*f*
Fosfoinositídeos, vias de sinalização dos, 33-34, 33*f*
Fosfomicina, 773*f,* 783
Fosforilação, 34
de receptores acoplados à proteína G, 31, 32*f*
Fosinopril, para hipertensão, 184-185
Fospropofol, para anestesia, 433
Frequência urinária, após prostatectomia, 121, 132
Fulvestranto, 715
Fumarato ferroso, 572, 572*t,* 581*t*
Função imune, sistema nervoso autônomo na, 87
Função neuromuscular normal, 455-456, 456*f*
Furosemida, 221*t*. *Ver também* Diuréticos
para diurese, 257-259, 257*f,* 257*t,* 258*t,* 267*t*
para insuficiência cardíaca
aguda, 220
crônica, 219

G

G6PD, farmacogenômica da, 81-82, 82*t*
GABA, receptores
heterogeneidade e seletividade farmacológica dos, 375*q*
na doença de Huntington, 483
no sistema nervoso central, 361, 366
versatilidade dos canais de cloro dos, 374, 374*f,* 376*q*
GABA. *Ver* Ácido gama (γ)-aminobutírico (GABA)
$GABA_A$, receptor, farmacologia molecular do, 374-375, 374*f*
Gabapentina
ações espasmolíticas da, 467
para analgesia, nos canais de cálcio, 538*q*
para convulsões, 406, 419*t*
para tremor, 483
Galanina, 92*t*
Galantamina, para doença de Alzheimer, 1028
Gama-delta T (γδT), 947
Gametocidas, na malária, 886
Ganaxolona, 417
Ganciclovir, para citomegalovírus, 840-841, 840*t*
Gânglios pré-vertebrais, 88-89

booksmedicos.org

Ganirrelix, 654-655
Gantacúrio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  farmacocinética do, 458
Gases tóxicos, tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1009, 1010*t*
Gastrinoma, inibidores da bomba de prótons para, 1059
Gastrite relacionada ao estresse, prevenção da
  antagonistas do receptor de H_2 para, 1056
  inibidores da bomba de prótons para, 1056
Gencitabina, 928*t,* 930
Gênero, no metabolismo dos fármacos, 69
Genes supressores de tumor, no câncer, 919
Genfibrozila, 610-612, 611*f,* 616*t*
Gentamicina, 800*f,* 803, 805*t*
  dermatológica tópica, 1036
Gigantismo, 648
Gilles de la Tourette, síndrome de, 472-473, 484-485, 487*t*
  antipsicóticos para, 498
Ginecomastia, por diuréticos poupadores de potássio, 261-262
Ginkgo *(Ginkgo biloba)*, 1098-1099
Ginseng, 1099-1100
Glândulas endócrinas, cininas nas, 300-301
Glândulas exócrinas, cininas nas, 300-301
Glândulas salivares, adrenoceptores nas, 143
Glândulas sudoríparas apócrinas, adrenoceptores nas, 143
Glargina, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Glatirâmer, acetato de (GA), 958
Glaucoma, fármacos para, 161*q,* 162*t*
  antagonistas de β-receptor, 164
  colinomiméticos, 116
  inibidores da anidrase carbônica, 255, 255*t*
  latanoprosta e agentes relacionados, 328
  no envelhecimento, 1030
Glia, 356, 356*f*
Glibenclamida, 733-735, 734*f,* 735, 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Glicazida, 733-735, 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Glicerina, supositórios de, 1063
Glicina
  ações espasmolíticas da, 467
  no cérebro, 361
  no sistema nervoso central, 363-366, 364*t*
Glicocorticoides, antagonistas dos, 692-694
Glicocorticoides, elementos do receptor de (GREs), 682
Glicocorticoides, receptor de (GR)
  formas e interações do, 682-684, 684*f*
  genes para, 682
Glicocorticoides, resistência primária generalizada aos, corticosteroides para, 687
Glicocorticoides. *Ver também* Corticosteroides;
  ligação dos, 27, 27*f*
  na homeostasia óssea, 753
  para artrite reumatoide, 633
  para doença inflamatória intestinal, 1073
  para gota, 638
  para hipercalcemia, 758
  para imunossupressão, 954-955, 954*t*
  para inflamação, 619
Glicocorticoides naturais, 681-685
  estruturas dos, 683*f*
  farmacocinética dos, 681-682, 682*f*
    secreção circadiana, 681, 682*f*
    vias biossintéticas, 681, 681*f*
  farmacodinâmica dos
    anti-inflamatório e imunossupressor, 685
    catabólica e antianabólica, 685
    fisiológica, 684
    mecanismos de ação, 682-684, 684*f*
    metabólica, 684-685
  preparações disponíveis, 695*t*
Gliconato ferroso, 571, 571*t,* 581*t*
Glicopirrolato, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
α_1-glicoproteína ácida, concentração, 53
Glicosamina, 1104
Glicose, agentes de *absorção* da, 738-739
Glicose, para intoxicação alcoólica aguda, 390
Glicose, transportadores de, 726, 726*t*
Glicose 6-fosfato (G6PD), deficiência de, 81-82, 82*t*
α-glicosidase, inibidores da, 738-739, 738*t,* 743*t*
Glicosídeos cardíacos. *Ver também* Digitálicos; Digoxina
  interações medicamentosas dos, 1126*t*
  para insuficiência cardíaca, 214-217, 215*f,* 216*f,* 221*t*
Glicosídeos digitálicos, interações medicamentosas dos, 1126*t*
Glifosato, 981-982, 981*f*
Glimepirida, 733-735, 734*f,* 735, 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Glipizida, 733-735, 743*t*. *Ver também* Sulfonilureias
Globulina antilinfocitária (ALT), 959
Globulina antitimocitária (ATG), 959
Glucagon, 723, 724*t*
  para hipoglicemia no diabetes melito, 742
Glulisina, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Glutamato
  na depressão, 512-514
  no cérebro, 361
  no sistema nervoso central, 363, 364*t,* 365*f*
Glutamato, agonistas metabotrópicos do receptor de, 494-495
Glutaraldeído, 869-870
Glutationa transferases (GST), 63, 63*f,* 64*t*
  polimorfismos genéticos nas, 67*t,* 69
Glutetimida, 371*f*
GMPc, na liberação de renina, 295, 296*f*
GnRH, antagonistas do receptor de, 654-655
Goldman-Hodgkin-Katz, equação de, 227
Golimumabe
  para distúrbios reumáticos, 630*f,* 631
  para doença inflamatória intestinal, 1075-1076, 1075*t*
Gonadais, hormônios e inibidores, 696-722
  ovarianos, 696-716, 721*t*
    para contracepção em mulheres, 708-713
  preparações disponíveis, 721*t*
  testiculares, 716-721
    androgênios e esteroides anabólicos, 716-719, 717*t,* 721*t*
    antiandrogênios, 719-720, 721*t*
    fórmulas, 717, 717*t,* 721*t*
    química da contracepção em homens, 720-721
    supressão de androgênios, 719, 719*f,* 721*t*
Gonadarca, 696
Gonadorrelina, 652-654. *Ver também* Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH)
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)
  farmacodinâmica da, 650
  para infertilidade masculina, 651
  química e farmacocinética da, 650
Gonadotrofina menopáusica humana (hMG), 649-650
Gonadotrofinas, 649-652
  farmacodinâmica das, 650
  farmacologia clínica das, 650-651, 651*f*
  preparações disponíveis, 661*t*
  química e farmacocinética das, 649-650
  toxicidade e contraindicações das, 652
Gosserrelina, 652-654
Gosserrelina, agonistas da, para câncer de próstata, 942
Gossipol, para contracepção em homens, 721
Gota, 634*f,* 635
Gota, agentes contra, 635-638
  agentes uricosúricos, 635*f,* 636
  AINE, 636
  alopurinol, 636-637, 637*f*
  colchicina, 635-636, 635*f*
    mecanismos de ação dos, 634*f,* 635
  febuxostate, 637-638
  glicocorticoides, 638
  inibidores da interleucina-1, 638
  pegloticase, 638
  preparações disponíveis, 639*t*
Gradiente eletroquímico do potássio, 227*q*
Gramicidina, 1035
Granisetrona
  estrutura química da, 1067*f*
  propriedades antieméticas da, 1069

booksmedicos.org

Gravidez
gestações múltiplas, 652
hipotireoidismo e, 673-674
tireotoxicose na, 676
Gravidez, farmacologia da, 1013-1018
ações de fármacos teratogênicos na, 1015-1016, 1015*f*
ações de fármacos tóxicos para o feto na, 1015
farmacocinética da, 1013-1014
farmacodinâmica da, 1014-1015
farmacologia da lactação na, 1020-1022, 1021*t*
teratogênicos na, 1016, 1017*t,* 1018*t*
Grelina, 723, 724*t*
Griseofulvina, 832
dermatológica, 1038-1039
Grupos de fármacos, 10
Guanabenzo, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
para hipertensão, 176
Guanadrel, 177
Guanetidina, para hipertensão, 175*t,* 177-178, 187*t*
Guanfacina, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
para hipertensão, 176
para tiques, 485, 487*t*

H

Haemofilus influenzae tipo b, vacina conjugada (Hib), 1134*t*
Hageman, defeito de, 598*t*
Hageman, fator de, 596*t*
Halofantrina, para malária, 888*f,* 889*t,* 897-898
Halogênios
cloro, 869
fenólicos, 869
iodo, 868
iodóforos, 868-869
Haloperidol, 156
estrutura química do, 492*f,* 494, 494*t*
para doença de Huntington, 484, 487*t*
para psicose, 494, 494*t,* 507*t*
para tiques, 485, 487*t*
Halotano, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
estrutura do, 424*f*
propriedades do, 425*t*
Halotano, hepatite por, 429-430
Haplótipos, 75*t,* 138
Haxixe, 559. *Ver também* Canabinoides
ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 559, 560*f*
HDL, deficiência de, 607-608
Helmintos, infecções por, 908
fármacos para, 908-916, 909*t*
Hemácias, ligação a, 53
Hematopoiese, 567-568
Hemocromatose, 572, 581*t*
Hemodiálise, para intoxicação, 1005*t,* 1006
Hemofilia A, 598-599, 598*t*
Hemofilia B, 598-599, 598*t*
Hemofilia C, 598*t*
Hemorragia pós-parto, alcaloides do esporão de centeio para, 289
Heparina, 587-590, 588*f*
administração e dosagem da, 589
contraindicações para, 589
monitoração do efeito da, 588
para embolia pulmonar, estudo de caso, 584, 601
química e mecanismos de ação da, 587-588, 588*f*
reversão da ação da, 590
toxicidade da, 588-589
Heparina de alto peso molecular (HAPM), 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Heparina de baixo peso molecular (HBPM), 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Heparina não fracionada (HNF), 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Hepatite
fármacos para, 856-861, 856*t* (*Ver também* Agentes anti-hepatite)
por halotano, 429-430
Hepatite A, vacina, 1134*t*
Hepatite B, imunoglobulina da (HBIG), 1138*t*
Hepatite B, vacina, 1134*t*
Hepoxilinas, 317
Hera venenosa, 952
Herbicidas, 980-982
bipiridila, 981*f,* 982
clorofenoxi (2,4-D, 2,4,5-T), 980-981, 981*f*
glifosato, 981-982, 981*f*
Heroína, 544. *Ver também* Agonistas opioides
ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 558, 560*f*
Herpes-simples vírus (HSV), agentes para, 836-839
aciclovir, 836-837, 837*f,* 838*t*
docosanol, 838*t,* 839
fanciclovir, 838*t,* 839
penciclovir, 837*f,* 838*t,* 839
trifluridina, 837*f,* 838*t,* 839
valaciclovir, 838-839, 838*t*
12*(R)*-HETE, efeitos dos, 323
12*(S)*-HETE, efeitos dos, 323
20-HETE, 317, 323
Heterorreceptores, 100, 100*t*
Hexacianoferrato férrico, 998-999
Hexacloreto de benzeno, 978-979, 978*t,* 981*f*
Hexaclorocicloexano, ação ectoparasiticida, 1040
Hexaclorofeno, 869
Hexametônio (C6), 130-131, 130*f*. *Ver também* Bloqueadores ganglionares
Hidatidose, fármacos para. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
albendazol, 909-910, 909*t*
praziquantel, 915
Hidralazina
para hipertensão, 175*t,* 181
para insuficiência cardíaca, 219, 222*t*
Hidralazina/dinitrato de isossorbida (HDI), para insuficiência cardíaca, 219
Hidrato de cloral, 371*f*
Hidrocarbonetos
alifáticos halogenados, 976-977
aromáticos, 977-978
inalantes, receptores ionotrópicos nos, 562
Hidroclorotiazida, 221*t,* 259-260, 259*f,* 267*t*. *Ver também* Diuréticos
para hipercalciúria, 763
Hidrocodona, 545-546, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Hidrocortisona
natural, 681-685 (*Ver também* Glicocorticoides naturais)
preparações disponíveis, 695*t*
sintética, 686-692, 686*t*
tópica, 1044-1046, 1045*t,* 1046*t*
Hidromorfona, 544, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Hidroquinona, para distúrbios de pigmentação, 1040-1041
Hidroxicloroquina
para artrite reumatoide, 626
para imunossupressão, 958
Hidroxicobalamina, para deficiência de vitamina B_{12}, 572, 574, 581*t*
Hidróxido de alumínio, 1054
(4)-hidroxilação aromática, 65
Hidroxiprogesterona, 705*f*
Hidroxiprogesterona, caproato de, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
5-hidroxitriptamina, 279-285
Ver Serotonina (5-HT)
Hidroxiureia, doença falciforme e, 568*q*
Higiene das mãos, 868
Himenolepis nana, praziquantel para, 915
Hiosciamina, 121, 131*t*. *Ver também* Atropina; Bloqueadores de receptores muscarínicos
para síndrome do intestino irritável, 1066
Hioscina, 121-122. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
ação da, 124-125, 124*f*
propriedades antieméticas da, 1070
Hiperalgesia induzida por opioides, 537
Hipercalcemia, 757-758
diuréticos para, 266
Hipercalciúria idiopática, 763
Hipercolesterolemias primárias
colesterol α-hidroxilase, 607
defeito de ligação à apolipoproteína B-100 familiar, 605*t,* 607
deficiência de HDL, 607-608

booksmedicos.org

doença do depósito de ésteres de colesteril, 605*t,* 607
hipercolesterolemia autossômica recessiva (HAR), 607
hipercolesterolemia familiar, 605*t,* 606-607, 607*f*
hiperlipoproteinemia combinada familiar, 605*t,* 607
hiperlipoproteínemia de Lp(a), 605*t,* 607
mutações em ABCG5 e ABCG8, 607
PCSK9, 607
tratamento dietético para, 608
Hiperfosfatemia, 759
Hiperglicemia
por antipsicóticos, 501
por diuréticos tiazídicos, 260
Hipericum perforatum, 1101-1102
Hiperidrose, antimuscarínicos para, 129
Hiperlipidemia, 603-608. *Ver também* Hiperlipoproteinemias
doença arterial coronariana com, tratamento da angina em, 191, 208
por antipsicóticos, 501
por diuréticos tiazídicos, 260
Hiperlipidemia, fármacos para, 608-615, 616*t*
combinações
derivados do ácido fíbrico e resinas de ligação de ácidos biliares, 615
inibidores da redutase e ezetimiba, 615
inibidores da redutase e fenofibrato, 615
inibidores de HMG CoA redutase e resinas de ligação de ácidos biliares, 615
niacina e inibidores da redutase, 615
niacina e resinas de ligação de ácidos biliares, 615
resinas, ezetimiba, niacina, e inibidores da redutase, 615
usos dos, 614
derivados do ácido fíbrico, 610-612, 611*f*
inibidores absorção intestinal de esterois, 613-614, 616*t*
inibidores de HMG-CoA redutase competitivos, 608-610, 609*f,* 616*t*
niacina, 612, 616*t*
novos agentes
ativação de AMP cinase, 614
inibição antissenso da síntese de apo B-100, 614
inibição de CETP, 614
inibição de PCSK9, 614
inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microssomal, 614
resinas de ligação de ácidos biliares, 613, 616*t*
Hiperlipoproteinemia combinada familiar, 605*t,* 607
Hiperlipoproteinemias, 603-608, 605*t,* 606*t*
definição das, 602
fisiopatologia das, 603-608
metabolismo das lipoproteínas normal nas,, 603-604, 604*f*
secundárias, 608
tratamento da hiperlipidemia combinada, estudo de caso, 602, 617
tratamento dietético, 608
Hipernatremia por manitol, 262
Hiperparatireoidismo primário, 759
Hiperplasia prostática benigna (HPB), antagonistas de α-receptor para, 157
Hiperplasia suprarrenal congênita, corticosteroides para, 687
Hiperpotassemia, 227*q*
por bloqueadores neuromusculares, 463
por diuréticos poupadores de potássio, 261
por manitol, 262
Hiperprolactinemia
agonistas da dopamina para, 655, 656*f*
alcaloides do esporão de centeio para, 289
por antipsicóticos, 501
Hipersensibilidade, reações de, 36, 950-952, 952*f*
induzida por fármaco, 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
tipo I, 950, 951*f,* 966-967
tipo II, 950-951, 967
tipo III, 951, 952*f,* 967
tipo IV (tipo retardado), 951-952, 953*f*
Hipersensibilidade de contato, 952
Hipertensão, 169-171
agentes para, 169-190
antagonistas de receptor β para, 163
diagnóstico e classificação da, 169-170, 170*t*
diuréticos para, 266
doença arterial coronariana e, anestesia com, 421, 439
essencial, 170
estudo de caso, 169, 190
etiologia da, 170
por fármacos para resfriado, 1084, 1093
portal, 1078
pulmonar
eicosanoides para, 326
óxido nítrico para, 334
preparações disponíveis, 311*t*
tratamento da, 306*q*
resistente, polifarmacologia e, 173*q*
secundária, 170
supressão do sistema renina-angiotensina para, 294, 312
Hipertensão pulmonar
eicosanoides para, 326
óxido nítrico para, 334
preparações disponíveis, 311*t*
tratamento da, 306*q*
Hipertermia maligna, 282*t*
dantroleno para, 429, 468
por anestésicos, 429, 464
por suxametônio, 429, 464
Hipertireoidismo, 674-676
antagonistas de β-receptor para, 164
bócio multinodular tóxico, 675
bócio uninodular tóxico, 675
dermopatias, 676
doença de Graves, 674-675
neonatal, 676
manifestações de, 670*t*
oftalmopatia, 675-676
subclínico, 676
tempestade tireoidiana, 675
tireoidite subaguda, 675
tireotoxicose induzida por amiodarona, 676
tireotoxicose na gravidez, 676
Hipertrigliceridemia
familiar, 605*t,* 606
primária, 605-606, 606*t*
disbetalipoproteinemia familiar, 605*t,* 606
fundamentos da, 605
hipertrigliceridemia combinada familiar, 605*t,* 606
hipertrigliceridemia familiar, 605*t,* 606
quilomicronemia primária, 605-606, 605*t*
secundária, 606*t*
Hipertrofia miocárdica, 213
Hiperuricemia, 635
por diuréticos de alça, 258
por diuréticos tiazídicos, 260
tratamento da (*Ver* Agentes para gota)
Hipnóticos, 369
novos, 382*t* (*Ver também* Fármacos sedativos-hipnóticos; *tipos específicos*)
farmacocinética dos
absorção e distribuição, 374
biodisposição, 374
biotransformação, 373-374, 373*t*
excreção, 374
farmacodinâmica dos, 374-377
farmacologia clínica dos, 378-379, 378*t*
sedativos-hipnóticos, 376
Hipoalfalipoproteinemia familiar, 607-608
Hipocalcemia, 758-759
Hipoclorito de sódio, 869
Hipofibrinogenemia, 598*t*
Hipófise, 643, 644*f*
Hipofosfatemia, 759
autossômica dominante, 762
ligada ao X, 762
Hipogonadismo primário, estrogênios para, 701
Hipomagnesemia por diuréticos de alça, 258
Hiponatremia
por diuréticos tiazídicos, 260
por manitol, 262
Hipoparatireoidismo, 759
Hipopotassemia, 227*q*

booksmedicos.org

Hipotálamo, 643, 644*f*
hormônios e receptores do, 644-645, 644*f,* 645*t*
Hipotensão, resposta renal à, 171
Hipótese aminérgica, para depressão, 511, 512-514, 513*f*
Hipótese de morte celular logarítmica, 920, 920*f*
Hipótese dopaminérgica
para adição, 555*q*
para esquizofrenia, 491
Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia, 492
Hipótese monoaminérgica, para depressão, 511, 512-514, 513*f*
Hipótese neurotrófica, para depressão, 511-512, 511*f*
Hipotireoidismo, 672-674
coma mixedematoso, 673
congênito (cretinismo), 667, 672*t*
etiologia e patogênese do, 672-673, 672*t*
gravidez e, 673-674
induzido por fármaco, 668*t,* 672*t,* 674
manifestações do, 667, 670*t,* 672
mixedema e doença arterial coronariana, 673
no metabolismo de fármacos, 71
subclínico, 674
tratamento do, 673-675
Hirsutismo, estrogênios para, 702
Hirudina, 593
His-Purkinje, sistema de, 224, 225*f*
Histamina, antagonistas do receptor de, 275-279, 290*t*
preparações disponíveis, 291*t*
receptor H_1, 275-278
farmacodinâmica, 275-276, 277*t*
farmacologia clínica, 277-278
química e farmacocinética dos, 275, 276*f,* 277*t*
receptor H_2, 278
receptores H_3 e H_4, 279
Histamina, receptores de, 272-273, 273*t*
H_2, de células parietais, 1052-1053, 1053*f*
Histamina e agonistas da histamina, 271-275
armazenamento e liberação dos, 272
farmacodinâmica dos, 272-274
história dos, 271-272
no sistema nervoso central, 364*t,* 367
química e farmacocinética dos, 272
usos clínicos dos, 275
Histrelina, 652-654
HIV. *Ver* Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
HLA, polimorfismos de, nas reações de hipersensibilidade, 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
HMG-CoA redutase, 604*f*
HMG-CoA redutase, inibidores da
com ezetimiba, 615
com fenofibrato, 615
com niacina, 615
com resinas de ligação de ácidos biliares, 615
competitivos, 608-610, 609*f,* 616*t*
interações medicamentosas dos, 1126*t*-1127*t*
sítios de ação dos, 607, 607*f*
HMG-coenzima A (CoA) redutase, inibidores da, OATP1B1 nos, 79*t,* 82-83
Homatropina, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Homeostasia mineral óssea
1,25-di-hidroxivitamina D na, 748, 749*f*
cálcio e fosfato na, 747, 748*f*
calcitonina na, 748, 749*f*
Homeostasia mineral óssea, fármacos para, 747-764, 764*t*
farmacologia clínica da, 756-764
apresentação na, 756-757
doença de Paget do osso, 763-764
hipercalcemia, 757-758
hipocalcemia, 758-759
níveis séricos anormais de cálcio em,
níveis séricos anormais de fosfato na,
hiperfosfatemia, 759
hipofosfatemia, 759
oxalúria entérica, 764
uso de hormônios de regulação mineral em, 759-764
deficiência/insuficiência de vitamina D nutricional, 759-760
doença renal crônica, 760-761
hipercalciúria idiopática, 763
hiperparatireoidismo, primário, 759
hipofosfatemia autossômica dominante e ligada ao X e, 762
hipoparatireoidismo, 759
osteodistrofia intestinal, 761
osteomalacia induzida por tumor, 762
osteoporose, 761-762, 761*f*
raquitismo hereditário resistente à vitamina D, 762-763
raquitismo nutricional, 762
raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, 762
síndrome nefrótica, 763
farmacologia da, 747-748, 748*f*
não reguladores hormonais, 754-756
bifosfonatos, 754-755, 755*f,* 764*t*
calcimiméticos, 756
denosumabe, 755
diuréticos tiazídicos, 756
flúor, 756
plicamicina, 756
ranelato de estrôncio, 756
preparações disponíveis, 765*t*
reguladores hormonais secundários
calcitonina, 753
estrogênios, 753-754
glicocorticoides, 753
reguladores hormonais, princípios dos, 748-753
fator de crescimento dos fibroblastos 23, 752-753, 752*t*
paratormônio, 748-751, 748*f,* 749*f,* 752*t*
paratôrmonio, FGF23, e vitamina D, interação em, 752-753
vitamina D, 750*f,* 751-752, 751*t,* 752*t*
vitamina D em, 748, 748*f,* 764*t*
Horário das amostras, para determinação da concentração do medicamento, 53-54
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 644-645, 644*f,* 645*t*
utilidades diagnósticas do, 646*t*
vs. esteroides adrenocorticais, 690
Hormônio antidiurético (ADH). *Ver* Vasopressina
Hormônio do crescimento (GH), 644-648, 644*f,* 645*t,* 658*t*
farmacodinâmica do, 646
farmacologia clínica do, 647*t*
Aids, 647
anti-envelhecimento, 647
deficiência de hormônio do crescimento, 646-647
pacientes pediátricos com baixa estatura, 647
síndrome do intestino curto, 647
química e farmacocinética dos, 646
toxicidade e contraindicações para, 648
Hormônio folículo-estimulante (FSH), 644-645, 644*f,* 645*t*
farmacodinâmica do, 650
na função ovariana, 696
nos testículos, 716
química e farmacocinética do, 650
Hormônio liberador da corticotrofina (CRH), 645, 645*t*
Hormônio liberador da tireotrofina (TRH), 645, 645*t*
Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), 645, 645*t,* 652-654, 715
ações do, 652
farmacodinâmica do, 652-653
farmacologia clínica do, 653-654
na função ovariana, 696
química e farmacocinética do, 652
toxicidade do, 654
usos de, 652
Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), agonistas, 652-654
Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), análogos, para contracepção em homens, 721
Hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), antagonistas, 654-655
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), 645, 645*t*
Hormônio luteinizante (LH), 644-645, 644*f,* 645*t*
diagnóstico de resposta do, GnRH no, 653
farmacodinâmica do, 650
na função ovariana, 696
química e farmacocinética do, 650

booksmedicos.org

Hormônio tireoestimulante (TSH, tireotrofina), 644-645, 644*f*, 654*t*
usos diagnósticos do, 646*t*
Hormônios, 3. *Ver também tipos e distúrbios específicos*
Hormônios da adeno-hipófise, 644-656, 658*t*-660*t*
Hormônios da neuro-hipófise, 656-658, 660*t*
agonistas do receptor de vasopressina, 657-658, 660*t*, 661*t*
antagonistas da oxitocina, 657
antagonistas do receptor de vasopressina, 658, 660*t*, 661*t*
estruturas da, 657*f*
oxitocina, 656-657, 657*f*, 660*t*
preparações disponíveis, 661*t*
Hormônios hipofisários, da neuro-hipófise, 656-658, 660*t*, 661*t*
Hormônios hipofisários, para contracepção masculina, 721
Hormônios hipofisários da adeno-hipófise, 644-656, 658*t*-660*t*
agonistas da dopamina, 655-656, 660*t*, 661*t*
antagonistas do hormônio do crescimento, 648-649
análogos da somatostatina, 648-649, 648*f*
fundamentos dos, 648
pegvisomanto, 649
antagonistas do receptor de GnRH, 654-655
classificação dos, 644-645, 644*f*
fundamentos, 644
gonadotrofinas, 649-652
farmacodinâmica das, 650
farmacologia clínica das, 650-651, 651*f*
preparações disponíveis, 661*t*
química e farmacocinética das, 649-650
toxicidade e contraindicações das, 652
hormônio do crescimento, 646-648, 647*t*, 658*t*
hormônio liberador das gonadotrofinas e análogos, 652-654
ações dos, 652
farmacodinâmica dos, 652-653
farmacologia clínica dos, 653-654
química e farmacocinética dos, 652
usos dos, 652
mecasermina, 648, 658*t*
preparações disponíveis, 661*t*
prolactina, 655
Hormônios ovarianos, 696-716. *Ver também tipos específicos*
androgênios, 707-708
contracepção hormonal, em mulheres, 708-713
estrogênios, 697-703
funções normais dos, 696-697
inibina e activina, 708
preparações disponíveis, 721*t*
progestinas, 703-707
relaxina, 708
Hormônios pancreáticos, 723-733
fundamentos dos, 723-724
insulina, 724-733 (*Ver também* Insulina)
Hormônios testiculares, 716-721, 721*t*. *Ver também hormônios específicos*
androgênios e esteroides anabólicos, 716-719, 717*t*, 721*t*
antiandrogênios, 719-720, 721*t*
contracepção química em homens
acetato de ciproterenona, 721
fundamentos dos, 720-721
gossipol, 721
preparações disponíveis, 721*t*
supressão dos androgênios, 719, 719*f*, 721*t*
5-HT_3, antagonistas da, antieméticos, 1069, 1080*t*, 1081*t*

I

Ibandronato
na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*, 764*t*
para metástases ósseas e hipercalcemia, 764*t*
para osteoporose, 754*q*, 762, 764*t*
Ibritumomabe tiuxetano, 962
Ibuprofeno, 620*f*, 621*t*, 624. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
na síntese dos eicosanoides, 323-324
Ibutilida, para arritmia, 235*t*, 236*t*, 241, 246*t*
Icatibanto, 301, 309*t*. *Ver também* Cinina, inibidores da
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
Idade
nas funções fisiológicas, 1025, 1025*f*
no metabolismo de fármacos, 69
Idarrubicina, 932*t*, 935
Idrocilamida, ações espasmolíticas do, 467
IFNL3 (IL-28B), 77*t*, 79*t*, 84-85
Ifosfamida, 922-927. *Ver também* Agentes alquilantes
IGF-I, agonistas do, 648, 658*t*
IL-28B, 77*t*, 79*t*, 84-85
Iloprosta (análogo da PGI_2), 315-316
estrutura do, 325*f*
para hipertensão pulmonar, 326
Imatinibe, 936, 937*t*
Imidazolina, recepto dar, ligação da clonidina, 176
Imipeném, 770*f*, 781, 785*t*
Imipramina, 528*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos; Antidepressivos tricíclicos (ADT)
para distúrbios urinários, 128
Imiquimode, 863, 1039
Imobilidade, na anestesia, 427*q*
Imunidade humoral, 947
Imunidade mediada por células, 947
Imunização, 1133-1140. *Ver também vacinas específicas*
ativa, 1133, 1134*t*-1136*t*
de rotina na infância, calendário recomendado para, 1133, 1137*t*
para viajantes, 1139-1140
passiva, 1133, 1137, 1138*t*-1139*t*
reações indesejadas, responsabilidade legal para, 1137-1139
Imunodeficiência, 953-954. *Ver também tipos específicos*
distúrbios primários, imunoglobulina intravenosa para, 1138*t*
Imunofarmacologia, 946-969
preparações disponíveis, 968*t*
reações imunológicas e alergias a fármacos, 966-967
alergia imediata (tipo I) a fármacos, 950, 951*f*, 966-967
reações autoimunes (tipo II) a fármacos, 950-951, 967
reações de doença do soro e vasculite (tipo III), 951, 952*f*, 967
tipos de, 966
sistema imune na, 946-954
terapia de imunomodulação, 964-966
terapia imunossupressora, 954-963
usos clínicos da, 963-964
Imunoglobulina (Ig)
para rubéola, 1139*t*
para sarampo, 1138*t*
para tétano, 1139*t*
Imunoglobulina intravenosa (IgIV), 959
complicações da, 1133
para criança infectada pelo HIV, 1138*t*
para distúrbios de imunodeficiência primária, 1138*t*
para doença de Kawasaki, 1138*t*
para hepatite A, 1138*t*
para hepatite B, 1138*t*
para leucemia linfocítica crônica, 1138*t*
para púrpura trombocitopênica idiopática, 1138*t*
para raiva, 1138*t*
para transplante de medula óssea, 1138*t*
Imunoglobulina Rh_0(D), microdose, 959-960
Imunoglobulinas
hiperimune, 960
humana, complicações da, 1133
Imunomoduladores terapêuticos, 964-966
citocinas, 964-966, 965*t*
dermatológicos
imiquimode, 1039
tacrolimo e picrolimo, 1039
inibidores das citocinas, 966
Inalantes, receptores ionotrópicos nos, 562
Inanrinona, para insuficiência cardíaca, 222*t*
Incontinência urinária, após prostatectomia, 121, 132
Incretina, agentes que mimetizam e prolongam a ação da
agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, 739-740

booksmedicos.org

inibidores de dipeptidil peptidase-4, 740, 744*t*
peptídeo 1 semelhante ao glucagon e, 739
IND, 12*f*, 17
Indacaterol
para asma, 340
para DPOC, 148
Indinavir, 844*t*, 852
Indometacina, 624. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
estrutura e propriedades da, 620*f*, 621*t*
na síntese de eicosanoides, 323-324
Indoramina, 156
Indução enzimática
fármacos na, 69-70, 70*t*
no sistema do citocromo P450, 59, 62*t*
Indústria farmacêutica, 11-12, 1116
Infarto agudo do miocárdio (IAM)
por contraceptivos hormonais femininos, 711
trombolíticos para, 594-595, 594*q*
Infecção do trato urinário, escolha do antibiótico, estudo de caso, 807, 814
Infecções por vermes
niclosamida para, 913
praziquantel para, 915
Infertilidade, medicamentos para
feminina, hormônio liberador das gonadotrofinas, 653
masculina, hormônio liberador das gonadotrofinas, 653
hCG e hMG, 651
Inflamação, 946, 948*f*
ácido acetilsalicílico para, 328
AINE na, 619
cininas na, 301
crônica, 619
estratégias terapêuticas para, 619 (*Ver também* Analgésicos)
Infliximabe
para distúrbios reumáticos, 630*f*, 631
para doença inflamatória intestinal, 1075-1076, 1075*t*, 1080*t*
para psoríase, 1044
Influenza, agentes para, 861-862
amantadina e rimantadina, 862
em investigação, 862
oseltamivir e zanamivir, 861-862
Influenza, vacinas
Haemofilus influenzae tipo b, conjugado (Hib), 1134*t*
inativada, 1135*t*
vivo atenuado, 1135*t*
Infrarregulação, 28
Ingestão diária aceitável (IDA), 972
Inibição da CETP, 614
Inibição enzimática
fármacos na, 70-71, 70*t*
no sistema do citocromo P450, 59-61, 62*t*
Inibidor do ativador de plasminogênio (PAI), 587, 587*f*
Inibidor microssomal da proteína de transferência de triglicerídeos (MTP), 614
Inibidores. *Ver também* Antagonistas; *tipos específicos*
alostéricos, 5, 6*f*
competitivos, 5, 6*f*
da acetilcolinasterase, 5
suicidas, 61
Inibidores aniônicos datireoide, 671
Inibidores da absorção de esterois, 616*t*
intestinais, 613-614, 616*t*
Inibidores da anidrase carbônica, 255-256, 255*t*, 267*t*, 268*t*
Inibidores da bomba de prótons (IBP), 1056-1060
de venda livre, 1087*t*
efeitos adversos dos, 1059-1060
farmacodinâmica dos, 1058
interações medicamentosas dos, 1060
preparações disponíveis, 1081*t*
química e farmacocinética dos, 1056-1058, 1057*f*, 1057*t*
usos clínicos dos, 1058-1059
Inibidores da colinesterase
absorção, distribuição, e metabolismo dos, 113-114, 114*f*, 114*t*
de ação intermediária, 119*t*
de curta ação, 119*t*
duração da ação dos, 114*t*
estrutura de, 113, 113*f*
farmacodinâmica dos, 114-115
intoxicação por
estudo de caso, 105, 120
tratamento de, 1007*t*, 1009-1010
mecanismos de ação, 114-115
modos de ação, 91*f*, 106*f*, 107
para doença de Alzheimer, 1028
toxicidade dos, 118
usos terapêuticos, 114*t*
Inibidores da colinesterase organofosforados, 119*t*
absorção, distribuição, e metabolismo dos, 113-114
estrutura dos, 113, 114*f*
farmacodinâmica dos, 114-115
idade dos, 115
intoxicação com, estudo de caso, 105, 120
Inibidores da COX
para fechamento tardio do ducto arterioso, 327
para síndrome de Bartter, 326
Inibidores da COX-2
não seletivos, 623-625
azapropazona, 625
carprofeno, 625
cetoprofeno, 621*t*, 624
diclofenaco, 620*f*, 621*t*, 623
diflunisal, 621*t*, 623
etodolaco, 621*t*, 623
flurbiprofeno, 620*f*, 621*t*, 623
ibuprofeno, 620*f*, 621*t*, 624
indometacina, 620*f*, 621*t*, 624
meclofenamato, 625
nabumetona, 620*f*, 621*t*, 624
naproxeno, 620*f*, 621*t*, 624
oxaprozina, 621*t*, 624
piroxicam, 620*f*, 621*t*, 624-625
sulindaco, 621*t*, 625
tenoxicam, 625
tolmetina, 620*f*, 621*t*, 625
seletivos, 621-623, 621*t*
celecoxibe, 621*t*, 623
efeitos adversos dos, 619-620
meloxicam, 621*t*, 623
Inibidores da DNA girase, 810-812, 811*f*, 812*t*, 813*t*
Inibidores da entrada, 854-855
enfuvirtida, 843*t*, 854
fundamentos dos, 854
maraviroque, 844*t*, 854-855
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). *Ver também tipos específicos*
efeitos imediatos dos, 48-49, 49*f*
no sistema renina-angiotensina, 298
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 175*t*, 184-185, 188*t*, 189*t*
para insuficiência cardíaca, 209, 217, 221*t*, 223
crônica, 219
preparações disponíveis, 223*t*
preparações disponíveis, 189*t*
Inibidores da integrase de transferência de filamento (IINTF), 855-856
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)
interações medicamentosas dos, 1128*t*
intoxicação por, tratamento, 1008
para depressão, 528*t*
farmacocinética dos, 518*t*, 519
farmacodinâmica dos, 520*t*, 521
farmacologia clínica dos
efeitos adversos dos, 525
interações medicamentosas dos, 527
preparações disponíveis, 529*t*
química dos, 517
para parkinsonismo, 474*f*, 477*f*, 479, 487*t*
Inibidores da protease (PI)
na gravidez, 848*t*
para hepatite C, 859-861, 860*f*
boceprevir, 856*t*, 859-860
simeprevir, 860
sofosbuvir, 859
telaprevir, 856*t*, 860-861
para HIV, 851-854
atazanavir, 843*t*, 851-852
darunavir, 843*t*, 852
fosamprenavir, 844*t*, 852
fundamentos dos, 851
indinavir, 844*t*, 852
lopinavir, 844*t*, 852
nelfinavir, 844*t*, 852
ritonavir, 844*t*, 852
saquinavir, 844*t*, 852-853
tipranavir, 845*t*, 853

booksmedicos.org

Inibidores da recaptação de catecolaminas, 139*f*, 147
Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), 528*t*
  farmacocinética dos, 518, 518*t*
  farmacodinâmica dos, 520, 520*t*
  farmacologia clínica dos
    efeitos adversos nos, 525
    interações medicamentosas dos, 526
  preparações disponíveis, 529*t*
  química dos, 514
Inibidores da serina protease, 600
Inibidores da vasopeptidase, 303, 310*t*
Inibidores de absorção de esterois intestinais, 613-614, 616*t*
Inibidores de BRAF, para melanoma, 1049-1050
Inibidores de calcineurina
  ciclosporina, 955
  tacrolimo, 955
Inibidores de esteroides suprarrenais
  antagonistas dos mineralocorticoides, 694
  inibidores da síntese e antagonistas de glicocorticoides, 692-694
  preparações disponíveis, 695*t*
Inibidores de pFOX, para angina de peito, 204
Inibidores de polimerase, para hepatite C, sofosbuvir, 859
Inibidores de proliferação de sinais, 955-956
Inibidores diretos da trombina
  orais, 593-594
  parenterais, 593
Inibidores diretos do fator Xa orais, 592-593
Inibidores do receptor de androgênios, 719*f*, 720, 721*t*
Inibidores do receptor do fator de crescimento, 936-938, 937*t*
  bevacizumabe, 937*t*, 938
  cetuximabe e panitumumabe, 936-938, 937*t*
  erlotinibe, 937*t*, 938
  pazopanibe, 937*t*, 938
  sorafenibe, 937*t*, 938
  sunitinibe, 937*t*, 938
  ziv-aflibercepte, 937*t*, 938
Inibidores fibrinolíticos, 587*f*, 598*t*, 599-600, 600*t*
inibidores indiretos da trombina, 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), 849-851
  delavirdina, 843*t*, 849
  efavirenz, 843*t*, 850
  etravirina, 843*t*, 850
  fundamentos dos, 846*f*, 849
  na gravidez, 848*t*
  nevirapina, 844*t*, 848*t*, 850
  rilpivirina, 844*t*, 851
Inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa (INTR), 842-849, 843*t*-845*t*
  abacavir, 842, 843*t*, 845
  didanosina, 843*t*, 845-847, 846*f*
  entricitabina, 843*t*, 847
  estavudina, 845*t*, 848
  fundamentos dos, 842
  lamivudina, 844*t*, 847-848
  na gravidez, 848*t*
  tenofovir, 845*t*, 848
  zidovudina, 845*t*, 849
Inibidores ovarianos
  agentes de indução da ovulação, outros fármacos, 716
  inibidores e antagonistas de estrogênio e progesterona, 713-715
    agentes indutores da ovulação, 699*f*, 715-716
    anastrozol, 714-715
    danazol, 714
    exemestano, 715
    fadrozol, 715
    fulvestranto, 715
    GnRH e análogos, 715
    letrozol, 715
    mifepristona, 713-714
    tamoxifeno e estrogênios agonistas parciais relacionados, 713, 714*f*
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos
  farmacocinética dos, 517-518, 518*t*
  farmacodinâmica dos, 519-520, 520*t*
  farmacologia clínica dos
    efeitos adversos dos, 524-525
    interações medicamentosas dos, 526, 526*t*, 1130*t*
  preparações disponíveis, 529*t*
Inibina
  nos ovários, 708
  nos testículos, 716
Inositol-1,4,5-trisfosfato (IP3, InsP3), 33-34, 33*f*, 134*f*, 135, 135*t*
Inotropos positivos
  no envelhecimento, 1029
  para insuficiência cardíaca, 214-217
    agonistas de β-adrenoceptor, 216
    aguda, 220
    bipiridinas, 216
    digitálicos, 214-216, 215*f*, 215*t*, 223*t*
    em investigação, 216-217
    istaroxima, 216
    levosimendano, 216
    omecantiv mecarbil, 216-217
Inserções/deleções (indel), 75*t*
Inseticidas
  organofosforados, 113-114, 114*f*
  tiofosfatos, 114, 114*f*
Insônia, medicamentos para
  de venda livre, 1091*t*
  sedativos-hipnóticos, 379
Institutional Review Board (IRB), 16
Insuficiência adrenocortical, corticosteroides para
  aguda, 687
  crônica (doença de Addison), 686-687
Insuficiência autonômica pura, estudo de caso na, 133, 151
Insuficiência cardíaca, 209-213
  antagonistas de beta receptor para, 164
  crônica, classificação e tratamento da, 218*t*
  diastólica, 209
  diuréticos para, 209, 223, 264-265
  enzima conversora de angiotensina, 209, 223
  fisiopatologia da, 209, 212-213, 212*f*
  fisiopatologia do desempenho cardíaco na, 213, 213*f*
  sistólica vs. diastólica, 218*t*
  sistólica, 209
Insuficiência cerebral senil, alcaloides do esporão de centeio para, 289
Insuficiência pancreática exócrina, 1077
Insuficiência renal
  diuréticos para, 265
  por antagonistas de ADH, 263
  por diuréticos poupadores de potássio, 262
Insuficiência respiratória hipóxica do recém-nascido, óxido nítrico para, 334
Insulina, 723-733, 724*t*, 743*t*
  circulante, 725
  complicações da
    câncer, 733
    hipoglicemia, 723-733
    imunopatologia, 733
    lipodistrofia, no local da injeção, 733
  concentração de, 730
  degradação da, 725
  nos alvos, 726-727, 727*f*
  preparações disponíveis, 728-730, 729*t*
    de ação curta, 279*t*, 728*f*, 729
    de ação intermediária e longa, 279*t*, 728*f*, 729-730
    de ação rápida, 724*f*, 728-729, 729*f*, 729*t*
    misturas de insulinas, 728*t*, 730
    tipos e duração da ação, 728, 729*f*, 729*t*
  produção de, 730
  química da, 724-725, 724*f*
  receptores de tirosina-cinase para, 27
  regulação da liberação de, 733, 733*t*
  secreção de, 725, 725*f*
  tratamento com, 731
    esquemas para, 731
    para cetoacidose diabética, 731
    para síndrome hiperglicêmica hiperosmolar, 731-732
Insulina, bombas de, 730-731
Insulina, receptor de, 726, 726*f*, 726*t*

booksmedicos.org

Insulina, secretagogos da
análogos de meglitinida, 734, 736*t*, 743*t*
sulfonilureias, 733-735, 743*t* (*Ver também* Sulfonilureias)
Integração central autônoma, 89*f*, 96-97, 98*t*
Integrinas, 1076
Intensidade da exposição, 973
Interações fármaco-corpo, 5-10
princípios farmacocinéticos nas, 7-10
equação de Henderson-Hasselbalch na, 9-10, 10*t*
lei da difusão de Fick nas, 8-9
permeação nas, 7-8, 8*f*, 9*t*
princípios farmacodinâmicos nas, 5-7
agonista inibindo ligações a moléculas nas, 5
agonistas, agonistas parciais e agonistas inversos nas, 5-6, 6*f*
duração da ação do fármaco na, 6-7
receptores e sítios de ligação inertes na, 7
tipos de interação fármaco-receptor na, 5
agonistas nas, 5, 6*f*
antagonistas nas, farmacológico, 5, 6*f*
Interações fármaco-receptor, 5
Interações medicamentosas, 1118-1131, 1119*t*-1130*t*
mecanismos farmacodinâmicos das, 1131
no metabolismo de medicamentos, 69-71, 70*t*
por biotransformação, 58
previsibilidade daas, mecanismos farmacocinéticos na, 1118, 1131
toxicidade combinada na, 1131
Interferona peguilada. *Ver também* Interferonas
com ribavirina, 79*t*, 84-85
para melanoma, 1050
preparações disponíveis, 863*t*
Interferonas, 964-965, 965*t*
para condiloma acuminado, 862
preparações disponíveis, 862, 863*t*
Interferona-α, 964-965, 965*t*
para hepatite, 856-857, 856*t*, 863*t*
Interferona-β, 964-965, 965*t*
Interferona-γ, 964-965, 965*t*
Interleucina-1, inibidores da
efeitos adversos dos, 633
mecanismos de ação dos, 632
para artrite reumatoide
anacinra, 632
canacinumabe, 632
rilonacepte, 632-633
para gota, 638
Interleucina-11 (IL-11), 580-581, 581*t*
Interleucina-1α, 632
Interleucinas, 965-966, 965*t*
Intervenção na concentração-alvo, 51-54
estratégia na, 52*q*
variáveis farmacocinéticas na, 51-52
variáveis farmacodinâmicas na, 52
Intoxicação colinérgica, bloqueadores de receptores muscarínicos para, 128-129
Intubação endotraqueal, bloqueadores neuromusculares para, 465
Iodeto
metabolismo do, 663
organificação do, 664, 664*f*
Iodetos, 671-672, 677*t*
Iodismo, 672
Iodo bactericida, 868
Iodo radiativo (^{131}I, RAI), 672, 677*t*
Iodóforos, 868-869
Iodopovidona, 868-869
Iodoquinol, para amebíase, 899-900, 899*t*, 900*f*
Ioimbina, 156
Íon cálcio (Ca^{2+}), 30
como segundo mensageiro, 33-34, 33*f*
Ionização, de ácidos e bases fracos, 9-10
Íons. *Ver também tipos específicos*
na atividade elétrica da membrana, 225-227, 226*f*
Ipilimumabe, para melanoma, 944, 1050
Ipratrópio (brometo). *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas)
para asma, 342-344
para DPOC, 127
Irbesartana
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 185
Irinotecano, 932*t*, 934
farmacogenômica do, 74, 86
UGT1A1 no metabolismo do, 74, 76*t*, 78*t*, 81, 86
Irrigação total do intestino, para toxicidade do ferro, 572
Isoeicosanoides, 317
Isoflurano, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
estrutura do, 424*f*
propriedades do, 425*t*
Isoniazida
ativação de fase II da, 57, 57*f*
para tuberculose, 816-817, 816*t*, 823*t*
Isoprostanos, 317
Isoproterenol, 142*t*, 143*f*, 145. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos de ação direta
estrutura do, 140*f*, 339*f*
para asma, 339-340, 352*t*
respostas cardiovasculares ao, 142*t*
Isotretinoína, 1042
Isradipino, para hipertensão, 183
Istaroxima, para insuficiência cardíaca, 216
Itraconazol, 829*f*, 829*t*, 830, 833*t*
dermatológico, 1038
Ivabradina
para angina de peito, 204
para arritmia, 243
para insuficiência cardíaca, crônica, 219
Ivacaftor, para arritmia, 244
Ivermectina
ação ectoparasiticida do, 1040
para helmintos, 909*t*, 911-912
Ixabepilona, 933

J

JAK/STAT, receptores de, na adeno-hipófise e hipotálamo, 644
Janela terapêutica, 37
Janus cinase (JAK), família, 28, 29*f*
Jod-Basedow, fenômeno de, 672
Junção colinérgica, 90-92, 91*f*
Junção noradrenérgica, 92-93, 93*f*

K

Kawasaki, doença de, imunoglobulina intravenosa para, 1138*t*

L

Labetalol, 156, 160*t*, 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
estrutura do, 159*f*
para hipertensão, 179-180, 188*t*
Lacosamida, para convulsões, 406-407
Lactação
estimulação pós-parto da, domperidona para, 1062
farmacologia da, 1020-1022, 1021*t*
fisiológica, agonistas da dopamina para, 655-656
β-lactamase, inibidores da, 780-781, 780*f*
β-lactamase, teste para, 875
β-lactâmicos, compostos de, 769-781, 784*t*-785*t*. *Ver também tipos específicos*
carbapenêmicos, 770*f*, 781, 785*t*
cefalosporinas e cefamicinas, 770*f*, 776-780, 785*t*
inibidores da β-lactamase, 780-781, 780*f*
monobactâmicos, 770*f*, 780, 785*t*
penicilinas, 769-776, 784*t*
preparações disponíveis, 786*t*
Lactulose, 1063
Lamivudina, 844*t*, 847-848
para hepatite B, 858
Lamotrigina, 508*t*
para convulsões, 407, 419*t*
para transtorno bipolar, 507, 508*t*
Lanreotida, 649

booksmedicos.org

Lansoprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Lantânio, carbonato de, para hiperfosfatemia, 759
Larva *migrans* cutânea, fármacos para. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
  albendazol, 909*t,* 910
  tiabendazol, 916
L-asparagina amidoidrolase, 938-939
Latanoprosta (derivado da $PGF_2\alpha$), 315, 328
Latrodectus mactans, antiveneno equino, 1138*t*
Lavagem gástrica, para eliminação de toxinas, 1006
Laxantes, 1063-1065, 1079*t*
  agentes surfactantes das fezes, 1063
  agonistas do receptor 5-HT_4 de serotonina, 1064-1065
  antagonistas de receptores opioides, 1064
  ativadores de canais de cloro, 1064
  de venda livre, 1090*t*
  estimulantes, 1064
  formadores de massa, 1063, 1081*t*
  osmóticos
    açúcares ou sais não absorvíveis, 1063
    polietilenoglicol equilibrado, 1063-1064
  preparações disponíveis, 1081*t*
LCAT, 607-608
Lebricizumabe, para asma, 348
Lecitina:colesterol aciltransferase, deficiência de (LCAT), 607-608
Leflunomida, 627
  para imunossupressão, 957-958
Legislação dos Estados Unidos, sobre fármacos, 15, 16*t*
Lei de difusão de Fick, 8-9
Lei de Ohm, 226
Leiomioma uterino (fibroide), agonistas de hormônio liberador de gonadotrofinas para, 653
Leishmaniose, fármacos para, 901-905, 901*t*-903*t*. *Ver também* Fármacos antiprotozoários
  estibogliconato de sódio, 900*f,* 902*t,* 903
  nitazoxanida, 903
  pentamidina, 901-903, 902*t*
  preparações disponíveis, 905*t*
  visceral
    anfotericina, 904-905
    associação de medicamentos, 905
    miltefosina, 905
    paromomicina, 905
Leite de magnésia, 1063
Lenalidomida
  para imunossupressão, 955-956
  para mieloma múltiplo, 941
Lennox-Gastaut, síndrome de, fármacos para convulsões
  clobazam, 414
  felbamato, 406
  lamotrigina, 407, 419*t*
  rufinamida, 409, 419*t*
  topiramato, 410, 419*t*
Lenograstima, 578-580, 579*f*
Lepirudina, 593
Lesão renal aguda, por diuréticos, 249, 269
Letrozol, 715
Leucemia, quimioterapia da
  aguda
    na infância, 939
    no adulto, 939
  crônica
    linfocítica, 940
    mieloide, 939-940
Leucotrieno, antagonistas do receptor para asma, 327, 345-346, 346*f,* 350, 352*t*
  preparações disponíveis, 353*t*
Leucotrieno, biossíntese do, 316-317, 316*f*
Leucotrieno B_4 (LTB_4), 323
Leucotrieno C_4 (LTC_4), 316-317, 316*f*
  efeitos do, 323
Leucotrieno D_4 (LTD_4), 316*f,* 317
  efeitos do, 323
Leuprolida, 652-654
Leuprolida, agonistas da, para câncer de próstata, 942
Levetiracetam, para convulsões, 407-408, 419*t*
Levobunolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
Levobupivacaína, 451. *Ver também* Anestésicos locais
Levodopa, 147, 474-477, 487*t*
  contraindicações para, 477
  efeitos adversos da, 476-477
  farmacocinética da, 474-475, 475*f*
  interações medicamentosas da, 477, 1127*t*
  intervalo do fármaco, 477
  mecanismos de ação da, 474
  para prolactinemia, 147
  química da, 474, 474*f*
  uso clínico da, 475-476
Levomilnaciprana, 528*t*. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)
Levopropoxifeno, antussígeno, 547, 549*t*
Levorfanol, 545. *Ver também* Agonistas opioides
Levosimendano
  na sensibilidade do cálcio, 210
  para insuficiência cardíaca, 216, 220
Levossalbutamol, para asma, 340
Levotiroxina (T_4), 666-669, 677*t*. *Ver também* Fármacos para tireoide
Lewy, corpos de, no parkinsonismo, 473
Lidocaína, 442*t,* 443*t,* 452, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
  desenvolvimento histórico da, 441*q*
  nos canais iônicos, 538*q*
  para arritmia, 235*t,* 236*t,* 237-238, 237*f,* 246*t*
Ligações
  covalentes, 3-4
  eletrostáticas, 4
  fármaco-receptor, 3-4
  hidrofóbicas, 4
Ligantes do receptor ativado por proliferadores do peroxissomo gama (PPAR-γ), 737-738, 737*t*
Linaclotida, 1064
Linaclotida, para síndrome do intestino irritável, 1068
Linagliptina, 740, 744*t*
Lindano, ação ectoparasiticida do, 1040
Linestrenol, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
Linezolida, 796, 797*t,* 798*t*
  para tuberculose, 816*t,* 821
Linfócitos B, 950
Linfócitos T, 947, 948*f,* 949-950, 949*f*
Linfócitos T auxiliares (TH1, TH2), 949
Linfócitos T CD8, 948*f,* 950
Linfoma, quimioterapia do
  de Hodgkin, 940
  não Hodgkin, 940-941
Liotironina (T_3), 666-669, 677*t*. *Ver também* Fármacos para tireoide
Lipídeos
  difusão dos, 8, 8*f*
  metabolismo dos, contraceptivos hormonais femininos no, 709
  níveis sanguíneos de, diretrizes, 604, 605*t*
Lipoproteína (a) (Lp[a]), 602, 603
Lipoproteína, 602
  de alta densidade (HDL), 602, 603-604, 604*f*
  de baixa densidade (LDL), 602, 603, 604*f*
  de densidade intermediária (IDL), 602
  de densidade muito baixa (VLDL), 602, 603, 604*f*
  distúrbios de, 604, 605*t*, 606*t*
  estrutura da, 603
  síntese e catabolismo da, 603-604
  tipos de, 602
Lipoproteína lipase (LPL), 603
Lipoxigenase (LOX)
  efeitos da, 323
  produtos da, 316-317, 316*f*
Lipoxinas, 317
Liraglutida, 739-740, 743*t*
Lispro, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Litíase por uratos, 635
  tratamento da (*Ver* Agentes para gota)
Lítio, 502-507, 508*t*
  farmacocinética do, 503, 503*t*
  farmacodinâmica do, 503-504, 504*f,* 504*t*
  farmacologia clínica do, 504-507
    efeitos adversos e complicações, 505-506
    interações medicamentosas, 505
    monitoração do tratamento, 505
    para depressão maior aguda, 505
    para depressão recorrente, 505
    para esquizofrenia, 505

booksmedicos.org

para transtorno afetivo bipolar, 504-505
para transtorno esquizoafetivo, 505
superdosagens de, 506
tratamento de manutenção, 505
interações medicamentosas, 1127*t*
transtorno afetivo bipolar e, 502-503
L-norgestrel, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
Loa loa, citrato de dietilcarbamazina para, 910-911
Lobelina, 107, 108*f*
Lomitapida, 614
Lomustina, 923*f,* 924
Loperamida, 546. *Ver também* Agonistas opioides
para diarreia, 1065
Lopinavir, 844*t,* 852
Loratadina, 275-278, 290*t*. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_1
Lorazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
estrutura do, 370*f*
para abstinência de etanol, 394*t,* 562, 565*t*
para convulsões, 413-414, 418*t*
Lorcaserina, 283-285, 284*f,* 285*t,* 290*t*
para obesidade, 283*q,* 284*t*
Losartana. *Ver também* Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)
no sistema renina-angiotensina, 298-299
para hipertensão, 175*t,* 185, 188*t*
para insuficiência cardíaca, 217, 219, 221*t*
Lovastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*
5-LOX, 316, 316*f*
inibidores, 324
proteína ativadora (FLAP), 316, 316*f*
Loxapina, 493*f*
Lp(a), hiperlipoproteinemia, 605*t,* 607
Lp(a), lipoproteína, 602, 603
Lubiprostona, 1064
para síndrome do intestino irritável, 1067-1068
Lumefantrina, para malária, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 898

M

Macitentana, 304-305, 306*q,* 310*t*. *Ver também* Endotelinas, inibidores
Maconha, 556*t,* 557-558
ativação de receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 558-559, 560*f*
Macrolídeos, 792-794, 797*t*
atividade procinética dos, 1063
azitromicina, 793, 797*t*
cetolídeos, 794, 797*t*
claritromicina, 792*f,* 793, 797*t*
eritromicina, 792-793, 797*t*
interações medicamentosas dos, 1128*t*
preparações disponíveis, 798*t*
Macrolídeos polienos. *Ver também tipos específicos*
anfotericina B, 825-828, 833*t*
Mácula densa, na liberação de renina, 295
Magnésio, citrato de, 1063
Magnésio, hidróxido de, 1063
ações antiácidas do, 1054
Magnésio, para arritmia, 243, 247*t*
Malária, ciclo de vida, 886, 887*f*
Malária, fármacos para, 886-898
amodiaquina, 888*f,* 889*t,* 891
antibióticos
clindamicina, 890*t,* 897
doxiciclina, 889*t,* 890*t,* 897
espiramicina, 897
artemisininas, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 891-892
artesunato, 890*t,* 891-892
artesunato-amodiaquina, 891, 891*t*
artesunato-suladoxina-pirimetamina, 891, 891*t*
atovaquona, 888*f,* 895-896
atovaquona-proguanil, 889*t*
classificação de, 886
cloroquina, 887-891, 889*t,* 890*t* (*Ver também* Cloroquina)
di-hidroartemisinina-piperaquina, 891, 891*t*
estudo de caso, 886, 907
halofantrina, 888*f,* 889*t,* 897-898
inibidores da síntese de folato, 896-897
pirimetamina, 888*f,* 889*t,* 896
proguanil, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 896-897
sulfadoxina, 888*f,* 896-897
sulfadoxina-pirimetamina, 889*t*
lumefantrina, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 898
maior, 888*f,* 889*t*
mefloquina, 888*f,* 890*t,* 893-894
para prevenção em viajantes, 889*t*
para tratamento, 890*t,* 891*t*
piperaquina, 888*f,* 889*t,* 891, 891*t*
preparações disponíveis, 905*t*
primaquina, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 894-895
química estrutura dos, 888*f*
quimioprofilaxia e tratamento da, 886-887, 889*t*-891*t*
quinina e quinidina, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 892-893
Malária *falciparum*, tratamento da, 886, 907. *Ver também* Malária, fármacos para
Malationa, 119*t*. *Ver também* Inibidores da colinesterase organofosforados
ação ectoparasiticida da, 1040
Manipulação do pH urinário, para intoxicação, 1006
Manitol, para diurese, 251*t,* 262, 267*t,* 268*t*
Maprotilina, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos; Agentes tetracíclicos
Maraviroque, 844*t,* 854-855
Marca registrada, 17
Marfan, síndrome de, 298
Materia medica, 2
Maturação feminina, estrogênios na, 700
Maturação pulmonar fetal, corticosteroides para, 688
MDMA, 556*t,* 564
acamprosato para dependência por, 565*t*
Mebendazol, 909*t,* 912
Mebutato de ingenol, para ceratose actínica, 1048
Mecamilamina, 130-131, 130*f*. *Ver também* Bloqueadores ganglionares
Mecanismos de sinalização, ação do fármaco e, 26-34
canais dependentes de ligante e de voltagem nos, 28-29, 29*f*
de enzimas transmembrana reguladas por voltagem, 27-28, 28*f*
fosforilação nos, 34
interação entre, 34
mecanismos transmembranade, 26, 26*f*
proteínas G e segundos mensageiros nos, 30, 30*f,* 31*f,* 31*t*
receptores de citocinas nos, 28, 29*f*
receptores de tirosinas-cinase nos, 27-28, 28*f*
receptores intracelulares para agentes lipossolúveis nos, 26-27, 27*f*
regulação de receptores nos, 30-31, 32*f*
segundos mensageiros nos
AMPc, 31-33, 33*f*
fosfoinositídeos e cálcio, 33-34, 33*f*
GMPc, 34, 333*f*
Mecasermina, 648, 658*t*
Meclinertanto, 310*t*. *Ver também* Neurotensina, antagonistas da
Meclizina, propriedades antieméticas da, 1070
Meclofenamato, 625
Mecloretamina, 922-927, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
Medicina complementar, 3
Medicina genômica, 74
Medicina personalizada, 74
Medroxalol, 162-163. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
Medroxiprogesterona (acetato), 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
estrutura da, 705*f*
usos clínicos da, 707
Mefenitoína, para convulsões, 402
Mefloquina, para malária, 888*f,* 890*t,* 893-894
Mefobarbital, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
Megestrol, acetato, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
Meglitinida, análogos, 734, 735, 736*f,* 736*t,* 743*t*
Meia-vida ($t_{1/2}$), 45*f,* 46, 46*f*
na concentração-alvo, 52
Meia-vida sensível ao contexto, 432, 432*f*
Melanoma, agentes para, 1050
inibidores da BRAF, 1050
interferona peguilada, 1050
ipilimumabe, 1050
Melanoma maligno, quimioterapia para, 944

booksmedicos.org

Melarsoprol, para tripanossomíase e leishmaniose, 901*t*, 904
Melatonina, 279*f*, 281*q*, 1104-1106
Melatonina, agonistas do receptor de, 382*t*
Melatonina, receptor de, no ciclo sono-vigília, 372*q*
Melfalano, 922-927, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
Meloxicam, 621*t*, 623
Memantina, para doença de Alzheimer, 1028-1029
Membrana celular cardíaca ativa, 227-228, 227*f*
Memória, tipos de, 427*q*
Meningite
  cefalosporinas e vancomicina para, 769, 787
  etiologia e tratamento da, estudo de caso, 873, 885
  fúngica iatrogênica, 831*q*
Menopausa, 696
Menotropinas, 650
Meperidina. *Ver* Petidina
Mepivacaína, 442*t*, 443*t*, 452. *Ver também* Anestésicos locais
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t*, 558, 560*f*
Meprednisona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Meprobamato, 371*f*
Mequinol, para distúrbios de pigmentação, 1040-1041
6-mercaptopurina (6-MP), 928*t*, 930-931, 931*f*
  para doença inflamatória intestinal, 1074, 1080*t*
  TPMT no metabolismo da, 81
Mercúrio, 993-995
  farmacocinética do, 988*t*, 993-994
  história e epidemiologia do, 993
  intoxicação por, 994
  tratamento do
    para exposição aguda, 994-995
    para exposição crônica, 995
Meropeném, 770*f*, 781, 785*t*
Mesalazina, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*, 1080*t*
Mescalina, 556*t*
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t*, 559
Mesilato de benzatropina, para parkinsonismo, 481, 481*t*, 487*t*
Mesilato de etexilato de dabigatrana, 593-594
Mesna, para hemorragia por ciclofosfamida, 957
Mestranol, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Metabolismo de fármacos
  fármacos inibidores, 70, 70*t*
  fármacos potencializadores, 69-70, 70*t*
  interações medicamentosas no, 1118, 1131
  para produtos tóxicos, 63, 65*f*
  relevância clínica do, 64-71
    dieta e fatores ambientais no, 69
    diferenças individuais no, 64
    doenças do, 71, 71*t*
    fatores genéticos no, 64-69, 74-86
      polimorfismos de enzima de fase I no, 63*f*, 64-68, 66*t*-67*t*, 68*f*, 74-86
      polimorfismos de enzima de fase II no, 68-69, 74-86
    idade e sexo no, 69
    interações fármaco-compostos endógenos no, 71
    interações fármaco-fármaco, 69-71, 70*t*
    microbiota intestinal comensal no, 69
  ultrarrápido, 65
Metabolismo fetal de fármacos, 1014. *Ver também* Gravidez, farmacologia da
Metabolismo intermediário
  adrenoceptores no, 143
  simpatomiméticos no, 143
Metabolismo intestinal, no efeito de primeira passagem, 58
Metabólitos derivados do citocromo P450, 323
Metabolizador
  extenso (EM), 65, 75*t*
  fraco (PM), 65, 75*t*
  ultrarrápido, 65, 75*t*
Metacolina, 107, 107*f*
Metadona, 544-545, 549*t*, 558, 565*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Metais pesados, 871, 987-995
  arsênio, 988*t*, 991-993, 993*f*
  chumbo, 987-991, 988*t*
  mercúrio, 988*t*, 993-995
  quelantes para, 995-999, 999*t*
  tratamento da intoxicação por, 1011
Metais tóxicos
  berílio, 985
  cádmio, 985
  nanomateriais, 985-986
  tratamento da intoxicação por, 1011
Metalenesril, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Metaloproteínas, 329-330, 330*f*
Metanálises, 15*q*
Metanfetamina, 146. *Ver também* Metilenodioximetanfetamina (MDMA)
  aprisionamento por, 9, 10*f*
  estudos de caso na
    cloreto de amônio para intoxicação por, 1, 19
    na pressão sanguínea, 87, 104
  na pressão sanguínea, 87, 104
Metanol, 392-393, 393*f*, 394*t*
  tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1011
Metaproterenol
  estrutura do, 339*f*
  para asma, 340, 352*t*
Metenamina, hipurato de, 867, 871*t*
Metenamina, mandelato de, 867, 871*t*
Metformina, 736-737, 743*t*
  na expectativa de vida, 1024
Meticilina, 775
Metilbenzeno (tolueno), 977-978
Metilcelulose, 1063
Metilclorofórmio, 977-978
Metildopa, 145. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos de ação direta
  para hipertensão, 175-176, 175*t*
α-metildopa, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
Metilenodioximetanfetamina (MDMA), 556*t*, 564
  acamprosato para dependência por, 565*t*
Metilfenidato, 146
Metilnaltrexono (brometo), 548, 549*t*
  ação laxante do, 1064
Metilprednisolona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
  para asma, 344-345, 352*t*
  propriedades antieméticas da, 1069
Metiltestosterona, 716-719, 717*t*. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
Metilxantinas. *Ver também fármacos específicos*
  para asma, 341-342, 341*f*, 352*t*
  preparações disponíveis, 353*t*
Metimazol, 670-671, 671*f*, 677*t*
  para bócio multinodular tóxico, 675
  para doença de Graves, 674, 675
  para tempestade tireoidiana, 675
  para tireotoxicose na gravidez, 676
Metirapona, 692*f*, 693
Metirosina, 92, 167*t*
Metoclopramida, 1070
  atividade procinética da, 1062-1063
Metolazona, para diurese, 259-260, 259*f*, 267*t*
Metoprolol, 160*t*, 161. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
  estrutura do, 159*f*
  para angina de peito, 206*t* (*Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β)
  para hipertensão, 175*t*, 179
  para insuficiência cardíaca, 218, 219, 221*t*
Metossuximida, para convulsões, 412
Metotrexato (MTX)
  para artrite reumatoide, 627
  para câncer, 927-928, 928*t*
  para doença inflamatória intestinal, 1074, 1080*t*
  para imunossupressão, 958
Metoxamina, 140*f*
Metoxipolietilenoglicol-betapoietina, 577-578, 577*t*, 582*t*
Metoxissaleno, para distúrbios da pigmentação, 1041
Metrifonato, 909*t*, 912-913

booksmedicos.org

Metronidazol, 865, 871*t*
  para acne, 1036
  para amebíase, 898-899, 899*t,* 900*f*
Mexiletina
  nos canais iônicos, 538*q*
  para arritmia, 235*t*, 236*t*, 238, 246*t*
Miastenia gravis
  fisiopatologia da, 116
  tratamento da
    edrofônio, 116-117
    inibidores da colinesterase, 116-117
Micafungina, 831, 833*t*
Micobacterianos, fármacos, 815-824, 823*t*. *Ver também* Fármacos antimicobacterianos; *agentes específicos*
Micobactérias, 815
Micobacterium avium, 822*t*
Micobacterium avium, complexo (MAC), 822, 822*t*
Micobacterium intracellulare, 822, 822*t*
Micobacterium kansasii, 821-822, 822*t*
Micofenolato de mofetila (MMF)
  para artrite reumatoide, 628
  para imunossupressão, 956
Miconazol, 1037
Microbiota intestinal comensal, 69
Micro-RNAs (miRNAs), descoberta de usos terapêuticos dos, 2
Microssomos, 58
Midazolam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
  para anestesia, 431*f,* 431*t*
Midodrina, 145, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
Midríase, por atropina, 124-125, 124*f*
Mieloma múltiplo, quimioterapia para, 941
Mifebradil, para angina de peito, 201. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
Mifepristona (RU-486), 693-694
Mifepristona, 713-714
  para aborto, 324
Miglitol, 738-739, 738*t,* 743*t*
Milnaciprana, 147, 528*t*. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)
Milrinona, para insuficiência cardíaca, 216, 222*t*
Miltefosina, para tripanossomíase e leishmaniose, 905
Mineralocorticoide, receptor de (MR)
  formas e interações do, 682-684, 684*f*
  genes para, 682
Mineralocorticoides
  aldosterona, 691
  desoxicorticosterona, 691-692
  fludrocortisona, 692
  preparações disponíveis, 695*t*
Minoxidil
  para hipertensão, 175*t,* 181
  tópico, 1049
Miocárdio, demanda de oxigênio do, 192, 192*t*
Miocárdio, suprimento de oxigênio para o, 192
Mipomerseno, 614
Mirabegron, 136, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
Mirtazapina, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos; Agentes tetracíclicos
Misoprostadil, 315
Misoprostol
  estrutura do, 325*f*
  para aborto, 324
  para profilaxia de úlcera péptica induzida por AINE, 327
  para proteção da mucosa gástrica, 1060-1061
Misturas eutéticas de anestésicos locais (EMLA), 452
Mitiglinida, 743*t*
Mitomicina (mitomicina C), 932*t,* 935
Mitotano, 692*f,* 694
Mitoxantrona, 935
Mitramicina
  na homeostasia óssea, 756
  para hipercalcemia, 757-758
Mixedema, doença arterial coronariana e, 673
MK-0557, 310*t*. *Ver também* Neuropeptídeo I, antagonistas do
Modafinila, 146
Modelo gompertziano, 920-921
Moduladores alostéricos
  negativos, 24
  positivos, 24
Moduladores dos receptores de 5-HT, para depressão, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos
  efeitos adversos nos, 525
    interações medicamentosas nos, 526-527
  farmacocinética dos, 518*t,* 519
  farmacodinâmica dos, 520*t,* 521
  farmacologia clínica dos preparações disponíveis, 529*t*
  química dos, 516
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM), 700, 713, 714*f*
  para os ossos, 764*t*
  para osteoporose, 754*q,* 762, 764*t*
  preparações disponíveis, 765*t*
Moexipril, para hipertensão, 184-185
Moléculas carreadoras especiais, 8, 8*f*
Moléculas quiméricas, 959
Molindona
  para psicose, 494
  química estrutura da, 493*f,* 494
Mometasona (furoato), 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
  para asma, 345
Monoamina, neurotransmissores do sistema nervoso central
  5-hidroxitriptamina, 362*f,* 364*t,* 367
  dopamina, 362*f,* 364*t,* 366
  histamina, 364*t,* 367
  norepinefrina, 362*f,* 364*t,* 366-367
Monoamina, transportadores de, alvos dos, 138, 139*f*
Monoaminoxidase (MAO)
  metabolismo de catecolaminas por, 94-96, 95*f*
  substituições de carbono alfa na, 140, 140*f*
Monobactâmicos, 770*f,* 780, 785*t*
Monobenzona, para distúrbios de pigmentação, 1040-1041
Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 31-33, 33*f*
  na broncodilatação, 338, 339*f*
Monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), 34, 333*f*
Monoidrato de isossorbida, para angina de peito, 191, 193-199, 199*t,* 206*t*. *Ver também* Nitratos e nitritos, para angina de peito
Monoiodotirosina (MIT), 664, 664*f*
Monóxido de carbono, 974-975, 974*t*
  tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1009, 1010*t*
Monoxigenases, 58
Montelucaste, 324. *Ver também* Leucotrieno, antagonistas do receptor
  estrutura do, 346*f*
  para asma, 327, 345-346, 350, 352*t*
Morfina, 544, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 558, 560*f*
Morfinanos, 545. *Ver também* Agonistas opioides
  ações mistas do receptor de, 547
Moricizina, para arritmia, 235*t,* 236*t,* 239, 246*t*
Morte dependente de concentração, 801, 879
Morte dependente de tempo, 879
Morte sinérgica, 801
Motilidade gastrintestinal, sistema nervoso entérico na, 89-90, 1061-1062, 1062*f*
Moxonidina, 145. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos, de ação direta
MRP1, transportador, 9*t*
mTOR, alvo molecular da rapamicina, 955
Mu(μ), receptores opioides, 531, 532*t*
Mucormicose, tratamento, 825, 834. *Ver também* Agentes antifúngicos
Mupirocina, 866, 1035
Muscarina, 107, 108*f*
Musculatura lisa brônquica, adrenoceptores na, 142

booksmedicos.org

N

Na^+/K^+-ATPase, 226
  digitálicos na, 214
  na contratilidade cardíaca, 210
Nabilona, 1071
  como agonista canabinoide, 559
Nabumetona, 620*f,* 621*t,* 624. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
N-acetiltransferases (NATs), 63, 63*f,* 64*t*
  polimorfismos genéticos nas, 67*t*
NADF-citocromo P450 oxidorredutase (POR), 58, 60*t*-61*t*
Nadolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
  para hipertensão, 179
Nafarrelina, 652-654, 715
Nafcilina, 775
Naftifina
  antifúngico, 832
  dermatológico tópico, 1037
Nalbufina, ações mistas do receptor de, 547, 549*t*
Nalmefeno, 548, 549*t*
Naloxona, 548, 549*t,* 558, 565*t*
Naltrexona, 548, 549*t,* 558, 565*t*
  para alcoolismo, 392, 394*t,* 395*t*
  para dependência e adição, 564
Nandrolona, decanoato de, 716-719, 717*t*. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
Nanomateriais tóxicos, 985-986
Nanopartículas, como veículos de medicamentos, 7
Não adesão ao tratamento, no idoso, 1031
Naproxeno, 620*f,* 621*t,* 624
Natalizumabe, 962
  para doença de Crohn, 1076-1077
Nateglinida, 735-736, 736*f,* 743*t*
National Research Council, critérios de classificação de feridas, 883*q*
Natural killer (NK), células, 946, 947
Natureza dos medicamentos, 3-5
  desenho racional de medicamentos na, 4
  forma, 4
  natureza física dos, 3
  nomenclatura do receptor na, 4-5
  reatividade e ligações medicamento-receptor na, 3-4
  tamanho do, 3
Náuseas e vômitos
  da gravidez, antagonistas do receptor de H_1 para, 278
  fisiopatologia dos, 1068-1069, 1068*f*
Náuseas e vômitos pós-operatórios, antagonistas do receptor 5-HT_3 de serotonina para, 1069, 1080*t,* 1081*t*
NAV, receptores, 538*q*
NDA, 17
Nebivolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
  estrutura do, 159*f*
  para hipertensão, 175*t,* 179-180
  para insuficiência cardíaca, 218, 219, 221*t*
Necrose epidérmica tóxica (NET), 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
Nedocromil, 275
  para asma, 345, 350
  para rinoconjuntivite alérgica, 345, 352*t*
Nefazodona, 528*t*. *Ver também* Moduladores dos receptores de 5-HT, para depressão
Nefrolitíase, diuréticos para, 266
Néfron, 251*t*
Nelfinavir, 844*t,* 852
Neomicina, 804-805
  dermatológica tópica, 1036
Neonicotinoides, 117
Neoplasias gastrintestinais, quimioterapia para, 942-943
Neostigmina, 119*t*
  atividade procinética da, 1062
  estrutura da, 113, 113*f*
  para reversão de bloqueio neuromuscular, 464-465
Nervo vago
  na função cardiovascular, 99
  na função imune, 87
Nervos colinérgicos, cotransmissores nos, 92*t,* 96
Nervos motores autônomos, 88*f*
Nervos motores somáticos, 88*f*
Nesiritida (BNP), 303. *Ver também* Peptídeos natriuréticos
  nos peptídeos vasoativos, 310*t*
  nos rins, 254
  para insuficiência cardíaca, 217, 222*t*
Netilmicina, 800*f,* 804
Neurocinina, antagonistas do receptor, propriedades antieméticas da, 1069-1070
Neurocinina A, 306
Neurocinina B, 306
Neurocisticercose, fármacos para. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
  albendazol, 909*t,* 910
  praziquantel, 915
Neuróglia, 356, 356*f*
Neuro-hipófise, 643, 644*f*
Neuromedina N, 307
Neurônios, 356, 356*f*
  em circuitos locais, 361, 361*f*
  transmissores (de projeção), 361, 361*f*
Neurônios adrenérgicos, 92, 93*f,* 94*f*
  cotransmissores em, 92*t,* 96
Neurônios dopaminérgicos, no parkinsonismo, 473, 474*f*
Neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), 89*f,* 92*t,* 96
Neuropeptídeo I (NPI), 92*t,* 308
Neuropeptídeo I, antagonistas do, 310*t*
Neuropeptídeos do sistema nervoso central, 367
Neurotensina, 306-307
Neurotensina, agonistas da, 310*t*
Neurotensina, antagonistas da, 310*t*
Neurotransmissores, carreadores da captação de, 95*q*
Neurotransmissores do sistema nervoso central, 362-368
  acetilcolina, 362*f,* 364*t,* 366
  aminoácidos, 363-366
    GABA e glicina, 363-366, 364*t*
    glutamato, 363, 364*t,* 365*f*
  endocanabinoides, 365*t,* 367-368
  monoamina
    5-hidroxitriptamina, 362*f,* 364*t,* 367
    dopamina, 362*f,* 364*t,* 366
    histamina, 364*t,* 367
    norepinefrina, 362*f,* 364*t,* 366-367
  neuropeptídeos, 367
  orexinas, 365*t,* 367
  óxido nítrico, 368
  peptídeos opioides, 365*t*
  purina, 368
  taquicininas, 365*t*
Neurotransmissores químicos, 88*f,* 90-96
  autônomos
    cotransmissores nos nervos colinérgicos e adrenérgicos nos, 92*t,* 96
    cotransmissores nos, 90
    fibras colinérgicas e noradrenérgicas nos, 88*f,* 90
    transmissão adrenérgicas nos, 92-96, 93*f*-95*f*
    transmissão colinérgica nos, 90-92, 91*f,* 92*t*
Neutropenia, 568
  quimioterapia induzida pelo câncer, G-CSF para, 579, 579*f,* 581*t*
Nevirapina, 844*t,* 848*t,* 850
New Drug Application (NDA), 17
NF, 723-733, 743*t*. *Ver também* Insulina
Niacina
  com ezetimiba, 615
  com inibidores da redutase, 615
  com resinas de ligação de ácidos biliares, 615
  para dislipidemia, 616*t*
Nicardipino
  para angina de peito, 191, 199-203, 206*t*
  para hipertensão, 183
Niclosamida, 909*t,* 913
Nicorandil, para angina de peito, 199
Nicotina, 119*t*
  abuso de, 556*t*
  em pesticidas, 980
  estrutura da, 107, 108*f*
  mecanismos de ação da, 560-561
  para analgesia, nos canais iônicos, 538*q*
  prevalência da adição à, 560
  receptores ionotrópicos na, 560-561
  tratamento para, 561, 565*t*
Nicotina, toxicidade da
  aguda, 118
  crônica, 118

booksmedicos.org

Nifedipino. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
para angina de peito, 191, 199-203, 206*t*
para hipertensão, 183
Nifurtimox, para tripanossomíase e leishmaniose, 903*t,* 904
Nilotinibe, 936
Nilutamida, 719*f,* 720
para câncer de próstata, 942
Nimodipino, para angina de peito, 191, 199-203, 206*t*. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
Nirvanol, 402
Nisoldipino, para hipertensão, 183
Nistatina tópica, 832
dermatológica, 1038
Nitazoxanida, para giardíase e *Criptosporidium parvum,* 903
Nitrato de gálio, para hipercalcemia, 757
Nitrato de prata, 871
Nitratos
como doadores de óxido nítrico, 332
inalantes, receptores ionotrópicos nos, 562
orgânicos, 332
Nitratos e nitritos, para angina de peito, 191, 193-199, 199*t,* 206*t*
farmacocinética dos, 194-195
farmacodinâmica dos
efeitos em sistemas orgânicos, 195-196, 196*f*
mecanismos de ação no músculo liso, 194*f,* 195
mecanismos de ação dos, 192, 194*f*
mecanismos de efeito clínico dos, 198, 198*t*
nitratos apenas vs. com beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, 205, 205*t*
para insuficiência cardíaca, 219
preparações disponíveis, 208*t*
química dos, 194
tolerância aos, 197-198
toxicidade dos
carcinogenicidade dos derivados dos, 198
efeitos adversos agudos dos, 196-197
uso clínico dos, 198-199, 199*t*
Nitrazepam
estrutura do, 370*f*
para convulsões, 414
Nitritos. *Ver também* Nitratos e nitritos, para angina de peito
como doadores de óxido nítrico, 332
orgânicos, 332
Nitrofurantoína, 866-867, 871*t*
Nitrogênio, óxidos de, 331, 331*t,* 974*t,* 975-976
Nitroglicerina
mecanismos de ação da, 192, 194*f*
para angina de peito, 191, 193-199, 199*t,* 206*t*
para insuficiência cardíaca, 220
Nitroprusseto, 332
para hipertensão, 171*f,* 182, 188*t*
para insuficiência cardíaca, 220, 222*t*
Nitrovasodilatadores, para angina de peito, 199
Nizatidina, 278, 290*t,* 1054-1056. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_2
NMDA, antagonistas de
analgésicos, canais iônicos e, 538*q*
como medicamentos de abuso, 556*t,* 557
NMDA, antagonistas dos receptores de
cetamina e fenciclidina, 562
para depressão, 514
NMDA, receptores de
nas sensibilização central, 538*q*
no sistema nervoso central, 363
N-metil-D-aspartato. *Ver* NMDA
Nodo atrioventricular (AV), 224, 225*f*
Nodo sinoatrial (SA), 224, 225*f*
NOP, receptor, 532
Norepinefrina (NE)
biossíntese da, 94*f*
estrutura da, 140*f*
funções da, 92*t,* 145
metabolismo da, 94-96, 95*f*
na depressão, 512-513, 513*f*
na liberação de renina, 295
no sistema nervoso central, 362*f,* 364*t,* 366-367
Noretinodrel, 703-704, 704*t*. *Ver também* Progestinas
Noretisterona (acetato), 703-704, 704*t,* 705*f*. *Ver também* Progestinas
Noscapina, ações antitussígenas do, 547
Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug (IND), 12*f,* 15
NS3/4A, inibidores de, 859, 860*f*
NT69L, 310*t*. *Ver também* Neurotensina, agonistas da
NT79, 310*t*. *Ver também* Neurotensina, agonistas da
Nutracêuticos, toxicidade dos, 3

O

Obesidade, tratamento da, 283*q,* 284*t*
Obidoxima, 128-129
Obstrução urinária, antagonistas do receptor α para, 157
Octopamina, biossíntese da, 94*f*
Octreotida, 648*f,* 649
para diarreia, 1065-1066
para hemorragia de varizes, 1078, 1080*t*
Ofatumumabe, 961
para leucemia linfocítica crônica, 940
Olanzapina
estrutura da, 493*f*
para doença de Huntington, 484
para psicose, 494, 507*t*
Olcegepanto, 307, 310*t*. *Ver também* Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
Óleo mineral, 1063
Olhos
farmacologia autonômica dos, 101*q,* 103*f*
receptores β nos, 142
Oligonucleotídeos antissenso (ANOs), terapêuticos, 2
Olmesartana
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 185
Olodaterol, para asma, 340
Olsalazina, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*
Omalizumabe, 963
para asma, 346, 350, 352*t*
Omapatrilate, 303, 310*t*. *Ver também* Inibidores da vasopeptidase
Omecantiv mecarbil (CK-1827452)
nas proteínas contráteis, 210
para insuficiência cardíaca, 216-217
Ômega-3, ácidos graxos essenciais, 328
Ômega-6, ácidos graxos essenciais, 328
Omeprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Omissão, erros por, 1111
Oncocercose, ivermectina para, 911-912
Oncogenes, câncer, 919
Ondansetrona, 286, 290*t*
estrutura química, 1067*f*
propriedades antieméticas da, 1069
Opioides, 531-551, 549*t*. *Ver também* Drogas de abuso; *tipos específicos*
abuso de, 556*t*
agonistas-antagonistas mistos, 531
analgésicos intravenosos, 438
classificação e química dos, 531, 532*t*
contraindicações e cuidados com, 544
farmacocinética dos, 532-534, 533*t*
farmacodinâmica dos, 534-540
efeitos em sistemas orgânicos, morfina e substitutos, 539
periférico, 539-540
sistema nervoso central, 537-539, 539*t*
mecanismos de ação nos, 534-537
ações celulares, 534, 535*f*
distribuição do receptor e analgesia, 534-537, 536*f,* 537*f*
hiperalgesia, 537
tipos de receptor e efeitos fisiológicos, 532*t,* 533*t,* 534
tolerância e dependência, 537, 538, 539*t*
fontes de, 531
interações medicamentosas dos, 544, 544*t*
no sistema nervoso central, 365*t*
para trauma com DPOC, 531, 551
peptídeos opioides endógenos, 532, 532*t*
preparações disponíveis, 550*t*

booksmedicos.org

toxicidade e efeitos indesejados dos, 542-544, 542*t*
adição, 543
dependência, 542, 543
superdosagem, 544
tolerância, 539*t*, 542-543
tratamento da dor e, 540
tratamento da intoxicação por, 1007*t*, 1011
uso clínico dos, 540-542
adesivos de fentanila transdérmicos, 542
analgesia controlada pelo paciente, 541-542
analgesia, 533*t*, 540-541
anestesia, 541
diarreia, 541
edema pulmonar agudo, 541
intranasal, 542
supositórios retais, 542
transmucosa bucal, 542
tremores, 541
Opioides antitussígenos, 547, 549*t*, 550*t*
Opistorquíase, praziquantel para, 914
Oprelvecina, 580-581, 581*t*
Orexina, antagonistas do receptor, 378*q*
Orexinas, no sistema nervoso central, 365*t*, 367
Orfanina FQ, 532
Orfenadrina, para parkinsonismo, 481, 481*t*, 487*t*
Orlistate, para obesidade, 283*q*, 284*t*
Orphan Drug Amendment of 1983, 16*t*, 18
Ortoftalaldeído (OPA), 870
Oseltamivir, para *influenza*, 861-862
Osteodistrofia intestinal, 761
Osteomalacia induzida por tumor, 762
Osteoporose, 761-762, 761*f*
androgênios e esteroides anabólicos para, 718
definição de, 761
epidemiologia da, 761
etiologia da, 747, 766
tratamento da, 747, 761-762, 761*f*, 766 (*Ver também* Homeostasia mineral óssea, fármacos para)
novas terapias para, 754*q*
Otimização de compostos, 12-13
Ouabaína, 214
Ovário, 696-697
ciclo normal do, 696-697, 697*f*
contraceptivos hormonais femininos, 708
Óvulo, 696-697
Oxaliplatina, 925-927, 926*t*
Oxalúria entérica, 764
Oxamniquina, 909*t*, 913-914
Oxandrolona, 716-719, 717*t*. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
Oxazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
estrutura do, 370*f*
para abstinência de etanol, 394*t*, 562, 565*t*
Oxazolidinonas, 796, 797*t*, 798*t*
para convulsões, 400*f*, 413
Oxcarbazepina, para convulsões, 403-404, 418*t*
Oxibutinina. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
para distúrbios urinários, 127-128
Oxicodona, 546, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t*, 558, 560*f*
Oxiconazol, 1037
Oxidação microssomal, fármaco para, 58-59, 60*t*-61*t*
Oxidases de função mista (MFO), 58, 58*f*
Óxido de etileno, 871
Óxido nítrico
doadores, 331-332
inibidores da síntese de, 331-332
inibidores do, para choque séptico, 332-333, 333*t*
sintase (NOS), sistema nervoso central, 368
Óxido nítrico (NO), 329-335, 334*t*
endógeno, descoberta dos, 329
fármacos potencializadores, mecanismos de ação dos, 192, 194*f*
funções do, 92*t*
inativação do, 331
isoformas do, 329, 330*t*
manipulação farmacológica do
doadores de óxido nítrico, 331-332
inibidores da síntese de óxido nítrico, 331-332
mecanismos de sinalização do, 329-331, 330*f*
metaloproteínas no, 329-330, 330*f*
nitração da tirosina no, 331, 331*t*
tiois no, 330-331
na doença
choque séptico, 332-333, 333*t*
distúrbios respiratórios, 334
efeitos vasculares, 332, 333*f*
infecção e inflamação, 333-334
sistema nervoso central, 334
sistema nervoso periférico, 334
no sistema nervoso central, 368
preparações disponíveis, 335*t*
síntese do, 329, 330*f*
Óxido nitroso, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
estrutura do, 424*f*
propriedades do, 425*t*
Óxidos, 974*t*, 976
Oximetazolina, 145. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
Oximetolona, 716-719, 717*t*. *Ver também* Androgênios e esteroides anabólicos
Oximorfona, 544, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Oxitocina, 656-657, 657*f*, 660*t*
Oxitocina, antagonistas da, 657, 660*t*
Oxprenolol, 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
Ozônio, 974*t*, 976

P

P450, enzimas hepáticas humanas, 59-62
enzimas específicas, 59, 62*t*, 63*f*
indução enzimática, 59, 62*t*
inibição enzimática, 59-61, 62*t*
Paclitaxel, 932*t*, 933
"Pagar para retardar", 18
Paliperidona, 494
Palivizumabe, 863, 963
para vírus sincicial respiratório, 1139*t*
Palmeira anã *(Serenoa repens, Sabal serrulata)*, 1102-1103
Palonosetrona, propriedades antieméticas da, 1069
Palosurano, 309, 310*t*. *Ver também* Urotensina, antagonistas
Pamidronato
na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*
para hipercalcemia, 757
para osteoporose, metástases ósseas, e hipercalcemia, 764*t*
p-amilfenol tericário, 869
Pamoato de pirantel, 909*t*, 915-916
Pâncreas endócrino, 723-724, 724*t*
Pancreatina, 1077, 1080*t*
Pancrelipase, 1077, 1080*t*
Pancurônio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
estrutura do, 457*f*, 458*f*
propriedades do, 459*t*
Panitumumabe, 936-938, 937*t*, 961
Pantoprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBPs)
Papilomavírus humano (HPV), vacina para, 1134*t*
Parabenos, 871
Paracetamol, 65*f*, 634, 639*t*
metabolismo a produtos tóxicos de, 63, 65*f*
preparações disponíveis, 639*t*
segurança do, estudo de caso, 56, 73
tratamento da intoxicação por, 65*f*, 1006-1007, 1007*t*
Paragonimíase, praziquantel para, 914
Parametasona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
Paraquat, 981*f*, 982
Paration, 119*t*. *Ver também* Inibidores da colinesterase organofosforados
Paratormônio (PTH)
deficiência de, 759
na homeostasia mineral óssea, 748-751, 748*f*, 749*f*
no intestino, ossos e rins, 752*t*
Parede celular bacteriana, penicilinas na, 771, 771*f*

booksmedicos.org

Paricalcitol. *Ver também* Vitamina D
para doença renal crônica, 760
para homeostasia óssea, 751, 751*t*, 764*t*
Parkinsonismo, 473-482
circuito funcional do, 473*f*
fármacos para (*Ver também fármacos específicos*)
agonistas do receptor de dopamina, 477-479, 487*t*
amantadina, 480
apomorfina, 480-481, 487*t*
inibidores da monoaminoxidase, 474*f*, 477*f*, 479, 487*t*
inibidores de catecol-*O*-metiltransferase, 479-480, 487*t*
levodopa, 474-477, 487*t*
medicamentos bloqueadores de acetilcolina, 481, 481*t*, 487*t*
induzido por fármaco, 482
patogênese do, 473-474, 474*f*
por antipsicóticos, 500-501
procedimentos cirúrgicos para, 481
terapia gênica para, 481
terapia neuroprotetora para, 481
terapia para manifestações não motoras, 482
tratamento farmacológico geral do, 482
Paromomicina (sulfato), 804-805
para amebíase, 899*t*, 900-901, 900*f*
para tripanossomíase e leishmaniose, 902*t*, 905
Paroxetina, 528*t*. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
tratamento da intoxicação com, 1008
Pasteurização, 867*t*
Patente, de fármacos, 17
Pazopanibe, 937*t*, 938
PCSK9, inibição, 614
PCSK9, mutações, 607
PD149163, 310*t*. *Ver também* Neurotensina, agonistas da
PDE-5, inibidores, para disfunção erétil, 197*q*
Pediculicidas, de venda livre, 1091*t*
Pediculose, tratamento de venda livre, 1091*t*
Pegatinibe, 963
Pegfilgrastima, 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*
Pegloticase, 638
Pegvisomanto, 649
Pele. *Ver* Farmacologia dermatológica
Pembutolol, 160*t*, 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
para hipertensão, 179
Pemetrexede, 928-929, 928*t*
Penciclovir
dermatológico tópico, 1039
para HSV e VZV, 837*f*, 838*t*, 839
Penicilinas, 769-776, 784*t*
classificação das, 769-771, 770*f*
penicilinas antiestafilocócicas, 770*f*, 771
penicilinas de amplo espectro, 770*f*, 771
penicilinas, 770-771, 770*f*
unidades e fórmulas das, 771, 786*t*
dose e administração das, 773-774, 774*t*
farmacocinética das, 772-774
mecanismos de ação das, 771-772, 771*f*-773*f*
preparações disponíveis, 786*t*
química e estrutura das, 769, 770*f*
reações adversas às, 775-776
resistência às, 772
usos clínicos das
fundamentos das, 774
penicilina benzatina, 774-775
penicilina G, 774
penicilina procaína G, 774-775
penicilina V, 774
penicilinas de amplo espectro, 775
penicilinas resistentes à β-lactamase estafilocócica, 775
Penicilinas isoxazolil, 775
Penicilamina (D-dimetilcisteína)
para doença de Wilson, 486
para quelação, 996*f*, 998
Pentamidina, para tripanossomíase e leishmaniose, 901-903, 901*t*-902*t*
Pentasa, para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f*
Pentazocina, ações mistas do receptor de, 547
Pentobarbital, 371*f*, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
Pentostatina, para imunossupressão, 958
Pentoxifillina
na viscosidade sanguínea, 342
para doença arterial periférica e claudicação intermitente, 206
Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) agonistas do receptor, 739-740, 743*t*
Peptídeo 2 semelhante ao glucagon, análogos, para síndrome do intestino curto, 1077
Peptídeo beta amiloide (Aβ), 1027
Peptídeo C, 724-725, 724*f*
Peptídeo II (PII), 308
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), 92*t*, 305-306
agonistas, 310*t*
Peptídeo liberador de gastrina (GRP), 92*t*
Peptídeo natriurético atrial (ANP), 302-303, 302*f*
mecanismos de ação do, 27-28
nos rins, 254-255
Peptídeo natriurético cerebral (BNP), 302-303, 302*f*
nos rins, 254-255
Peptídeo natriurético tipo C (CNP), 302-303, 302*f*
nos rins, 254
Peptídeo pancreático, 723, 724*t*
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina – (CGRP), 92*t*, 283, 307, 310*t*
Peptídeos natriuréticos, 302-303
farmacodinâmica e farmacocinética dos, 303
função clínica dos, 303
nos peptídeos vasoativos, 310*t*
nos rins, 254-255
para insuficiência cardíaca, 222*t*
preparações disponíveis, 311*t*
síntese e estrutura dos, 302-303, 302*f*
Peptídeos opioides endógenos, 532, 532*t*
Peptídeos vasoativos, 294-312, 309*t*-310*t*
adrenomedulina, 307-308
angiotensina II, 297-299
angiotensina, 294-297
cininas, 299-302
endotelinas, 303-305
neuropeptídeo I, 308
neurotensina, 307
peptídeo intestinal vasoativo, 305-306
peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, 307
peptídeos natriuréticos, 302-303
preparações disponíveis, 311*t*
substância P, 306-307
urotensina, 308-309
vasopressina, 302
Peptidil dipeptidase, 296-297, 297*f*
Perampanel, para convulsões, 398*f*, 408, 419*t*
Percloroetileno, 977-978
Perda renal de potássio, por inibidores da anidrase carbônica, 255*t*, 256
Perfenazina, para psicose, 492*f*, 493-494, 494*t*
Perfil farmacológico, 12
Pergolida. *Ver também* Dopamina, agonistas do receptor
para doença de Parkinson, 478
Perindopril, para hipertensão, 184-185
Período
de acúmulo do fármaco, 46-47, 46*f*
de efeito do fármaco, 48-49
cumulativo, 49
imediato, 48-49, 49*f*
retardado, 46*f*, 49
de eliminação do fármaco, 46*f*
Período refratário, 228-229, 228*f*
Permeação, 7-8, 8*f*, 9*t*
Permetrina, ação ectoparasiticida da, 1039-1040
Permutador sódio-cálcio, na contratilidade cardíaca, 210
Permutadores de Na^+/H^+ (NHE3), 250, 251*f*
Peróxido de benzoíla, 1042
Peróxido de hidrogênio, 870-871
Peroxigênio, compostosde, 870-871
Pertuzumabe, 961
Peso molecular (PM), do fármaco, 3

booksmedicos.org

Pesquisa
básica, 14*q*
translacional, 12
Pesticidas, 978-980
botânicos, 980, 981*f*
carbamato, 980, 980*t*
organoclorados, 978-979, 978*t,* 981*f*
organofosforados, 979-980, 979*t*
Petidina, 545, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Picada de cobra, tratamento
cascavel, 960, 1011, 1139*t*
cobra coral, 960, 1139*t*
Picrolimo, uso dermatológico do, 1039
Pigmentação, agentes de, 1040-1041
hidroquinona, monobenzona e mequinol, 1040-1041
trioxsaleno e metoxsaleno, 1041
Pilocarpina, 119*t*
estrutura da, 107, 108*f*
para secreção salivar, 116
Pimozida
interações medicamentosas da, 1129*t*
para psicose, 494
para tiques, 485, 487*t*
química estrutura da, 493*f,* 494
Pindolol, 160*t,* 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
eficácia intrínseca do, 6
estrutura do, 159*f*
para hipertensão, 179
Pioglitazona, 737, 737*t,* 743*t*
Pipecurônio, 458*f*. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
Piperaquina, para malária, 888*f,* 889*t,* 891, 891*t*
Piperazina, para helmintos, 909*t,* 914
Pirazinamida, para tuberculose, 816*t,* 818-819, 823*t*
Pirbuterol, para asma, 340
Piretrina, 980, 981*f*
Piridostigmina, 119*t*
para *miastenia gravis*, 117
para reversão de bloqueio neuromuscular, 464-465
Pirimetamina, para malária, 888*f,* 889*t,* 896
Pirimidina, análogos da, flucitosina, 827*f,* 828, 833*t*
Pirimidina, inibidores da síntese de, para imunossupressão, 957-958
Piroxicam, 620*f,* 621*t,* 624-625. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
Pitavastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*
Pitolisante (BF2649), 273
Placenta, metabolismo de fármacos, 1014. *Ver também* Gravidez, farmacologia da
Plasma, frações do, 598-599, 598*t,* 600*t*
para distúrbios da coagulação, 598-599, 598*t,* 600*t*
Plasma, proteínas de ligação, 53, 53*q*
Plasma fresco congelado, para reversão da varfarina, 592
Plasmodium, ciclo de vida, 886, 887*f*
Platina, análogos da, 925-927, 926*t*
Plerixafor, 577*t,* 579*f,* 580, 581*t*
Plexo de Auerbach, 89, 89*f*
Plexo de Meissner, 89
Plexo mientérico, 89, 89*f*
Plexo submucoso, 89, 89*f*
Plicamicina
na homeostasia óssea, 756
para doença de Paget óssea, 763-764
para hipercalcemia, 757-758
Pneumocistose, pentamidina para, 901-903
Pneumonia adquirida na comunidade, cefalosporinas e vancomicina para, 769, 787
Podofilo, resina, para condiloma acuminado e verrugas, 1047-1048
Podofilox, uso dermatológico do, 1047-1048
Policarbofila, 1063
Polietilenoglicol, solução eletrolítica, para eliminação de toxinas, 1006
Polietilenoglicol equilibrado, 1063-1064
Polimixina B, sulfato de, 1035-1036
Polimixinas, 866
Polimorfismo, 75*t*
Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), 68, 75*t*
Polimorfismos de enzimas de fase I, no metabolismo de fármacos, 63*f,* 64-68, 66*t*-67*t,* 68*f*
Polimorfismos de enzimas de fase II, no metabolismo de fármacos, 68-69
Polimorfismos de região não codificadora, 75*t*
Poliovírus, vacina inativada (IPV), 1135*t*
Polipeptídeo amiloide das ilhotas pancreáticas (IAPP), 723, 724*t*
análogos, 740-741, 744*t*
Polipeptídeo pancreático (PP), 308
Polivinil pirrolidona (PVP), 868-869
Poluentes ambientais, 982-984
asbestos, 984
bifenilas coplanares, 983
bifenilas polibrominadas (PBB), 983
bifenilas policlorinadas (PCB), 982-983
compostos perfluorinados (CPF), 983-984
dibenzofuranos policlorinados (PCDF), 983
dibenzo-*p*-dioxinas policlorinadas (PCDD, dioxinas), 983
disruptores endócrinos, 984
ésteres de bifenilas polibrominadas (EPBB), 983
Poluentes do ar, 973-976
dióxido sulfúrico, 974*t,* 975
fontes de, 973-974
monóxido de carbono, 974-975, 974*t*
óxidos de nitrogênio, 974*t,* 975-976
ozônio e outros óxidos, 974*t,* 976
valores limites de exposição permissíveis de, 974*t*
Pomalidomida
para imunossupressão, 956
para mieloma múltiplo, 941
Posaconazol, 829*t,* 831
Pós-carga, 212*f,* 213
Pós-despolarização tardia (PDT), 214, 230, 231*f*
Pós-despolarizações precoces (PDP), 230, 231*f*
Potássio, iodeto de, 671-672, 677*t,* 678*t*
Potássio, íon (K^+)
efeitos do, 227*q*
na atividade elétrica da membrana, 225-226, 226*f*
na condutância, 227*q*
no gradiente eletroquímico, 227*q*
Potássio, para arritmia, 243, 247*t*
Potássio, perclorato de, 671
Potássio, perda renal de, por inibidores da anidrase carbônica, 255*t,* 256
Potência
definição de, 35
farmacológica, 35-36, 35*f*
Potenciação de longo prazo (PLP), 363
Potenciais de ação
cardíacos, canais de cálcio no, 227-228, 227*f*
potenciais de repouso no, 228-229, 228*f*
Potencial de repouso
dos canais de sódio, 228, 228*f*
nos potenciais de ação, 228-229, 228*f*
Potencial de reversão, 226
Potencial excitatório pós-sináptico (PEPS), 100-101, 101*f,* 358*f,* 359
Potencial inibitório pós-sináptico (PIPS), 100, 101*f,* 358*f,* 359
Potencial sináptico, 358-359, 359*f*
Prader-Willy, síndrome de, hormônio de crescimento para, 647
Pralatrexato, 928*t,* 929
Pralidoxima (PAM), 128-129
Pramipexol. *Ver também* Dopamina, agonistas do receptor
para doença de Parkinson, 478, 487*t*
para síndrome das pernas inquietas, 486, 487*t*
Pramoxina, usos antipruriginosos da, 1049
Pranlintida, para diabetes melito, 741, 744*t*
Pranlucaste, 324
Prasugrel, 596
Pravastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*
Praziquantel, para helmintos, 909*t,* 914-915
Prazosina, 155, 155*t*. *Ver também* Fármacos antagonistas de adrenoceptores
para hipertensão, 175*t,* 180
Pré-carga, 213, 213*f*
Prednisolona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides
estrutura da, 683*f*
tópica, 1044-1046, 1045*t,* 1046*t*

booksmedicos.org

Prednisona, 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides
de liberação retardada, 633
para asma, 344-345, 352*t*
tópica, 1044-1046, 1045*t*, 1046*t*
Pregabalina
para analgesia, nos canais iônicos, 538*q*
para convulsões, 406, 419*t*
Preparações para alergia de venda livre, 1087*t*
Prescrição médica, 1109
Prescrições, 1108-1116, 1109*f*
abreviações nas, 1111*t*
conversões para, 1110
cumprimento das, 1112-1113
elementos das, 1109-1110, 1109*f*
erros de omissão nas, 1111
erros nas, 1110-1111
escrita deficiente, 1112
fatores legais nas, 1113-1115
direito de prescrever, 1114, 1114*q*
FDA, 1113
prescrição eletrônica, 1113
substâncias controladas, 1113-1114, 1114*t*
usos indicados e não indicados, 1115
vigilância da segurança do medicamento, 1115
fatores socioeconômicos das
custo, 1116*q*
outros fatores de custo, 1116
prescrição genérica, 1115-1116
prescrição eletrônica nas, 1112, 1113
prescrição racional, 1108-1109
prescrições de medicamentos inadequados nas, 1112
segurança das, 1113
Pressão arterial média, regulação autônoma da, 97-99, 99*f*
Pressão parcial, 422-423
Pressão sanguínea
angiotensina II na, 297
contraceptivos hormonais femininos na, 709
metanfetamina na, 87, 104
Pressão sanguínea, regulação da, 169-171
barorreflexo postural na, 171, 171*f*
normal, 170-171, 170*f*
resposta renal à diminuição da pressão sanguínea, 171
Prilocaína, 443*t*, 452, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
Primaquina, para malária, 888*f*, 889*t*, 890*t*, 894-895
Primeiros estudos em humanos, 14*q*
Primidona
para convulsões, 404-405, 405*f*, 418*t*
para tremor, 483
Princípios da farmacologia, 3-10. *Ver também tópicos específicos*
grupos de fármacos nos, 10
interações fármaco-corpo, 5-10
natureza dos fármacos, 3-5
Prinzmetal, angina de, 191
Probenecida, 635*f*, 636
Probenecida, interações medicamentosas do, 1129*t*
Procaína, 441*q*
Procainamida, para arritmia, 233-235, 235*t*, 236*t*, 246*t*
Procarbazina, 924-925, 926*t*
Prociclidina, para parkinsonismo, 481, 481*t*, 487*t*
Proclorperazina, 1070
Produto genérico, 17
Produtos tóxicos, metabolismo de fármacos a, 63, 65*f*
Profármaco, 7
Profilaxia antimicrobiana
cirúrgica, 882-883, 883*t*
critérios de classificação de feridas da NRC e, 883*q*
não cirúrgica, 883, 884*t*
Progabida, 467
Progesterona, 697*f*, 703-707
contraindicações e cuidados com, 707
efeitos adversos da, 707
efeitos fisiológicos da, 704-705
farmacocinética da, 704
usos clínicos da, 705-707
usos diagnósticos da, 707
Progesterona, síntese do receptor de, estrogênios na, 701
Progestinas, 703-707
contraindicações e cuidados com, 707
efeitos adversos das, 707
efeitos fisiológicos das, 704-705
em progestinas sintéticas, 704*t*, 705, 705*f*, 706*t*-707*t*
farmacocinética das, 704
naturais (progesterona), 697*f*, 703
sintéticas, 703-704, 704*t*
usos clínicos das, 705-707
usos diagnósticos das, 707
Programação sequencial, na quimioterapia do câncer, 922
Proguanil, para malária, 888*f*, 889*t*, 890*t*, 896-897
Proinsulina, 724, 724*f*
Projeção de neurônios, 361, 361*f*
Prolactina (PRL), 644, 644*f*, 645*t*, 655
Prolactina, antagonistas da. *Ver* Agonistas da dopamina
Prometazina, 1070
Propafenona, para arritmia, 235*t*, 236*t*, 238-239, 246*t*
Propilenoglicol
ações ceratolíticas do, 1047
como veículo dermatológico, 1047
Propiltiuracila (PTU), 670-671, 671*f*, 677*t*
para tireotoxicose na gravidez, 676
Propiverina. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
para distúrbios urinários, 128
Propofol, para anestesia, 430-433, 431*f*, 431*t*
Propoxifeno, 546. *Ver também* Agonistas opioides
Propranolol, 160*t*, 161. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
estrutura do, 159*f*
para angina de peito, 206*t*
para arritmia, 239, 246*t*
para hipertensão, 175*t*, 178-179
para hipertireoidismo, 672, 675, 676, 677*t*
para profilaxia da enxaqueca, 285
para tremor, 482
estudo de caso com, 20, 40
Propriedades agonista-antagonistas mistas, 24-25, 25*f*
Prostaciclinas (PGI_2), 315
Prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), 325*f*
Prostaglandinas
efeitos das, 320-323
estruturas das, 325*f*
nos rins, 254
Prostaglandinas, análogos da
estruturas das, 325*f*
para proteção da mucosa gástrica, 1060-1061
Prostaglandinas, produtos da síntese de endoperóxidos, 314-316, 315*f*
Prostanoides, biossíntese dos, 314-316, 315*f*
Prostanoides, receptores de, 318-320, 318*f*, 319*t*
Prostanoides mediadores, pelo ácido araquidônico, 619, 622*f*
Prostatectomia, frequência e incontinência urinária após, 121, 132
Protamina, sulfato de, para reversão da heparina, 590
Proteína C, 586
Proteína de ligação da penicilina (PBP), 771-772, 771*f*
Proteína de ligação limitada por capacidade, 53
Proteína S, 586
Proteínas associadas a sinaptossoma (SNAPs), 90, 91*f*
Proteínas de fusão, 90, 91*f*. *Ver também tipos específicos*
Proteínas de ligação
concentração de albumina nas, 53
fatores na, 53
limitada por capacidade, 53
plasma, 53, 53*q*
Proteínas de membrana associadas à vesícula (VAMP), 90, 91*f*
Proteínas de transporte, como receptores de fármacos, 21
Proteínas estruturais, como receptores de fármacos, 21
Proteínas G, 30, 30*f*, 31*f*, 31*t*
Proteínas reguladoras, como receptores de fármacos, 21
Proteínas transportadoras associadas à resistência a múltiplos fármacos (MDR), 8, 9*t*

booksmedicos.org

Proteoglicano vesicular (VPG), 90
Protótipos de fármacos, 10
Protrombina, complexo da, concentrações, 596*t*
  para reversão da varfarina, 592
Protrombina, deficiência de, 598*t*
Protrombina, tempo de (TP), 591
Prucaloprida, ação laxante da, 1065
Pseudobstrução colônica aguda, 1062
Pseudocolinesterase. *Ver* Butirilcolinesterase (BCHE)
Pseudoefedrina, 146
Psicose
  fármacos para, 490-502, 507*t,* 508*t*
  natureza da, 491
Psílio, 1063
Psilocibina, 556*t*
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t,* 559
Psoralenos, para distúrbios de pigmentação, 1041
Psoríase, fármacos para
  acitretina, 1043
  agentes biológicos
    alefacepte, 1043-1044
    ésteres do ácido fumárico, 1044
    inibidores do TNF, 1044
    ustequinumabe, 1044
  calcipotrieno e calcitriol, 1043
  corticosteroides + calcipotrieno/calcitriol + xampu de alcatrão de carvão, 1033, 1051
  tazaroteno, 1043
p-terciário amilfenol, 869
Puberdade precoce central, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas para, 654Doença pulmonar. *Ver também tipos específicos*
  no metabolismo de fármacos, 71
Purina, análogos da, para doença inflamatória intestinal, 1074, 1080*t*
Purina, antagonistas da
  cladribina, 928*t,* 931
  fludarabina, 928*t,* 931
  6-tiopurinas, 928*t,* 930-931, 931*f*
Purinas, no sistema nervoso central, 368
Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), imunoglobulina intravenosa para, 1138*t*

Q

Qinghaosu, para malária, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 891-892
Quantais, curvas dose-efeito, 36-37, 36*f*
Quantidade, de exposição, 973
Quazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Quelantes, 995-999. *Ver também tipos específicos*
  azul da prússia, 998-999
  desferroxamina, 996*f,* 998
  desferasirox, 998
  dimercaprol, 990-991, 992, 994, 996, 996*f*
  edetato de cálcio dissódico, 990-991, 995*f,* 997
  farmacologia dos, 995, 995*f*
  penicilamina, 996*f,* 998
  preparações disponíveis, 999*t*
  succímero, 990-991, 993, 994-997, 996*f*
  unitiol, 992-995, 997-998
Quetiapina, 493*f,* 494, 507*t*
Quilomicronemia primária, 605-606, 605*t*
Quilomícrons, 603
Quimiocinas, 947
Quimioterapia, náuseas e vômitos induzidos por, antagonistas do receptor de serotonina 5-HT_3 para, 1069, 1080*t,* 1081*t*
Quimioterapia, neutropenia induzida por, G-CSF para, 579, 579*f,* 581*t*
Quimioterapia adjuvante, 920
Quimioterapia de indução primária, 919
Quimioterapia do câncer, 918-945
Quimioterapia neoadjuvante, 919-920
Quimioterapia para câncer colorretal
  deficiência da enzima di-hidropirimidina desidrogenase na, 939
  estudo de caso, 918, 939
Quinagolida, 655-656
Quinapril, para hipertensão, 184-185
Quinestrol, 699, 699*f*. *Ver também* Estrogênios
Quinidina
  interações medicamentosas da, 1129*t*-1130*t*
  para arritmia, 235-236, 235*t,* 236*t,* 246*t*
  para malária, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 892-893
Quinina, para malária, 888*f,* 889*t,* 890*t,* 892-893
Quinolonas, antibióticos, interações medicamentosas das, 1130*t*
Quinupristina-dalfopristina, 794-795, 797*t,* 798*t*
Quiralidade, 4

R

Rabeprazol, 1056-1060. *Ver também* Inibidores da bomba de prótons (IBP)
Radiação, náuseas e vômitos após, antagonistas do receptor 5-HT_3 de serotonina para, 1069, 1080*t,* 1081*t*
Radiofrequência, ablação com cateter, para arritmias cardíaca, 242*q*
Raiva, imunoglobulina intravenosa para, 1138*t*
Raiva, vacina, 1135*t*
Raloxifeno, 713, 714*f*
  para osteoporose, 754*q,* 762, 764*t*
Raltegravir, 844*t,* 855-856
Ramelteona, 281*q,* 371, 372*t,* 382*t*. *Ver também* Melatonina, agonistas do receptor
  para insônia, 372*q*
Ramipril, para hipertensão, 184-185
Ramo ascendente espesso, 252, 252*f*
Randomização, 15*q*
Ranibizumabe, 963
Ranitidina, 278, 290*t,* 1054-1056. *Ver também* Antagonistas do receptor de H_2
RANK, inibidores do ligante (RANKL), para hiperparatireoidismo, 764*t,* 765*t*
RANK, ligante (RANKL), 750
Ranolazina
  para angina de peito, 203-204, 207*t,* 208*t*
  para arritmia, 243
Rapamicina, 955-956
  na expectativa de vida, 1024
Raquitismo
  hereditário resistente à vitamina D, 762-763
  nutricional, 762
  por pseudodeficiência de vitamina D, 762
Rasagilina, para parkinsonismo, 479, 487*t*
Rasburicase, deficiência de G6PD no metabolismo de, 79*t,* 82
Raxibacumabe, 963
Razão de extração (RE)
  efeito de primeira passagem e, 43*t*-44*t,* 47*f,* 48
  fórmula para, 47
Razão normalizada internacional (INR), 591
Reação adversa a fármacos (RAF), 18
Reações de fase I, 57, 57*f,* 60*t*-61*t*
  sistema oxidase de função mista microssomal e, 58-59, 58*f*
Reações de fase II, 57, 57*f,* 62-63, 63*f,* 64*t*
Reações distônicas agudas, por antipsicóticos, 500-501
Reações medicamentosas
  Antagonistas do receptor de H1, 277-278
  de hipersensibilidade, 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
  dermatológicas, 1033, 1035*t*
Reatividade do fármaco. *Ver também fármacos específicos*
  ligações e, 3-4
Reboxetina, 147
Receptor acoplado à proteína G (GPCR), 30, 30*f,* 31*f,* 31*t*
  adrenoceptores como, 134, 134*f*
  fosforilação na regulação de, 31, 32*f*
  na adição, 553, 554*f,* 556*f,* 556*t*

booksmedicos.org

Receptor adrenérgico. *Ver* Adrenoceptor
Receptor ativado por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR-γ), 737
Receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibidores do, 936-938, 937*t*
Receptores, 20-35. *Ver também tipos específicos*
  alcance da concentração do fármaco, alteração no, 37
  alterações no número ou função dos, 37-38
  autônomos, 96, 97*t*
  de fármacos (*Ver também medicamentos específicos e receptores*)
    história dos, 2
  na adição, 553, 556*f*
  na dose e resposta clínica do fármaco, 35-39 (*Ver também* Dose, resposta clínica e)
  resposta distal aos, alterações nos componentes dos, 38
Receptores, classes de. *Ver também tipos específicos*
  como mediadores agonistas e antagonistas, 20-21
  conceito de receptor e, 20-21
  definição de, 3, 20
  desenvolvimento de fármacos e, 34-35
  intracelulares, para agentes lipossolúveis, 26-27, 27*f*
  "gene-ativo", 26-27
  mecanismos de sinalização e ação do fármaco nos, 26-34
  na concentração e resposta do fármaco, 20, 21-26 (*Ver também* Dose, nos efeitos farmacológicos)
  na seletividade de fármacos, 20
  natureza macromolecular dos, 21
  nomenclatura para, 4-5
  órfãos, 21
  sítios de ligação inertes nos, 7
  tipos de, 21
Receptores acoplados à proteína G_{io}
  fármacos ativadores, 558-560, 560*f*
    ácido gama-hidroxibutírico, 556*t*, 559, 560*f*
    canabinoides, 556*t*, 558-559, 560*f*
    LSD, mescalina e psilocibina, 556*t*, 559-560
  na adição, 553, 554*f*, 556*f*
Receptores de catecolaminas
  agonistas ligantes aos, 135, 136*f*
  estrutura de, 140*f*
Receptores de depuração, 602
Receptores de gastrina (CCK-B), 1052-1053, 1053*f*
Receptores de neurotransmissores, no sistema nervoso central, 357-358, 357*f*
Receptores de pró-renina, 297*f*, 299
Receptores de tirosinas-cinase, 27-28, 28*f*
  vias de sinalização, 27
Receptores delta opioides, 531, 532*t*
Receptores eicosanoides, 318-320, 318*f*, 319*t*
Receptores extras, 22, 22*f*
Receptores intracelulares, para agentes lipossolúveis, 26-27, 27*f*
Receptores ionotrópicos, fármacos mediando efeitos por, 560-562. *Ver também fármacos específicos*
  álcool, 561-562
  benzodiazepínicos, 561
  cetamina e fenciclidina, 561
  inalantes, 562
  nicotina, 560-561
Receptores ionotrópicos, na adição, 553, 554*f*, 556*f*, 556*t*
Receptores metabotrópicos (metabólicos), sistema nervoso central, 357*f*, 358
Receptores muscarínicos (M), 96, 97*t*
  célula parietal M_3, 1052-1053, 1053*f*
  subtipos e características dos, 31*f*, 105-106, 106*f*, 106*t*
Receptores não acoplados, opioides, 537
Receptores nicotínicos (N), 96, 97*t*
  subtipos e características dos, 29*f*, 88*f*, 106, 106*f*, 106*t*
Receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR), 455-456, 456*f*
  mecanismos de ação dos, 29, 29*f*
Receptores opioides, 531, 532*t*
  distribuição dos, na analgesia, 534-537, 536*f*, 537*f*
  mecanismos de ação dos, 532*t*, 533*t*, 534
Redução do intervalo, na quimioterapia para o câncer, 922
Redutase, inibidores da. *Ver* Inibidores da HMG-CoA redutase
Redutores de acidez, de venda livre
  antagonistas de H_2, 1087*t*
  inibidores da bomba de prótons, 1087*t*
Reflexo quimiorreceptor, 281
Regadenosona, 203*q*
Regeneradores da colinesterase, 128-129, 131*t*, 132*t*
Regulação, de fármacos, 10-18. *Ver também* Desenvolvimento e regulação de fármacos
Regulação, flexível, 34
Regulação pós-sináptica autônoma, 100-101, 101*f*
Regulação pré-sináptica autônoma, 99-100, 100*t*
Relações estrutura-atividade, 34
Relações graduadas por dose-resposta, 35-36, 35*f*
Relações tireoide-hipófise, 665, 667*f*
Relatos de casos, 14*q*
Relaxantes musculares
  esqueléticos, 455-471 (*Ver também tipos específicos*)
    fármacos bloqueadores neuromusculares, 455-465
    fármacos espasmolíticos, 465-468, 469*t*
    preparações disponíveis, 470*t*
  sedativos-hipnóticos, 377, 379-380
Relaxinas ovarianas, 708
Relcovaptana, 302. *Ver também* Vasopressina, antagonistas do receptor
  nos peptídeos vasoativos, 310*t*
Remediação cognitiva, para esquizofrenia, 502
Remifentanila, 545, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Remoção de sódio, para insuficiência cardíaca crônica, 219
Remodelamento cardíaco, 213
Renina, 294
  controle da liberação de, 295-296, 296*f*
Renina, inibidores da
  no sistema renina-angiotensina, 295*f*, 297*f*, 299
  nos peptídeos vasoativos, 309*t*
  para hipertensão, 188*t*
  para insuficiência cardíaca, 217
  preparações disponíveis, 311*t*
Renshaw, células de, 366
Repaglinida, 735, 736*t*, 743*t*
Repinotano, 280
Reserpina
  para doença de Huntington, 487*t*
  para hipertensão, 175*t*, 178, 187*t*
Resinas de ligação de ácidos biliares, 613, 616*t*
  com derivados de ácido fíbrico, 615
  com ezetimiba, niacina, e inibidores da redutase, 615
  com inibidores da HMG CoA redutase, 615
  com niacina, 615
  interações medicamentosas das, 1123*t*
Resinas de ligação de sais biliares, para diarreia, 1065
Resistência a glicocorticoides generalizada primária, corticosteroides para, 687
Resistência a múltiplos fármacos, genes *(MDR)*, 37
Resistência a múltiplos fármacos tipo 1 (MDR1), transportador, 8, 9*t*
Resistência aos antibióticos, 767
Resposta do fármaco
  idiossincrásica, 36
  variação na, 37-38
  variações quantitativas na, 37
Resposta imune, 619
Respostas homeostáticas, para função cardiovascular, 99, 99*f*
Ressincronização cardíaca, para insuficiência cardíaca crônica, 220
Ressuscitação com lipídeos, 450*q*
Restrição de sal na dieta, para insuficiência cardíaca crônica, 219
Retapamulina, 1035

booksmedicos.org

Reteplase, 595
Retigabina, para convulsões, 408, 419*t*
Rh negativo, no trabalho de parto, imunoterapia para, 946, 969
Rho cinases (ROCK), 204
Ribavirina
  interferona peguilada com, 79*t*, 84-85
  para febre de Lassa e febres hemorrágicas virais, 863
  para hepatite C, 861
  para *influenza* A e B, 862-863
  para vírus sincicial respiratório, 862
Rifabutina, para tuberculose, 816*t*, 821
Rifampicina
  interações medicamentosas da, 1130*t*
  para hanseníase, 822-823, 823*t*
  para tuberculose, 816*t*, 817-818, 823*t*
Rifapentina, para tuberculose, 816*t*, 821
Rilonacepte, 632-633, 966
Rilpivirina, 844*t*, 851
Riluzol, ações espasmolíticas do, 467
Rimantadina, para *influenza*, 862
Rimonabanto, para dependência de canabinoides, 564, 565*t*
Rinoconjuntivite alérgica, cromoglicato dissódico e nedocromil para, 345, 352*t*
Rins
  angiotensina II nos, 297
  mecanismos de transporte tubular no, 249-255
  segmentos do néfron e funções, 251*t*
Riociguate, para hipertensão pulmonar, 306*q*
Risco, 972
Risedronato
  na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*
  para doença de Paget do osso, 763
  para hipercalcemia, 764*t*
  para metástases ósseas, 764*t*
  para osteoporose, 754*q*, 762, 764*t*
Risperidona, 493*f*, 494, 507*t*
Ritanserina, 286
Ritmo cardíaco normal, 224-229. *Ver também* Eletrofisiologia do ritmo cardíaco normal
Ritmo sinusal normal, ECG do, 232*f*
Ritonavir, 844*t*, 852
Rituximabe, 961
  para artrite reumatoide, 628
  para leucemia linfocítica crônica, 940
Rivaroxabana, 592-593
Rivastigmina, para doença de Alzheimer, 1028
RNAs de pequena interferência (siRNAs), terapêuticos, 2
Rocurônio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  estrutura do, 458*f*
  propriedades do, 459*t*, 460*t*, 469*t*
Roflumilaste, 341
Rolofilina, ações diuréticas da, 257
Romidepsina dermatológica, 1050-1051
Romiplostio, 577*t*, 580-581, 581*t*
Ropinirol. *Ver também* Dopamina, agonistas do receptor
  para doença de Parkinson, 478, 487*t*
  para síndrome dos membros inquietos, 486, 487*t*
Ropivacaína, 442*t*, 443*t*, 452, 453*t*. *Ver também* Anestésicos locais
  desenvolvimento histórico da, 441*q*
Rosiglitazona, 737*t*, 738, 743*t*
Rosuvastatina, 608-610, 609*f*, 616*t*
Rotavírus, vacina para, 1136*t*
Rotenona, 980, 981*f*
Rotigotina. *Ver também* Dopamina, agonistas do receptor
  para doença de Parkinson, 478
Roubo coronariano, 203*q*
Rubéola, imunoglobulina para, 1139*t*
Rufinamida, para convulsões, 409, 419*t*

S

Sabal serrulata, 1102-1103
S-adenosil-L-metionina (SAMe), 63, 64*t*
Sais não absorvíveis, 1063
Salbutamol, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos
  estrutura do, 339*f*
  para asma, 340, 348-349, 352*t*
Salicilatos, 621, 621*t*, 622*f*
  em agentes de venda livre, 1092*t*
  interações medicamentosas dos, 1130*t*
  tratamento da intoxicação por, 1008-1009
Salicilismo, 1047
Salmeterol
  estrutura das, 339*f*
  para asma, 340, 352*t*
Sampatrilate, 303, 310*t*. *Ver também* Inibidores da vasopeptidase
Sangramento de mucosa associado ao estresse, inibidores da bomba de prótons para prevenção do, 1059
Sanitização, 867*t*
Saquinavir, 844*t*, 852-853
Sarampo, caxumba e rubéola (MMR), vacina, 1135*t*
Sarampo, imunoglobulina para, 1138*t*
Sarcômero, músculo cardíaco, 210, 211*f*
Sarcosserina, 494
Sargramostim, 577*t*, 578-580, 579*f*, 581*t*
Sarin, 119*t*. *Ver também* Inibidores da colinesterase organofosforados
Saxagliptina, 740, 744*t*
SB1440115, 310*t*. *Ver também* Urotensina, antagonistas
Schistosoma haematobium, metrifonato para, 912-913
Schistosoma mansoni, oxamniquina para, 913-914
Secobarbital, 371*f*, 382*t*. *Ver também* Barbitúricos
Secreção ácida gastrintestinal, 1052-1053, 1053*f*
Secreção hormonal, catecolaminas na, 143-144
Sedação, 422*q*. *Ver também* Anestésicos gerais
  consciente, 422*q*
  profunda, 422*q*
Sedativos, 369
Sedativos-hipnóticos, 376
Segundos mensageiros, 30, 30*f*
  AMPc, 31-33, 33*f*
  difusíveis, no sistema nervoso central, 357*f*, 358
  fosfoinositídeos e cálcio, 33-34, 33*f*
  GMPc, 34, 333*f*
Segurança e testes de toxicidade pré-clínicos, 13, 13*t*
Selegilina
  estrutura da, 474*f*
  para depressão, 528*t*
  para parkinsonismo, 477*f*, 479, 487*t*
Seletividade farmacológica
  definição de, 38
  em receptores estruturalmente idênticos, 27*f*, 34
  nos efeitos benéficos vs. tóxicos, 38-39
Semustina, 923*f*, 924
Sensibilidade do órgão-alvo na concentração-alvo, 52
Sensibilização, opioides, 532
Sepse, 332
Sequestradores de ácidos biliares
  para diabetes melito, 741, 744*t*
  para dislipidemia, 616*t*
Serenoa repens, 1102-1103
Serotonina (5-HT), 279-285
  descoberta da, 279
  farmacodinâmica da, 280-282
  farmacologia clínica da, agonistas da serotonina na, 282
  funções da, 92*t*
  na depressão, 512-513, 513*f*
  na esquizofrenia, 491
  no sistema nervoso central, 362*f*, 364*t*, 367
  química e farmacocinética da, 279-280, 279*f*
  química estrutura da, 1067*f*
Serotonina (5-HT), agonistas do receptor de, 283-285, 290*t*, 382*t*
  enxaqueca e, 283-285, 284*f*, 285*t*
  farmacologia clínica da, 282
  preparações disponíveis, 291*t*
Serotonina (5-HT), moduladores do receptor de, para depressão, 528*t*. *Ver também* Agentes antidepressivos
  farmacocinética dos, 518*t*, 519
  farmacodinâmica dos, 520*t*, 521
  farmacologia clínica dos
    efeitos adversos dos, 525
    interações medicamentosas dos, 526-527

booksmedicos.org

preparações disponíveis, 529*t*
química dos, 516
Serotonina, transportador de (SERT, SLC6A4), 95*q*
MDMA (*ecstasy*) no, 564
SERT, transportador, 9*t*
Sertaconazol, 1037
Sertindol, 494
Sertoli, células de, 716
Sertralina, 528*t*. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)
Sevelâmer, para hiperfosfatemia, 759
Sevoflurano, 422-430. *Ver também* Anestésicos inalados
estrutura do, 424*f*
propriedades do, 425*t*
Sexo (gênero), no metabolismo de medicamentos, 69
Sibutramina, 147
Sildenafila, para disfunção erétil, 197*q*
Silibum marianum, 1100-1101
Silodosina, 156
Simeprevir, para hepatite C, 860
Simpatoplégicos, 172, 172*f,* 174-180
agentes bloqueadores de β-adrenoceptores, 175*t,* 178-180 (*Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β)
esmolol, 180
labetalol, carvedilol, e nebivolol, 175*t,* 179-180, 188*t*
metoprolol e atenolol, 175*t,* 179
nadolol, carteolol, betaxolol, e bisoprolol, 175*t,* 179
pindolol, acebutolol, e pembutolol, 175*t,* 179
propranolol, 175*t,* 178-179
agentes bloqueadores ganglionares, 177
agentes bloqueadores neuroadrenérgicos, 187*t*
guanetidina, 175*t,* 177-178, 187*t*
reserpina, 175*t,* 178, 187*t*
antagonistas de adrenoceptores (*Ver* Fármacos antagonistas de adrenoceptores)
bloqueadores α-adrenoceptores, outros, 180
de ação central, 175-177, 175*t,* 187*t*
clonidina, 175*t,* 176-177
fórmulas de, 189*t*
guanabenzo e guanfacina, 176
metildopa, 175*t,* 176
prazosina e outros α_1 bloqueadores, 175*t,* 180
Sinais de Guedel, 428
Sinalização muscarínica, 108, 109*f*
Sinalização nicotínica, 108-110, 109*f*
Sinapse GABAérgica inibitória, fármacos anticonvulsivantes na, 397, 399*f*
Sinapse glutamatérgica excitatória, fármacos anticonvulsivantes na, 397, 398*f*
Sinapses
autônomas, 90
do sistema nervoso central, 358-359, 359*f*
periféricas, 100, 100*t*
Sinaptobrevina, 90
Sinaptotagmina, 90-91
Síndrome alcoólica fetal, 389
Síndrome coronariana aguda, 191-192
vasodilatadores para, 205
Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), 954. *Ver também* Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Síndrome da secreção inadequada de ADH (SIADH), antagonistas de ADH para, 263
Síndrome das pernas inquietas, 485-486
Síndrome de abstinência, 537
abstinência precipitada por antagonistas, 543
definição de, 531
Síndrome de Bartter, 326
Síndrome de Chrousos, corticosteroides para, 687
Síndrome de Cushing, corticosteroides para, 687
Síndrome de DiGeorge, 953
Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO), 650, 652
Síndrome de Horner, 149*q*
Síndrome de Ogilvie, 1062
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 77*t,* 79*t,* 83-84, 83*t,* 84*f*
Síndrome de Tourette. *Ver* Gilles de la Tourette, síndrome de
Síndrome de Turner, hormônio do crescimento para, 647
Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, 597
Síndrome do coelho, 485
Síndrome do intestino curto, teduglutida para, 1077
Síndrome do intestino irritável, fármacos para, 1066-1068, 1079*t*
antagonistas do receptor 5-HT_3 de serotonina, 1066-1067, 1067*f,* 1079*t,* 1081*t*
antiespasmódicos, 1066
ativadores dos canais de cloro, 1067-1068
Síndrome do QT longo
bases moleculares e genéticas da, 229*q,* 230*t,* 231*f*
torsades de pointes na, 229*q,* 233*f*
Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH), insulina para, 732
Síndrome nefrótica, 763
Síndrome neuroléptica maligna (SNM), 282*q,* 282*t*
discinesia na, 485
por antipsicóticos, 502
Síndrome serotoninérgica, 282, 282*q,* 282*t,* 1008
Síndromes de hipertermia, 282*q,* 282*t*
Síndromes tóxicas, tratamento das, 1006-1012
ácido acetilsalicílico (salicilato), 1008-1009
agentes anticolinérgicos, 1007*t,* 1008
anfetaminas e outros estimulantes, 1007-1008
antidepressivos, 1007*t,* 1008
antipsicóticos, 1008
betabloqueadores, 1007*t,* 1009
bloqueadores dos canais de cálcio, 1007*t,* 1009
cianeto e cianeto de hidrogênio, 1007*t,* 1010, 1010*t*
digoxina, 1007*t,* 1010-1011
envenenamento por cascavel, 1011
etanol e fármacos sedativos-hipnóticos, 1007*t,* 1011
etilenoglicol e metanol, 1007*t,* 1011
ferro e outros metais, 1011
inibidores da colinesterase, 1007*t,* 1009-1010
monóxido de carbono e outros gases tóxicos, 1007*t,* 1009, 1010*t*
opioides, 1007*t,* 1011
paracetamol, 65*f,* 1006-1007, 1007*t*
teofilina, 1007*t,* 1011-1012
Sinecatequinas, para verrugas genitais e perianais, 1048
Sinergismo, em fármacos antimicrobianos, 881-882
Sintaxina, 90
Sintomas neurológicos transitórios (SNT), por anestésicos locais, 450
α-sinucleína, 473
Sinucleinopatia, 473
Sinvastatina, 608-610, 609*f,* 616*t*
Sirolimo, 955-956
na expectativa de vida, 1024
Sirtuínas, na expectativa de vida, 1024
Sistema cardiovascular
cininas no, 300
contraceptivos hormonais femininos no, 709
integração autonômica do, 97-99, 99*f*
Sistema da dopamina mesolímbica, na adição, 553, 554*f,* 555*q*
Sistema de oxidação microssomal do etanol (MEOS), 385, 385*f*
Sistema de oxidase microssomal de função mista, 58-59, 58*f*
Sistema de túbulos coletores, 250*f,* 252-254, 253*f*
Sistema endócrino. *Ver também órgãos e distúrbios específicos*
química transmissão no, 87-88
Sistema endócrino hipotalâmico-hipofisário, 643, 644*f*
Sistema geniturinário, adrenoceptores no, 142-143
Sistema imune, 946-954
respostas imunes anormais no, 950-954
autoimunidade, 952-953
hipersensibilidade, 950-952, 952*f*
imunodeficiência, 953-954

booksmedicos.org

respostas imunes normais no, 946-950
sistema imune adaptivo, 947-950, 948*f*, 949*f*, 951*f*
sistema imune inato, 946-947
variações genéticas na função do, 83-85
IFNL3 (IL-28B), 77*t*, 79*t*, 84-85
reações de hipersensibilidade induzidas por fármaco, 77*t*, 79*t*, 83-84, 83*t*, 84*f*
Sistema nervoso autônomo, 87-90
anatomia do, 88-90, 88*f*, 89*f*
divisões do
parassimpático, 88-89, 88*f*
simpático, 88-89, 88*f*
somático, 87
ergotrópico, 97
funções do, 87
na função imune, 87
sistema nervoso entérico no, 89-90, 89*f*
trofotrópico, 97
Sistema nervoso central (SNC), 87, 355-362
angiotensina II no, 297
canais iônicos e receptores de neurotransmissores no, 357-358, 357*f*
toxinas naturais para, 358*q*, 358*t*
contraceptivos hormonais femininos no, 709
fundamentos do, 355
organização celular cerebral no
sistemas hierárquicos no, 361, 361*f*
sistemas neurais inespecíficos ou difusos no, 361-362, 362*f*
organização do
barreira hematencefálica, 356-357
neuróglia, 356, 356*f*
neurônios, 356, 356*f*
simpatomiméticos no, 144
sinapses e potenciais sinápticos no, 358-359, 359*f*
sítios de ação dos fármacos no, 359-361, 360*f*
Sistema nervoso central (SNC), fármacos no idoso, 1027-1029
analgésicos, 1027
antipsicóticos e antidepressivos, 520*t*, 1027
doença de Alzheimer, 1027-1029, 1028*f*, 1029*t*
sedativos-hipnóticos, 1027
Sistema nervoso central (SNC), neurotransmissores do, 362-368
acetilcolina, 362*f*, 364*t*, 366
aminoácido, 363-366
GABA e glicina, 363-366, 364*t*
glutamato, 363, 364*t*, 365*f*
endocanabinoides, 365*t*, 367-368
monoamina
5-hidroxitriptamina, 362*f*, 364*t*, 367
dopamina, 362*f*, 364*t*, 366
histamina, 364*t*, 367
norepinefrina, 362*f*, 364*t*, 366-367
neuropeptídeos, 367
orexinas, 365*t*, 367
óxido nítrico, 368
peptídeos opioides, 365*t*
purina, 368
taquicininas, 365*t*
Sistema nervoso entérico (SNE), 89-90, 89*f*
fisiologia do, 1061-1062, 1062*f*
neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos no, 96
Sistema nervoso ergotrópico, 97
Sistema nervoso parassimpático, 88-89, 88*f*
fibras pré-ganglionares do, 89
Sistema nervoso periférico (SNP), 87
Sistema nervoso simpático, 88-89, 88*f*
estrogênios no, 701
funções do, 133
na liberação de renina, 295
Sistema nervoso trofotrópico, 97
Sistema renina-angiotensina, inibidores do, 298-299
bloqueadores dos receptores de angiotensina, 298-299
inibidores da enzima conversora de angiotensina, 298
inibidores de renina, 295*f*, 297*f*, 299
receptores de pró-renina, 299
Sistema renina-angiotensina, supressão do, para hipertensão, 294, 312
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
contraceptivos hormonais femininos no, 709
sítios de ação dos fármacos que interferem com, 183, 184*f*
Sistema tuberoinfundibular, 495
Sistema venoso portal, hormônios no, 643, 644*f*, 645*t*. *Ver também* Hormônios da adeno-hipófise; Hormônios da neuro-hipófise
Sistemas de liberação de insulina
canetas injetoras portáteis, 730
dispositivos de infusão subcutânea contínua, 730-731
padrão, 730
Sistemas neuronais cerebrais, inespecíficos vs. difusos, 361-362, 362*f*
Sistemas vegetais, 979
Sitagliptina, 740, 744*t*
Sitaxsentano, 304-305, 310*t*. *Ver também* Endotelina, inibidores
Sítio BZ, receptor $GABA_A$, 374
Sítios de ligação inertes, 7
SLC6A2. *Ver* Transportador de norepinefrina (NET)
SLCO1B1, gene, farmacogenômica, 77*t*, 79*t*, 82-83
SNAP-25, 90
SNPs sinônimos, 75*t*
Sobrecarga de ferro, 572, 581*t*
Sódio (Na^+)
em agentes de venda livre, 1092*t*
na atividade elétrica da membrana, 225-226, 226*f*
Sofosbuvir, para hepatite C, 859
Solanezumabe, para doença de Alzheimer, 1029
Solifenacina, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
para distúrbios urinários, 128
Solução de Lugol, 671-672, 677*t*
para doença de Graves neonatal, 676
Solventes, 976-978
hidrocarbonetos alifáticos halogenados, 976-977
hidrocarbonetos aromáticos, 977-978
Somatostatina, 645, 648-649, 648*f*, 723, 724*t*, 1065
para hemorragia de varizes, 1078
Somatostatina, análogos da, 648-649, 648*f*
Somatotrofina. *Ver* Hormônio do crescimento (GH)
Soníferos, de venda livre, 1091*t*
Sorafenibe, 937*t*, 938
Sorbitol, 1063
Sotalol, para arritmia, 235*t*, 236*t*, 239, 240-241, 246*t*
SRX251, 302. *Ver também* Vasopressina, antagonistas do receptor
nos peptídeos vasoativos, 310*t*
SSR240612, 301
Staphylococcus aureus, reação de transpeptidação no, 771, 772*f*
STATs (transdutores de sinal e ativadores de transcrição), 28, 29*f*
Subcitrato de bismuto potássico, para proteção da mucosa gástrica, 1061
Subsalicilato de bismuto, para proteção da mucosa gástrica, 1061
Substância P, 92*t*, 306-307
antagonistas da, 310*t*, 311*t*
Substâncias controladas, 1113-1114, 1114*t*
Substâncias de reação lenta da anafilaxia (SRS-A), 317
Subtipo 1 da orfanina semelhante ao receptor opioide (ORL1), 532
Succímero (ácido dimercaptossuccínico, DMSA), 996-997, 996*f*
para intoxicação por arsênio, 993
para intoxicação por chumbo, 990-991
para intoxicação por mercúrio
aguda, 994
crônica, 995
Sucralfato, para proteção da mucosa gástrica, 1060
Sufentanila, 545, 549*t*. *Ver também* Agonistas opioides
Sulbactam, 780-781, 780*f*
Sulconazol, 1037
Sulfacetamida sódica, para acne, 1036
Sulfadiazina de prata, 871
Sulfadoxina, para malária, 888*f*, 896-897
Sulfadoxina-pirimetamina, para malária, 889*t*
Sulfametoxazol-trimetoprima, combinação, 809-810, 813*t*

booksmedicos.org

Sulfassalazina, 628
para doença inflamatória intestinal, 1071-1073, 1072*f,* 1080*t*
Sulfato, solução de, 1063
Sulfato ferroso, 572, 572*t,* 581*t*
Sulfimpirazona, 635*f,* 636
Sulfonamidas, 807-809, 813*t*
combinações de trimetoprima e sulfametoxazol-trimetroprima, 809-810, 813*t*
farmacocinética das, 808, 808*t*
mecanismos de ação e atividade antimicrobiana das, 807, 808*f*
preparações disponíveis, 813*t*
química das, 807, 808*f*
reações adversas das, 809
resistência às, 808
usos clínicos das, 809
Sulfonas, para hanseníase, 822
Sulfonilureia, agentes de ligação de receptores de
D-fenilalanina, derivados da, 734, 735*t*, 736, 736*t,* 743*t*
meglitinida, análogos da, 734, 736*t,* 743*t*
sulfonilureias, 733-734, 733*t,* 734*t,* 743*t*
Sulfonilureias, 733-735, 743*t*
eficácia e segurança das, 734
estruturas das, 734*f*
mecanismos de ação das, 733, 733*t*
primeira geração, 734-735, 734*f,* 743*t*
segunda geração, 734*f,* 735, 743*t*
Sulfotransferases (SULT), 62, 63*f,* 64*t*
Sulindaco, 621*t,* 625
Sulpirida, 494
Sumatriptana, 283-285, 284*f,* 285*t,* 290*t*
Sunitinibe, 937*t,* 938
Suplementos dietéticos, 1103-1106
coenzima Q10, 1103-1104
definição de, 1094
eficácia dos, 3
fatos históricos e regulatórios dos, 1095
glicosamina, 1104
melatonina, 1104-1106
regulação dos, 1094-1095
toxicidade dos, 3
Suplementos enzimáticos pancreáticos, 1077, 1080*t*
Suramina, para tripanossomíase e leishmaniose, 901*t,* 904
Susceptibilidade do organismo, a agentes específicos, 875
Suspensões, 1020
Suxametônio, 469*t*
farmacocinética do, 458-459, 459*t*
farmacologia clínica do
avaliação da transmissão neuromuscular na, 461-463
paralisia muscular esquelética na, 461
hipertermia maligna por, 429, 464
mecanismos de ação do, 459*f*-461*f,* 460-461, 460*t*
propriedades do, 459*t,* 460*t,* 469*t*
química e estrutura do, 456-457, 457*f*
Suvorexanto, 378*q*

T

T_3, 663, 666-669, 677*t*. *Ver também* Fármacos para tireoide
biossíntese do, 664, 664*f*
efeitos do, 667, 668*f*
farmacocinética do, 665*t,* 666
mecanismos de ação do, 666-667, 669*f*
metabolismo periférico do, 664-665, 665*f*
no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, 665, 667*f*
T_4, 663, 665*t,* 666-669, 677*t*. *Ver também* Fármacos para tireoide
biossíntese do, 664, 664*f*
contraceptivos hormonais femininos com, 709
efeitos do, 667, 668*f*
farmacocinética do, 665*t,* 666
mecanismos de ação do, 666-667, 669*f*
metabolismo periférico do, 664-665, 665*f*
no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, 665, 667*f*
Tabagismo. *Ver* Nicotina
Tabelas de prescrição, 1109. *Ver também* Prescrições
abreviações nas, 1111*t*
erros de omissão nas, 1111
Tacrina, para doença de Alzheimer, 117, 1028
Tacrolimo (FK 506), 955, 1039
Tadalafila, para disfunção erétil, 197*q*
Taenia saginata
niclosamida para, 913
praziquantel para, 915
Taenia solium
niclosamida para, 913
praziquantel para, 915
Talidomida
derivados imunomoduladores da, 956-957
para eritema nodoso da hanseníase, 822
para imunossupressão, 956-957
para mieloma múltiplo, 941
Tamanho do fármaco, 3
Tamoxifeno, 713, 714*f*
para *câncer de mama*, 941
Tansulosina, 155-156, 155*t*. *Ver também* Fármacos antagonistas de adrenoceptores
Tapentadol, 547, 549*t,* 550*t*
Taquicardia ventricular
ECG na, 232*f*
polimórfica, na *torsades de pointes* com síndrome de intervalo QT longo, 229*q,* 231*f,* 233*f*
Taquicininas, 306. *Ver também tipos específicos*
no sistema nervoso central, 365*t*
Taquifilaxia, 36, 38
Tasimelteona, 371
Tau, proteína, 1027-1028
Taxanos e outros medicamentos antimicrotúbulos, 932*t,* 933-934
cabazitaxel, 933
docetaxel, 932*t,* 933
eribulina, 933-934
ixabepilona, 933
paclitaxel, 932*t,* 933
Tazarotena
para acne, 1042
para psoríase, 1043
Tazobactam, 780-781, 780*f*
TCDD, 981*f,* 983
Tedizolida, 796
Teduglutida, para síndrome do intestino curto, 1077
Tegaserode, 285
ação laxante do, 1065
química estrutura do, 1067*f*
Teicoplanina, 782, 785*t*
Telaprevir, para hepatite C, 856*t,* 860-861
Telavancina, 782, 785*t*
Telbivudina, para hepatite B, 858
Telcagepanto, 307, 310*t*. *Ver também* Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
Telipressina, 302
Telitromicina, 794, 797*t*
Telmisartana
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para hipertensão, 185
Temazepam, 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Temozolomida, para câncer de cérebro, 944
Tempestade tireoidiana, 675
Tempo de tromboplastina parcial ativado (PTTA, PTT), 588, 589
Tenecteplase, 595
Tênia, fármacos para
niclosamida, 913
praziquantel, 915
Tenofovir, 845*t,* 848
para hepatite B, 858
Tenoxicam, 625
Teobromina
estrutura da, 341*f*
para asma, 341-342
Teofilina. *Ver também* Metilxantinas
ações diuréticas da, 257
estrutura da, 341*f*
interações medicamentosas da, 1130*t*
para asma, 341-342, 341*f,* 348-349, 352*t*
tratamento da intoxicação por, 1007*t,* 1011-1012
Terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF), para doença inflamatória intestinal, 1075-1076, 1075*t,* 1080*t*
Terapia anti-integrina, para doença inflamatória intestinal, 1076-1077

booksmedicos.org

Terapia com ácidos biliares para cálculos renais, 1077-1078, 1080*t*, 1081*t*
Terapia de reposição com androgênios, em homens, 717-718, 717*t*
Terapia de reposição hormonal (TRH). *Ver também* Gonadais, hormônios e inibidores
  na pós-menopausa, estrogênios para, 701-702
  para insuficiência ovariana prematura, 696, 722
Terapia definitiva, antimicrobiana, 874
Terapia empírica, antimicrobiana, 874-875, 876*t*-878*t*
  abordagem para, 874
  escolha da, 874-875
  etiologia microbiológica na, 876*t*-877*t*
  sítio de infecção na, 878*t*
Terapia fotodinâmica ALA, 1048
Terapia hormonal pós-menopausa, estrogênios para, 701-702
Terapia imunossupressora, 954-963
  acetato de glatirâmer, 958
  agentes citotóxicos
    azatioprina, 957
    ciclofosfamida, 957
    hidroxicloroquina, 958
    inibidores da síntese de pirimidina, 957-958
    metotrexato, vincristina, e citarabina, 958
    pentostatina, 958
    vimblastina, 958
  anticorpos imunossupressores, 958-960
    anticorpos antilinfócitos e antitimócitos, 959
    desenvolvimento de, 958-959
    imunoglobulina intravenosa, 959
    imunoglobulinas hiperimunes, 960
    microdose de imunoglobulina Rh_0(D), 959-960
    moléculas quiméricas, 959
  anticorpos monoclonais, 960-962
    abciximabe, 963
    agentes imunossupressores e anti-inflamatórios, 962-963, 962*f*
    antitumor, 960-961
    denosumabe, 963
    eculizumabe, 963
    liberação de isótopos e toxinas para tumores, 961-962
    palivizumabe, 963
    pegatinibe, 963
    ranibizumabe, 963
    raxibacumabe, 963
  cloridrato de fingolimode, 958
  dimetil fumarato, 958
  glicocorticoides, 954-955, 954*t*
  inibidores da calcineurina
    ciclosporina, 955
    tacrolimo, 955
  micofenolato de mofetila, 956
  proliferação de inibidores de sinal, 955-956
  talidomida, 956-957
  usos clínicos da, 954*t*, 963-964
    distúrbios autoimunes, 964
    transplante de órgãos e de medula óssea, 963-964
Teratógenos, 1017*t*. *Ver também* Gravidez, farmacologia da
  definição de, 1016
  FDA, categorias de risco para, 1018*t*
Terazosina, 155, 155*t*. *Ver também* Fármacos antagonistas de adrenoceptores
  para hipertensão, 180
Terbinafina, 832, 833*t*
  dermatológica
    oral, 1039
    tópica, 1037
Terbutalina
  estrutura do, 145*f*, 339*f*
  para asma, 340, 352*t*
Teriflunomida, 957-958
Teriparatida, para osteoporose, 751, 754*q*, 762, 764*t*
Terlipressina. *Ver também* Agonistas do receptor de vasopressina
  nos peptídeos vasoativos, 309*t*
  para hemorragia de varizes, 1078
Testas farmacogenéticos, na terapia medicamentosa, 69
Teste com eletrochoque máximo, 397
Teste de susceptibilidade, agentes antimicrobianos, 875
Testes de segurança pré-clínicos, 13, 13*t*
Testes de triagem toxicológica, 1005, 1005*t*
Testículos, 716
Testosterona, 716-719
  contraindicações e cuidados com, 719
  efeitos adversos da, 718-719
  efeitos farmacológicos da, 717
  efeitos fisiológicos da, 716-717
  em mulheres, 707-708
  esteroides sintéticos com ação androgênica e anabólica, 717, 717*t*
  fórmulas de, 717, 717*t*, 721*t*
  mecanismos de ação da, 717
  metabolismo da, 716
  síntese da, 681*f*, 698*f*, 716
  usos clínicos da, 717-718, 717*t*
Testosterona, cipionato de, 716-719, 717*t*
Testosterona, enantato de, 716-719, 717*t*
Tétano, vacinas para
  tétano, difteria, pertússis (Tdap), 1136*t*
  tétano-difteria (Td, DT), 1136*t*
Tetrabenazina, para doença de Huntington, 484, 487*t*
Tetracaína, 441*q*
Tetraciclinas, 788-791, 797*t*
  dose de, 791
  estrutura e química das, 788-789
  farmacocinética das, 790
  mecanismos de ação e atividade antimicrobiana das, 789, 789*f*
  preparações disponíveis, 798*t*
  reações adversas das, 791
  resistência a, 790
  usos clínicos das, 790-791
Tetracloreto de carbono, 977-978
Tetraclorodibenzodioxina (TCDD), 981*f*, 983
Tetracloroetileno, 97-978
Tetraetilamônio (TEA), 130-131, 130*f*. *Ver também* Bloqueadores ganglionares
Δ^9-tetra-hidrocanabinol (THC)
  alvos do, 556*f*
  ativação do receptor acoplado à proteína G_{io} por, 556*t*, 558-559, 560*f*
  mecanismos de ação do, 367
  para analgesia, nos canais iônicos, 538*q*
  rimonabanto para dependência por, 564, 565*t*
Tetraiodotironina (tiroxina, T_4). *Ver* T_4
Tetratiomolibdato, para doença de Wilson, 486
Tezosentana, para insuficiência cardíaca, 217
Tiabendazol, 909*t*, 916
Tiagabina, para convulsões, 409-410, 419*t*
Tiamina
  para abstinência de etanol aguda, 394*t*
  para profilaxia da síndrome de Wernicke-Korsakoff, 390-391
  para síndrome de abstinência alcoólica, 391
Tiazolidinedonas, 737-738, 737*t*, 743*t*
Ticagrelor, 596
Ticlopidina, 595-596
Tienopiridinas, 595-596
Tietilperazina, 1070
Tifoide, vacina
  Ti21a, oral, 1136*t*
  VI capsular polissacarídeo, 1136*t*
Tiludronato
  na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*
  para doença de Paget do osso, 763
Timolol, 159*f*, 160*t*, 162. *Ver também* Fármacos antagonistas do receptor β
Tinidazol, 866, 871*t*
  para amebíase, 898-899, 899*t*, 900*f*
Tinzaparina, 587-590, 588*f*. *Ver também* Heparina
Tioamidas, 670-671, 671*f*, 677*t*
Tiofosfato, insecticidas, 114
6-tioguanina (6-TG), 928*t*, 930-931
  TPMT no metabolismo de, 81
Tiois, 330-331
Tionitratos, 192, 194*f*
Tiopental, para anestesia, 431*f*, 431*t*
Tiopurina *S*-metiltransferase (TMPT)
  farmacogenômica da, 77*t*, 78*t*, 81
  polimorfismos genético na, 67*t*, 68-69
6-tiopurinas, 928*t*, 930-931, 931*f*
Tioridazina, 490-502, 492*f*, 507*t*. *Ver também* Agentes antipsicóticos
  para psicose, 492*f*, 493-494, 494*t*

booksmedicos.org

Tiotepa, 922-927, 923*f*. *Ver também* Agentes alquilantes
Tiotixeno, 490-502, 507*t*. *Ver também* Agentes antipsicóticos
  estrutura química do, 492*f*, 494, 494*t*
Tiotrópio, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos (antagonistas)
  para DPOC, 344, 349
Tioxantenos, 490-502, 492*f*, 507*t*. *Ver também* Agentes antipsicóticos
  derivados dos, 492*f*, 494, 494*t*
  estrutura dos, 492*f*
Tipranavir, 845*t*, 853
Tiprolisanto, 279
Tiques, 472-473, 484-485, 487*t*
Tiramina, 94*f*, 146-147, 146*t*
  biossíntese da, 94*f*
  liberação de transmissores noradrenérgicos por, 94
Tireoide, glândula
  autorregulação da, 664*f*, 665
  estimuladores anormais da, 665-666
  função da
    avaliação da, 665-666, 666*t*
    no metabolismo de fármacos, 71
  metabolismo do iodo na, 663
Tireoide, hormônios da, 666-669
  biossíntese dos, 663-664, 664*f*
  efeitos dos, 667, 668*t*
  farmacocinética dos, 665, 665*t*, 666, 668*t*
  fórmulas dos, 667-669
  mecanismos de ação dos, 666-667, 669*f*
  metabolismo periférico, 664-665, 665*f*
  química dos, 665*f*, 666
  transporte dos, 664
Tireoide, neoplasias da, 676-677
Tireoidite de Hashimoto
  bócio atóxico por, 676
  hipotireoidismo por, 665, 672-673, 672*t*
  tireoidite subaguda por, 675
Tireotoxicose
  induzida por amiodarona, 676
  manifestações de, 667, 670*t*
  na gravidez, 676
Tirofibano, 585*f*, 596
Tirosina, nitração da, 331, 331*t*
Tirosina hidroxilase, inibidores da, 167*t*
Tirosina-cinase, inibidores da (TKI), 27, 936, 937*t*
Tirosina-cinase, receptor, 27-28, 28*f*
Tiroxina. *Ver* T_4
Tizanidina, 145, 150, 150*t*. *Ver também* Fármacos simpaticomiméticos, de ação direta
  ações espasmolíticas da, 466*f*, 467, 469*t*
TNF-α, agentes bloqueadores do, 629-631
  adalimumabe, 629, 630*f*
  certolizumabe, 629-630, 630*f*
  efeitos adversos dos, 631
  estruturas dos, 630*f*
  etanercepte, 630, 630*f*
  golimumabe, 630*f*, 631
  infliximabe, 630*f*, 631
Tobramicina, 800*f*, 804, 805*t*
Tocilizumabe, 629, 962
Tofacitinibe, 631-632
Tolazamida, 733-735, 734*f*, 743*t*
  Ver também Sulfonilureias
Tolbutamida, 733-735, 734*f*, 743*t*
  Ver também Sulfonilureias
Tolcapona, para parkinsonismo, 479-480, 487*t*
Tolerância, 36, 553-554
  álcool (etanol), 388
  farmacologia clínica da, 564
  fármacos sedativos-hipnóticos, 377
  indutor, 70
  nitratos e nitritos, 197-198
  opioides, 537, 538, 539*t*, 542-543
Tolmetina, 620*f*, 621*t*, 625. *Ver também* Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE)
Tolnaftato, 1037-1038
Tolterodina, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
  para distúrbios urinários, 128
Tolueno, 977-978
Tolvaptana, 302, 658, 660*t*
  para diurese, 263, 268*t*
  para insuficiência cardíaca, 220
Tônus vascular, 192-193, 192*t*, 193*f*, 194*f*
Topiramato
  para convulsões, 410, 419*t*
  para profilaxia da enxaqueca, 285
  para tremor, 483
Topiramato + fentermina, para obesidade, 283*q*, 284*t*
Topotecana, 932*t*, 934
Torcetrapibe, 614
Toremifeno, 713, 714*f*
Torsades de pointes, na síndrome de intervalo QT longo, 229*q*, 231*f*, 233*f*
Torsemida, para diurese, 257-259, 257*t*, 258*t*, 267*t*
Toxafenos, 978-979, 978*t*, 981*f*
Toxicidade, 3. *Ver também fármacos específicos*
  testes pré-clínicos para, 13, 13*t*
Toxicidade combinada, de interações medicamentosas, 1131
Toxicologia, 971-986
  ambiental, 972
  bioacumulação e biomagnificação, 974*q*
  considerações ambientais, 973
  definição de, 1
  ecotoxicologia, 972
  herbicidas, 980-982
    bipiridil (paraquat), 981*f*, 982
    clorofenoxi (2,4-D, 2,4,5-T), 980-981, 981*f*
    glifosato, 981-982, 981*f*
  metais pesados, 871, 987-995 (*Ver também* Metais pesados)
    quelantes para, 995-999, 999*t* (*Ver também* Quelantes)
  metais
    berílio, 985
    cádmio, 985
    nanomateriais, 985-986
  ocupacional, 971-972
  pesticidas, 978-980
    botânicos, 980, 981*f*
    carbamato, 980, 980*t*
    organoclorado, 978-979, 978*t*, 981*f*
    organofosforado, 979-980, 979*t*
  poluentes ambientais, 982-984
    asbestos, 984
    bifenilas coplanares, 983
    bifenilas polibrominadas (PBB), 983
    bifenilas policlorinadas (PCB), 982-983
    compostos perfluorinados (PFC), 983-984
    dibenzofuranos policlorinados (PCDF), 983
    dibenzo-*p*-dioxinas policlorinados (PCDD, dioxinas), 983
    ésteres de bifenilas polibrominadas (PBDE), 983
    interruptores endócrinos, 984
  poluentes do ar, 973-976
    dióxido de enxofre, 974*t*, 975
    fontes de, 973-974
    monóxido de carbono, 974-975, 974*t*
    óxidos de nitrogênio, 974*t*, 975-976
    ozônio e outros óxidos, 974*t*, 976
    valores limites de exposição permissíveis de, 974*t*
  solventes, 976-978
    hidrocarbonetos alifáticos halogenados, 976-977
    hidrocarbonetos aromáticos, 977-978
  terminologia, 972-973
  tratamento do paciente envenenado por, 1001-1012 (*Ver também* Tratamento do paciente envenenado)
Toxina botulínica, 92
  ações espasmolíticas da, 468
Toxinas, 3
Tramadol, 547, 549*t*, 550*t*, 634
Trametinibe, para melanoma, 944, 1050
Trandolapril, para hipertensão, 184-185
Tranilcipromina, para depressão, 528*t*
Transferases, 62-63, 63*f*, 64*t*. *Ver também tipos específicos*
Transmissão adrenérgica, 92-96, 93*f*-95*f*
Transmissão autonômica, medicamentos na, 101, 102*t*
Transmissão colinérgica, 90-92, 91*f*, 92*t*
Transmissão química. *Ver também* Neurotransmissores, do sistema nervoso central
  no sistema endócrino, 87-88

booksmedicos.org

no sistema nervoso vs. sistema endócrino, 87-88
Transmissão retrógrada, 88
Transmissores sinápticos. *Ver também* Neurotransmissores, do sistema nervoso central
para canais dependentes de ligante e de voltagem, 28-29, 29*f*
Transplante autólogo de células-tronco, G-CSF para, 579-580
Transplante de medula óssea
imunoglobulina intravenosa para, 1138*t*
terapia imunossupressora para, 963-964
Transplante de órgão sólido, terapia imunossupressora para, 963-964
Transportador, variações genéticas, 82-83
Transportador associado à vesícula (VAT), 90, 91*f*
Transportador de ânions orgânicos (OATP1B1), variações genéticas no, 77*t,* 79*t,* 82-83
Transportador de Ca^{2+}-ATPase do retículo endoplasmático sarcoplasmático (SERCA), 210
Transportador de colina (CHT), 90, 91*f*
Transportador de glutamato vesicular (VGLUT), 363
Transportador de monoamina vesicular (VMAT), 92
Transportador de norepinefrina (NET), 9*t,* 92-93, 93*f,* 95*q,* 138, 139*f*
cocaína no, 93
fármacos antidepressivos no, 93
Transportador de P-glicoproteína, 8
Transportadores. *Ver também tipos específicos*
MDR1, 8, 9*t*
MRP1, 9*t*
proteína associada à resistência a múltiplos fármacos, 8, 9*t*
SERT, 9*t*
tipos de, 9*t*
VMAT, 9*t*
Transportadores placentários, 1014
Transtorno afetivo bipolar
fisiopatologia de, 502-503
história de, 502-503
natureza de, 503
Transtorno afetivo bipolar, fármacos para, 503-508
ácido valproico, 506, 508*t*
antipsicóticos, 498
carbamazepina, 507, 508*t*
lamotrigina, 507, 508*t*
lítio, 503-506, 504-505, 508*t*
preparações disponíveis, 508*t*
Transtorno depressivo maior (TDM), 510-514
características do, 510
fármacos para
antidepressivos, 510-530, 528*t*
lítio, 505
fisiopatologia do, 511-514
fatores neuroendócrinos no, 514
hipótese monoaminérgica, 511, 512-514, 513*f*
hipótese neurotrófica, 511-512, 511*f*
integração de hipóteses no, 514
Transtornos esquizoafetivos
antipsicóticos para, 497-498
lítio para, 505
Trastuzumabe, 961
para *câncer de mama*, 941
Tratamento da insuficiência cardíaca, 213-223, 221*t*-222*t*
controle da contratilidade cardíaca normal, 210, 211*f*
farmacologia clínica do, 218-220
para insuficiência cardíaca aguda, 220
para insuficiência cardíaca crônica, 218-220, 218*t*
betabloqueadores e bloqueadores de canais iônicos, 219
digitálicos, 219-220
inibidores da ECA e BRA, 219
ressincronização cardíaca, 220
retirada do sódio, 219
terapia para modulação da contratilidade cardíaca, 220
vasodilatadores, 219
para insuficiência cardíaca diastólica, 220
inotrópicos positivos, 214-217
agonistas de beta-adrenoceptores, 216
bipiridinas, 216
digitálicos, 214-216, 215*f,* 215*t,* 223*t*
em investigação, 216-217
istaroxima, 216
levosimendano, 216
omecantiv mecarbil, 216-217
não inotrópicos
bloqueadores de beta-adrenoceptores, 217218
bloqueadores dos receptores de angiotensina, 217
diuréticos, 217
inibidores da ECA, 217
preparações disponíveis, 223*t*
sistólica vs. diastólica, 218*t*
terapias na, 209-210, 210*t*
Tratamento de bexiga hiperativa, agentes de venda livre, 1090*t*
Tratamento do paciente envenenado, 1001-1012. *Ver também* Toxicologia; *venenos específicos*
epidemiologia do, 1001
inicial, 1003-1006
antídotos específicos, 1006, 1007*t*
aumento da eliminação
diálise, 1005*t,* 1006
diurese forçada, 1006
manipulação do pH urinário, 1006
descontaminação, 1005-1006
ECG e exame de imagem, 1005, 1005*f*
história e exame físico, 1003-1004
laboratório, 1004, 1004*t*
testes de triagem toxicológicos, 1005, 1005*t*
mecanismos da morte em, 1002
síndromes tóxicas, 1006-1012
toxicocinética no
depuração, 1001-1002
volume de distribuição, 1001
toxicodinâmica no, 1002
Travoprosta, para glaucoma, 328
Trazodona, 156, 528*t*. *Ver também* Moduladores dos receptores de 5-HT, para depressão
Trematódeos. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
praziquantel para, 914
Tremor, 472, 483-484
antagonistas de β-receptores para, 165
de repouso, 483
definição de, 472
essencial, 482
intencional, 483
opioides para, 541
por lítio, 505
Treprostinil, 315-316
para hipertensão pulmonar, 326
sódico, 325*f*
Triagem de fármacos, 12-13
Triancinolona (acetonida), 686-692, 686*t*. *Ver também* Corticosteroides sintéticos
estrutura da, 683*f*
para asma, 345
Triantereno
interações medicamentosas do, 1129*t*
para diurese , 257-259, 257*t,* 258*t,* 260-262, 261*t,* 267*t*
Triazolam, 370*f,* 382*t*. *Ver também* Benzodiazepínicos
Trichostrongilus orientalis, pamoato de pirantel para, 915-916
1,1,1-tricloroetano, 977-978
Tricloroetileno, 977-978
Tricomoníase. *Ver* Amebíase, fármacos para
Tricuríase, fármacos para. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
albendazol, 908-909, 909*t*
mebendazol, 912
Trientina, cloridrato de, para doença de Wilson, 486
Trietilenemelamina, 923*f*
Triexifenidil, para parkinsonismo, 481, 481*t,* 487*t*
Trifluridina, para HSV e VZV, 837*f,* 838*t,* 839
Trifosfato de adenosina (ATP)
funções do, 92*t*
no sistema nervoso central, 368
Tri-iodotironina (T_3). *Ver* T_3
Trilostano, 693
Trimetadiona, para convulsões, 400*f,* 413
Trimetazidina, para angina de peito, 204
Trimetobenzamida, 1070

booksmedicos.org

Trimetoprima, 809-810, 813*t*
Tri-orto-cresil fosfato (TOCP), 979
  toxicidade do, 118
Trioxissaleno, para distúrbios de pigmentação, 1041
Tripanossomíase, fármacos para, 901-905, 901*t*-903*t*. *Ver também* Fármacos antiprotozoários
Tripanossomíase americana, fármacos para
  benzonidazol, 901*t,* 904
  nifurtimox, 903*t,* 904
Triptanas, 283-285, 284*f,* 285*t,* 290*t*
  preparações disponíveis, 291*t*
Triptorrelina, 652-654
Troglitazona, 738
Trombina, 585, 586*f*
Trombina, inibidores da
  diretos, 593-594
  indiretos, 587-590, 588*f* (*Ver também* Heparina)
Trombocitopenia, 568
Trombocitopenia induzida por heparina (TIH), 589
Tromboflebite ascendente, trombolíticos para, 595
Trombolíticos, para infarto agudo do miocárdio, 594-595, 594*q*
Tromboplastina, 596*t*
  tecidual, 596*t*
Trombopoietina (TPO), 580, 965*t*
Trombose
  arterial, 597
  profilaxia com óxido nítrico para, 332, 333*f*
  venosa, 597
Trombose venosa profunda (TVP)
  heparina para embolia pulmonar por, 584, 601
  por contraceptivos hormonais femininos, 711
  trombolíticos para, 595
Tromboxano A_2 (TXA_2), 316, 595
  nos rins, 254
Tromboxanos, 320-323
Tropicamida, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
Tropisetrona, propriedades antieméticas da, 1069
Tróspio, 131*t*. *Ver também* Bloqueadores de receptores muscarínicos
  para distúrbios urinários, 128
TRPA1, 538*q*
TRPV1, 538*q*
t-SNAREs, 90
Tuberculina, hipersensibilidade por, 952
Tuberculose, fármacos para, 815-821, 823*t*
  de segunda linha, 819-821
    ácido aminossalicílico, 816*t,* 820
    bedaquilina, 816*t,* 821
    canamicina e amicacina, 816*t,* 820
    capreomicina, 816*t,* 820
    ciclosserina, 816*t,* 820
    etionamida, 816*t,* 819-820
    fluorquinolonas, 820-821
    linezolida, 821
    rifabutina, 816*t,* 821
    rifapentina, 816*t,* 821
  estreptomicina, 816*t,* 819, 823*t*
  etambutol, 816*t,* 818, 823*t*
  isoniazida, 816-817, 816*t,* 823*t*
  pirazinamida, 816*t,* 818-819, 823*t*
  preparações disponíveis, 824*t*
  rifampicina, 816*t,* 817-818, 823*t*
  tipos e dosagem, 815-816, 816*t*
Tuberculose com HIV, fármacos antimicobacterianos para, 815, 824
Tubocurarina, 456, 469*t*. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
  estrutura da, 457*f*
  propriedades da, 459*t*
Túbulo contorcido distal (TCD), 250*f,* 252, 252*f*
Túbulo contorcido proximal (TCP), 249-251, 250*f,* 251*f*
Túbulos renais, mecanismos de transporte, 249-255
  autacoides renais nos
    adenosina, 254
    peptídeos, 254-255
    prostaglandinas, 254
  na alça de Henle, 250*f,* 252, 252*f*
  no sistema tubular coletor, 250*f,* 252-254, 253*f*
  no túbulo contorcido distal, 250*f,* 252, 252*f*
  no túbulo contorcido proximal, 249-251, 250*f,* 251*f*
  segmentos e funções dos néfrons nos, 251*t*

U

UGT1A1, farmacogenômica, 74, 76*t,* 78*t,* 81, 86
Ularitida. *Ver também* Peptídeos natriuréticos
  nos peptídeos vasoativos, 310*t*
  nos rins, 254-255
  para insuficiência cardíaca, 217
Unitiol, 997-998
  para intoxicação por arsênio
    aguda, 992
    crônica, 993
  para intoxicação por mercúrio
    aguda, 994
    crônica, 995
Unoprostona, para glaucoma, 328
Urantida, 309
Urapidil, 156
Ureia, como umectante e ceratolítico, 1047
Ureias nitrosas, 923*f,* 924
Ureidopenicilinas, 775. *Ver também* Penicilinas
Ureídos cíclicos, 418*t*. *Ver também fármacos específicos*
Uridina 5'-difosfoglicuronosil transferase 1 (UGT1A1), farmacogenômica, 74, 76*t,* 78*t,* 81, 86
Urocinase, 587, 587*f,* 594-595
Urotensina, 308-309
  antagonistas, 310*t*
Ursodiol, para cálculos biliares, 1077-1078, 1080*t*
Urticária, 272, 277
Usos de medicamentos sem indicação na bula (*off-label*), 1115
Usos marcados de medicamentos, 1115
Ustequinumabe, 963
  para psoríase, 1044

V

Vaccínia, imunoglobulina, 1139*t*
Vacinas, 1133-1140, 1134*t*-1137*t*. *Ver também* Imunização; *tipos específicos*
  infantil de rotina, calendário recomendado para, 1133, 1137*t*
Vacinas meningocócicas
  meningocócicas conjugadas, 1135*t*
  polissacarídeo meningocócico, 1135*t*
Vacinas pneumocócicas
  conjugada pneumocócica, 1135*t*
  polissacarídeo pneumocócico, 1135*t*
Valaciclovir
  dermatológico tópico, 1039
  para HSV e VZV, 838-839, 838*t*
Valganciclovir, para citomegalovírus, 840*t,* 841
Valores de limites de exposição permitidos (PELs), 974*t*
Valores limites de tolerância (TLVs), 972
Valproato de sódio, para convulsões, 401*f,* 412-413, 419*t*
Valsartana
  no sistema renina-angiotensina, 298-299
  nos peptídeos vasoativos, 309*t*
  para hipertensão, 185
Vancomicina, 773*f,* 781-782, 785*t*
Vapor, 871
Vardenafila, para disfunção erétil, 197*q*
Vareniclina, 119*t*
  para abuso de nicotina, 561, 565*t*
  para interrupção do tabagismo, 118
Varfarina, 590-592
  administração e dosagem da, 591
  interações medicamentosas da, 591-592, 592*t*
  mecanismos de ação da, 586*f,* 586*t,* 590-591, 591*f*
  polimorfismos CYP2C9 e VKORC1 na, 79*t,* 85
  química e farmacocinética da, 590, 590*f*
  reversão da ação da, 592
  toxicidade da, 591

booksmedicos.org

Variações genéticas enzimáticas, 75-82
enzimas de fase I nas, 75-80, 76*t*-79*t*
enzimas de fase II nas, 76*t*-79*t,* 80-81
outras enzimas nas, G6PD, 81-82, 82*t*
Variações no número de cópias (CNV), 75*t*
Variante, 75*t*
Varicela-zóster vírus (VZV), agentes para, 836-839
aciclovir, 836-837, 837*f,* 838*t*
docosanol, 838*t,* 839
fanciclovir, 838*t,* 839
imunoglobulina para varicela-zóster, 1139*t*
penciclovir, 837*f,* 838*t,* 839
trifluridina, 837*f,* 838*t,* 839
vacina para varicela, 1136*t*
valaciclovir, 838-839, 838*t*
Vasculite, reações medicamentosas (tipo III), 951, 952*f,* 967
Vasodilatadores, óxido nítrico como, 332
Vasodilatadores, para angina de peito, 191-208, 206*t*-207*t*. *Ver também agentes específicos*
ação do medicamento na, 193
alopurinol, 204
bloqueadores dos canais de cálcio, 199-203
com doença arterial coronariana e hiperlipidemia, 191, 208
especiais, 203*q*
farmacologia clínica dos
angina de esforço, 204-205, 205*f,* 205*t*
angina instável e síndromes coronarianas agudas, 205
angina vasospástica, 205
nitratos apenas vs. com betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, 205, 205*t*
princípios dos, 204
nitratos e nitritos, 193-199, 199*t,* 206*t*
novos medicamentos, 204*t*
fasudil, 204
inibidores de pFOX, 204
ivabradina, 204
ranolazina, 203-204
outros nitrovasodilatadores, 199
preparações disponíveis, 208*t*
princípios dos agentes, 191
princípios dos, 191-192
β-bloqueadores, 203, 206*t*
Vasodilatadores, para hipertensão, 174*f,* 175*t,* 180-183, 188*t*
bloqueadores dos canais de cálcio, 175*t,* 183, 189*t*
diazóxido, 182-183, 188*t*
diretos, 172
fenoldopam, 183, 188*t*
hidralazina, 175*t,* 181
mecanismos e sítios de ação dos, 180, 181*t*
minoxidil, 175*t,* 181
nitroprusseto de sódio, 171*f,* 182, 188*t*
preparações disponíveis, 189*t*
Vasodilatadores, para insuficiência cardíaca, 217, 222*t*
aguda, 220
crônica, 219
Vasopressina (hormônio antidiurético, ADH), 302, 657-658, 660*t*
estruturas da, 657*f*
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
para diurese, 262
para hemorragia de varizes, 1078
Vasopressina, agonistas do receptor de, 262, 302, 309*t,* 657-658, 660*t*
nos peptídeos vasoativos, 309*t*
preparações disponíveis, 661*t*
Vasopressina, antagonistas do receptor de, 263, 268*t,* 302, 658, 660*t*
nos peptídeos vasoativos, 310*t*
preparações disponíveis, 311*t,* 661*t*
Vasopressina, receptor de, 302
Vecurônio. *Ver também* Fármacos bloqueadores neuromusculares
estrutura do, 458*f*
propriedades do, 459*t,* 469*t*
Vedolizumabe, 963
Veículos
dermatológicos, 1033-1034
farmacológicos, 7
Velocidade de administração, 51
Velocidade de eliminação, 45
Vemurafenibe, para melanoma, 944, 1050
Vendamustina, 925, 926*t*
Venenos, 3. *Ver também* Toxicologia
Venlafaxina, 528*t*. *Ver também* Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)
tratamento da intoxicação por, 1008
Ventilação alveolar, 423-424, 424*f*
Verapamil. *Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio
estudo de caso, 20, 40
para angina de peito, 191, 199-203, 206*t* (*Ver também* Bloqueadores dos canais de cálcio, para angina de peito)
para arritmia, 235*t,* 236*t,* 241-242, 247*t*
para hipertensão, 175*t,* 183
para profilaxia da enxaqueca, 285
Vermífugos. *Ver também* Fármacos anti-helmínticos
albendazol, 908-909, 909*t*
de venda livre, 1088*t*
mebendazol, 912
pamoato de pirantel, 915-916
Verminoses, 908
medicamentos para, 908-916, 909*t* (*Ver também* Fármacos anti-helmínticos)
Vesamicol, 90
Via incerto-hipotalâmica, 495
Via medular-periventricular, 495
Via mesolímbica-mesocortical, 495
Via nigroestriatal, 495
Viajantes
imunização para, 1139-1140
prevenção de malária para, 889*t*
Vias de administração alternativas, de efeito de primeira passagem e, 47*t,* 48
Vias de exposição, 973
Vias de retroalimentação, no cérebro, 361
Vias delimitadas por membrana, no sistema nervoso central, 357*f,* 358
Vias neurotransmissoras,difusas, no cérebro, 361-362, 362*f*
Vigabatrina, para convulsões, 410-411, 419*t*
Vigilância da segurança dos fármacos, 1115
Vilanterol
para asma, 340, 352*t*
para DPOC, 148
Vildagliptina, 740, 744*t*
Vimblastina
para câncer, 931-932, 932*t*
para imunossupressão, 958
Vincristina
para câncer, 932*t,* 933
para imunossupressão, 958
Vinorelbina, 932*t,* 933
Vírus, 835
câncer por, 918-919
replicação dos, 835-836, 836*f*
Vírus da hepatite B (HBV) tratamento em fumantes alcoolistas com HIV, 835, 864
Vírus da hepatite C (HCV), ciclo de vida, 859, 860*f*
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Aids por, 954
ciclo de vida do, 842, 846*f*
tratamento do
agentes antirretrovirais no, 842-856 (*Ver também* Agentes antirretrovirais)
com HBV, em fumantes alcoolistas usuários de metadona, 835, 864
com tuberculose, fármacos antimicobacterianos para, 815, 824
em crianças, imunoglobulina intravenosa, 1138*t*
Vírus sincicial respiratório (VSR), palivizumabe para, 1139*t*
Vismodegibe, dermatológico, 1050-1051
Vitamina B_1. *Ver* Tiamina
Vitamina B_{12}, deficiência de, 570*t,* 572, 574
anemia megaloblástica por, 567, 583
Vitamina B_{12}, terapia, para deficiência de vitamina B_{12}, 572-574, 573*f*
cianocobalamina, 572, 574, 581*t*
farmacocinética da, 572
farmacodinâmica da, 572-574, 573*f*
farmacologia clínica da, 570*t,* 574
hidroxicobalamina, 572, 574, 581*t*
na hematopoiese, 568
preparações disponíveis, 583*t*
química da, 572

booksmedicos.org

Vitamina D
na homeostasia óssea, 748, 748*f*
no intestino, ossos e rins, 752*t*
para doença renal crônica, 760-761
para hiperparatireoidismo, 759
para hipocalcemia, 758-759
para hipoparatireoidismo, 759
para homeostasia óssea, 750*f,* 751-752, 751*t,* 764*t*
para osteodistrofia intestinal, 760
Vitamina D, deficiência/insuficiência nutricional, 759-760
Vitamina D, fórmulas, 764*t*
para doença renal crônica, 760-761
preparações disponíveis, 765, 765*t*
Vitamina D_2, para deficiência/insuficiência de vitamina D, 760
Vitamina D_3
na homeostasia óssea, 748, 750*f*
para deficiência/insuficiência de vitamina D, 760
Vitamina K, para distúrbios de sangramento, 590*f,* 597-598, 598*t*
Vitamina K_1
estrutura da, 590*f,* 597
para distúrbios de sangramento, 597-598, 598*t*
para reversão da varfarina, 592
VKORC1, efeitos poligênicos no, 77*t,* 79*t,* 85
VMAT, transportador, 9*t*
Voglibose, 738, 743*t*
Volume de distribuição (Vd), 42
indicações iniciais do, 54
na concentração-alvo, 52
revisão de estimativas individuais do, 54
Vômitos, 1068-1069, 1068*f*
Voriconazol, 829*f,* 829*t,* 830
Vorinostate, dermatológico, 1050-1051
Vortioxetina, 528*t*. *Ver também* Moduladores dos receptores de 5-HT, para depressão
v-SNAREs, 90

W

Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 388
tiamina para prevenção de, 390-391
Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 230-231
Wuchereria bancrofti, citrato de dietilcarbamazina para, 910-911

X

Xampu de alcatrão de carvão, para psoríase, 1033, 1051
Xantinas, 341*f*. *Ver também* Metilxantinas
Xarope de ipeca, 1006
Xenobióticos, 56
biotransformação dos (*Ver* Biotransformação de fármacos)
definição de, 3
Xileno, 978

Y

YKP3089, 417

Z

Zafirlucaste, 324. *Ver também* Leucotrieno, antagonistas do receptor
estrutura do, 346*f*
para asma, 327, 345-346, 352*t*
Zaleplona, 370, 371*f,* 382*t*. *Ver também* Hipnóticos, novos
Zanamivir, para *influenza*, 861-862
Ziconotida, 538*q,* 550*t*
Zidovudina, 845*t,* 849
Zileutona, 324. *Ver também* Leucotrieno, antagonistas do receptor
estrutura do, 346*f*
para asma, 327, 345-346, 352*t*
Ziprasidona, 493*f,* 494, 507*t*
Ziv-aflibercepte, 937*t,* 938
Zoledronato
na homeostasia óssea, 754-755, 755*f*
para hipercalcemia, 757, 764*t*
para metástases ósseas, 764*t*
para osteoporose, 762, 764*t*
Zolpidem, 370, 371*f,* 382*t*. *Ver também* Hipnóticos, novos
Zona de gatilho quimiorreceptora, 1068, 1068*f*
Zonisamida, para convulsões, 411, 419*t*
Zóster, vacina contra, 1136*t*
Zotepina, 494

booksmedicos.org